(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) **1-0036665**

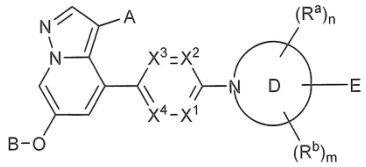
(51)[19] **C07D 471/04**; A61K 31/437; A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2019-02300 (22) 10/10/2017
(86) PCT/US2017/055993 10/10/2017 (87) WO2018/071454 19/04/2018
(30) 62/406,275 10/10/2016 US; 62/447,849 18/01/2017 US; 62/491,180 27/04/2017 US; 62/531,690 12/07/2017 US; 62/566,030 29/09/2017 US
(45) 25/08/2023 425 (43) 25/09/2019 378A
(73) ARRAY BIOPHARMA INC. (US)
3200 Walnut St., Boulder, CO 80301, United States of America
(72) ANDREWS, Steven W. (US); ARONOW, Sean (US); BLAKE, James F. (US); BRANDHUBER, Barbara J. (US); COLLIER, James (US); COOK, Adam (US); HAAS, Julia (US); JIANG, Yutong (US); KOLAKOWSKI, Gabrielle R. (US); MCFADDIN, Elizabeth A. (US); MCKENNEY, Megan L. (US); MCNULTY, Oren T. (US); METCALF, Andrew T. (US); MORENO, David A. (US); RAMANN, Ginelle A. (US); TANG, Tony P. (US); REN, Li (US); WALLS, Shane M. (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT PYRAZOLO[1,5-A]PYRIDIN ĐƯỢC THẾ DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ KINAZA SẮP XẾP LẠI TRONG QUÁ TRÌNH CHUYỂN NHIỄM (RET) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



I

hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, trong đó A, B, X^1, X^2, X^3, X^4, vòng D, E, R^a, R^b, n và m được định nghĩa như nêu trong bản mô tả, là các chất ức chế RET kinaza và hữu ích trong việc điều trị và phòng ngừa các bệnh có thể được điều trị bằng chất ức chế RET kinaza, bao gồm cả các bệnh và rối loạn liên quan đến RET.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

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

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

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

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

Khi gắn kết phức hợp phối tử-đồng thụ thể, sự dime hóa RET và tự phosphoryl hóa

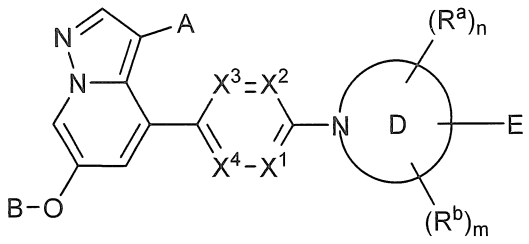
trên các gốc tyrosin trong tế bào bổ sung các protein thích ứng và truyền tín hiệu để kích thích nhiều con đường xuôi dòng. Protein thích ứng gắn kết với các vị trí ghép nối này dẫn đến sự hoạt hóa các con đường truyền tín hiệu Ras-MAPK và PI3K-Akt/mTOR hoặc bổ sung họ CBL của ubiquitin ligaza có chức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

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

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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

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



I

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

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

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

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

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư và/hoặc ức chế sự di

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sáng chế cũng đề xuất ở đây tổ hợp dược phẩm dùng để điều trị bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET, như bệnh ung thư liên quan đến RET có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET) ở bệnh nhân cần điều trị, tổ hợp này chứa (a)

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

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

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

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

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư liên quan đến RET có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm tăng tính kháng lại của bệnh ung thư với chất ức chế RET thứ nhất (ví dụ, sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E, và/hoặc một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4), bao gồm bước sử dụng hợp chất có công

thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, trước khi, trong khi hoặc sau khi sử dụng dược chất trị bệnh ung thư khác (ví dụ, chất ức chế RET kinaza thứ hai).

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

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

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

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

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

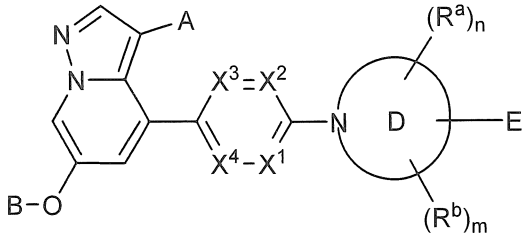
Trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây có cùng ý nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế này thuộc về. Các phương pháp và nguyên liệu được mô tả ở

đây để sử dụng trong sáng chế; các phương pháp và nguyên liệu thích hợp khác đã biết trong lĩnh vực này cũng có thể được sử dụng. Các nguyên liệu, phương pháp, và ví dụ chỉ nhằm mục đích minh họa và không dự định làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Tất cả các tài liệu công bố, đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế, Bằng độc quyền sáng chế, các trình tự, sự truy nhập cơ sở dữ liệu, và các tài liệu viện dẫn khác được nêu ở đây để tham khảo toàn bộ nội dung của chúng. Trong trường hợp có sự khác biệt, bản mô tả này, kể cả các định nghĩa sẽ được kiểm tra.

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

Mô tả chi tiết sáng chế

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



I

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

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

A là H, CN, Cl, metyl, etyl hoặc xyclopropyl;

B là:

(a) hydro,

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

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

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

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

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

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

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

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

(j) $hetCyc^a$,

(k) $(R^1R^2N)C(=O)$C1-C6 alkyl-, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C1-C6 alkyl;

(l) $(R^1R^2N)C(=O)$-, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C1-C6 alkyl, hoặc

(m) $hetCyc^aC(=O)$C1-C6 alkyl-;

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

vòng D là (i) nhân dị vòng no dạng vòng đơn có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ, (ii) nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ, hoặc (iii) hệ vòng dị vòng xoắn no có từ 7 đến 11 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ;

mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-;

R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-, (k) $hetCyc^bC(=O)NH$- hoặc (l) $hetAr^aC(=O)NH$-;

$hetCyc^b$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh, nhân dị vòng có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh, hoặc nhân dị vòng xoắn có từ 7 đến 10 cạnh, mỗi nhân này có từ 1 đến 2 nguyên

tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O, trong đó $hetCyc^b$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ OH, flo, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, C1-C6 alkoxy, và R'R"N- trong đó R' và R" độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl;

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

R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl;

R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$- trong đó phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C3-C6 xycloalkyl, hydroxyC1-C6 alkyl, (C1-C6 alkyl)SO_2-, R^eR^fN- và (R^eR^fN)C1-C6 alkyl- trong đó mỗi nhóm R^e và R^f độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl;

n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

m bằng 0 hoặc 1;

E là:

(a) hydro,

(b) hydroxy,

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

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

(e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-,

(f) (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkoxy-,

(g) Ar^1O-,

(h) $hetAr^2$-O-,

(i) Ar^1NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(j) $hetAr^2NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(k) $R^3C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl;

(l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(n) $R^4R^5NC(=O)$-,

(o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(p) $hetAr^2NR^gC(=O)$-, trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(q) Ar^1(C1-C6 alkyl)C(=O)- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm OH, hydroxy(C1-C6 alkyl), C1-C6 alkoxy hoặc NH_2,

(r) $hetCyc^5C(=O)$-,

(s) $R^4R^5NC(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc

(t) (C1-C6 alkyl)SO_2-;

(u) Ar^1(C1-C6 alkyl)$C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(v) $hetAr^4C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(w) $hetAr^2$-S(=O)-,

(x) (C3-C6 xycloalkyl)CH_2SO_2-,

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

(z) $hetAr^2SO_2$-,

(aa) Ar^1,

(bb) $hetAr^2$,

(cc) $hetCyc^5$,

(dd) C1-C6 alkoxy,

(ee) Ar^1(C1-C6 alkyl)-O-,

(ff) $hetAr^2$(C1-C6 alkyl)-O-,

(gg) $hetAr^2$-O-C1-C6 alkyl-,

(hh) Ar^1(C1-C6 alkyl)NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(ii) $hetAr^2$-S-,

(jj) $Ar^2SO_2NR^g(CH_2)_p$- trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

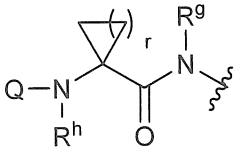
(kk) (C1-C6 alkoxy)C(=O)-,

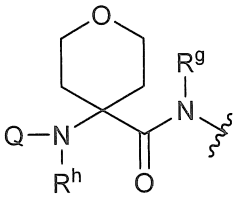
(ll) (C1-C6 alkyl)$NR^gC(=O)O$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

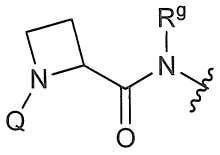
(mm) (C1-C6 alkyl)NR^gSO_2- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(nn) $hetCyc^5C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(oo) Q-NR^h(C1-C3 alkyl)$C(=O)NR^g$- trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl và Q là H, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkyl)OC(=O)-,

(pp)  trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, Q là H, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkyl)OC(=O)- và r bằng 1, 2, 3 hoặc 4,

(qq)  trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl và Q là H, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkyl)OC(=O)-,

(rr)  trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl và Q là H, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkyl)OC(=O)-, hoặc

(ss) R^gR^hN- trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl,

(tt) (C3-C6 xycloalkyl)$C(=O)NR^g$- trong đó xycloalkyl tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc nhiều halogen,

(uu) (C1-C6 alkyl)$C(=O)NR^gCH_2$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc

(vv) C1-C6 alkyl)SO_2NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl;

Ar^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C3-C6 xycloalkyl, hydroxyC1-C6 alkyl, (C1-C6 alkyl)SO_2-, R^eR^fN- và (R^eR^fN)C1-C6 alkyl- trong đó mỗi nhóm R^e và R^f độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl;

$hetAr^2$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S, hoặc heteroaryl dạng vòng đôi có từ 9 đến 10 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó $hetAr^2$ tùy ý được thế bằng một hoặc

nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo) và hydroxyC1-C6 alkoxy-;

$hetCyc^5$ là nhân dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S trong đó nhân dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ C1-C6 alkoxy và oxo;

R^3 là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl-, C1-C6 alkoxy, C3-C6 xycloalkyl, (C3-C6 xycloalkyl)CH_2-, (C3-C6 xycloalkyl)O-, (C3-C6 xycloalkyl)CH_2O-, $hetCyc^7$O-, Ph-O-, hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; trong đó mỗi gốc C3-C6 xycloalkyl nêu trên tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy, OH hoặc R'R''N- trong đó R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl;

R^4 là H hoặc C1-C6 alkyl;

R^5 là Ar^2, $hetAr^3$, Ar^2CH_2-, $hetCyc^6$-CH_2-, hydroxyC1-C6 alkyl-, (C3-C6 xycloalkyl)CH_2-, hoặc C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo;

Ar^2 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C3-C6 xycloalkyl, và R^gR^hN- trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc Ar^2 là phenyl được ngưng tụ với nhân dị vòng có 6 cạnh có một nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl;

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

$hetAr^4$ là pyridin-4(1H)-onyl hoặc pyridin-2(1H)-onyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ C1-C6 alkyl và halogen;

$hetCyc^6$ là nhân dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S; và

$hetCyc^7$ là nhân dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong

vòng độc lập được chọn từ N, O và S.

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

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

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

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo" để chỉ gốc C1-C6 alkyl như được xác định ở đây, trong đó từ một đến ba nguyên tử hydro được thay thế bằng từ một đến ba nguyên tử flo tương ứng. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, flometyl, diflometyl, triflometyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl, và 2,2,2-trifloetyl.

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

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

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "(C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkoxy" để chỉ gốc C1-C6 alkoxy như được xác định ở đây, trong đó một trong số các nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm C1-C6 alkoxy như được xác định ở đây. Các ví dụ bao gồm metoxymetoxy (CH_3OCH_2O-) và etoxymetoxy (CH_3CH_2O-CH_2O-).

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "hydroxyC1-C6 alkyl" và "hydroxyC2-C6 alkyl", để chỉ các gốc alkyl hóa trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh no

có từ một đến sáu hoặc hai đến sáu nguyên tử cacbon tương ứng, trong đó một trong số các nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm hydroxy.

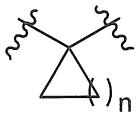
Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "dihydroxyC3-C6 alkyl" để chỉ gốc C3-C6 alkyl như được xác định ở đây, trong đó hai nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxy, với điều kiện là các nhóm hydroxy không ở trên cùng nguyên tử cacbon.

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

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

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

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "vòng C3-C6 xycloalkyliden" để chỉ vòng C3-C6 xycloalkan hóa trị hai có nguồn gốc từ vòng hydrocacbon no có từ 3 đến 6 cạnh bằng cách loại bỏ hai nguyên tử hydro ra khỏi cùng một nguyên tử cacbon, ví dụ như xyclopropyliden, xyclobutyliden, xyclopentyliden, và xyclohexyliden. Vòng này có thể được thể hiện theo cách minh họa bằng cấu trúc sau đây, trong đó n bằng 1, 2 hoặc 3:



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

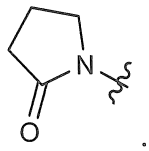
Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "(hetCyc^a)C1-C3 alkyl" để chỉ gốc C1-C3 alkyl như được xác định ở đây, trong đó một trong số các nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm hetCyc^a, trong đó nhóm hetCyc^a là như được xác định ở đây.

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

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "hetAr^2C1-C6 alkyl" để chỉ

gốc C1-C6 alkyl như được xác định ở đây, trong đó một trong số các nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm $hetAr^2$, trong đó nhóm $hetAr^2$ là như được xác định ở đây.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "oxo" có nghĩa là oxy được liên kết đôi với nguyên tử cacbon, nghĩa là =O. Ví dụ, theo một phương án, khi đề cập đến $hetCyc^a$, nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và được thế bằng oxo có thể là, ví dụ, vòng pyrolidinyl được thế bằng oxo (ví dụ, vòng pyrolidinonyl), vòng này có thể được thể hiện bằng cấu trúc:



Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "vòng xoắn" để chỉ nhóm có hai vòng được liên kết bằng liên kết vòng xoắn thông qua một nguyên tử cacbon chung, trong đó mỗi vòng này là vòng có từ 4 đến 7 cạnh (bao gồm cả nguyên tử cacbon chung).

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

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

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "tautome" để chỉ các hợp chất có cấu trúc khác biệt rõ ràng về sự sắp xếp của các nguyên tử, nhưng tồn tại ở trạng thái cân bằng dễ dàng và nhanh chóng, và cần hiểu rằng các hợp chất được đề xuất ở đây có thể được thể hiện dưới dạng các tautome khác nhau, và khi các hợp chất có dạng tautome, tất cả các dạng tautome đều được dự định nằm trong phạm vi của sáng chế, và việc gọi tên của các hợp chất không loại trừ tautome bất kỳ.

Cần hiểu rằng một số hợp chất được đề xuất ở đây có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và do đó có thể được điều chế và tách trong hỗn hợp của các chất đồng

phân như hỗn hợp raxemic, hoặc ở dạng tinh khiết về mặt chất đồng phân đối ảnh.

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

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

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

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

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

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

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

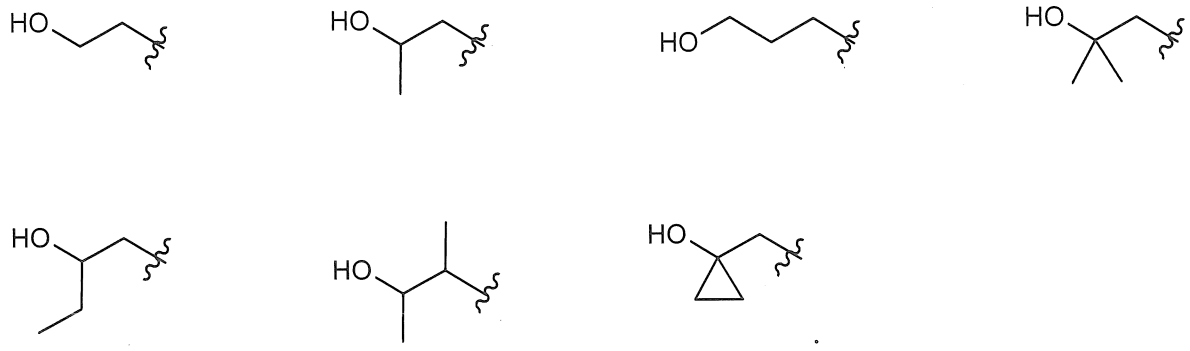
Theo một số phương án của công thức **I**, A là etyl.

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

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

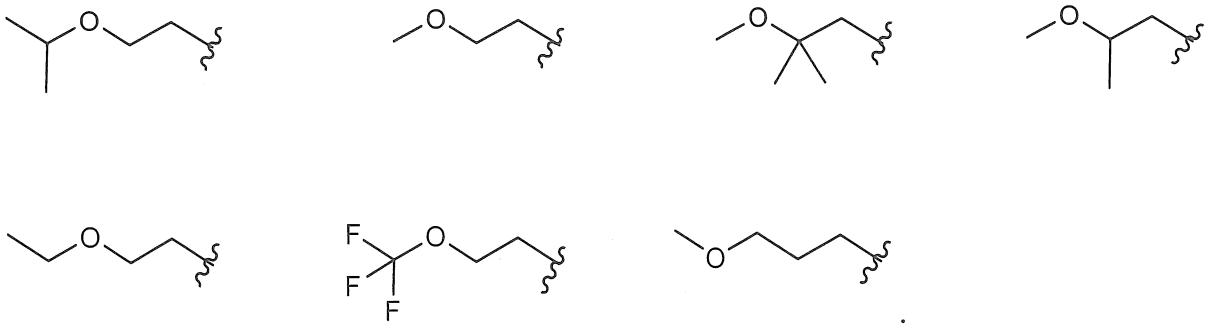
Theo một số phương án của công thức **I**, B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, isobutyl, sec-butyl, 2-etylbutyl, neopentyl, diflometyl, 2,2-difloetyl, và 2,2,2-trifloetyl. Theo một số phương án, B là metyl hoặc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

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

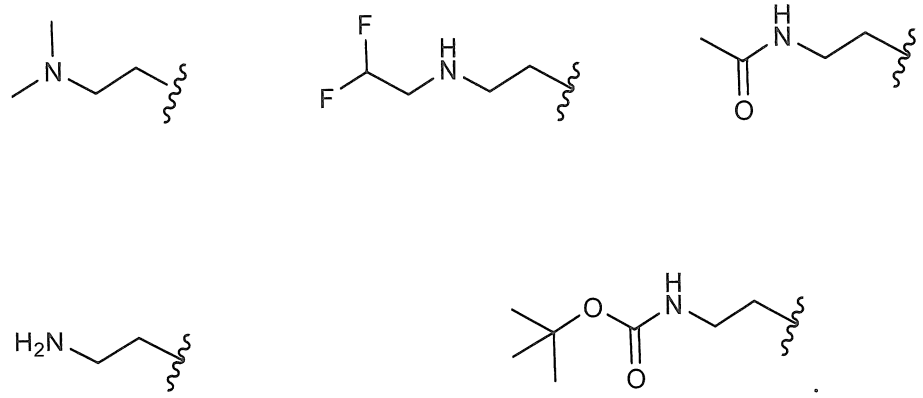


Theo một số phương án của công thức **I**, B là dihydroxyC3-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm 2,3-dihydroxypropyl.

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

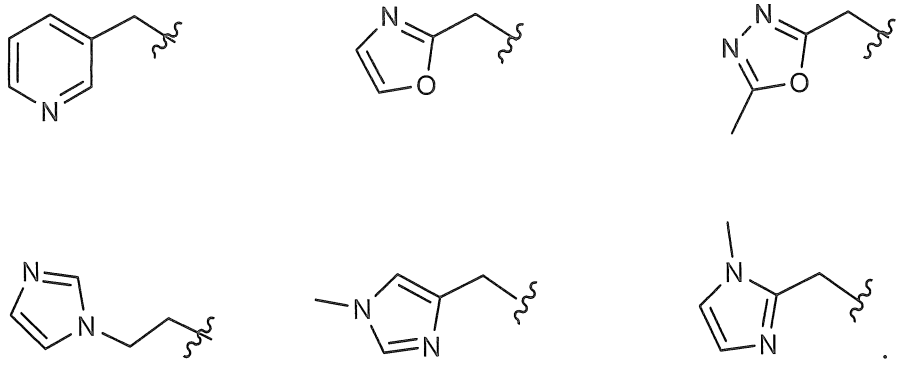


Theo một số phương án của công thức **I**, B là (R^1R^2N)C1-C6 alkyl-, trong đó R^1 và R^2 độc lập là H, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, (C1-C6 alkyl)C(=O)- và (C1-C6 alkoxy)C(=O)-. Các ví dụ không làm giới hạn của (R^1R^2N)C1-C6 alkyl- bao gồm các cấu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



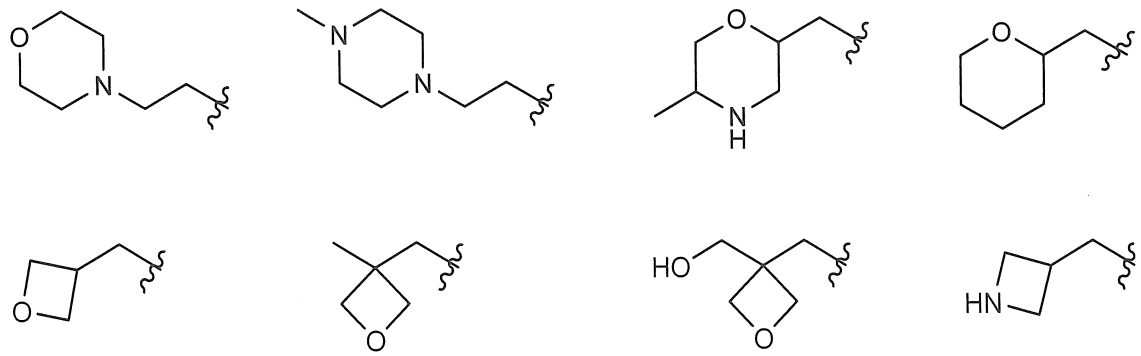
Theo một số phương án của công thức **I**, B là $hetAr^1$C1-C3 alkyl-, trong đó $hetAr^1$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế C1-C6 alkyl

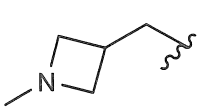
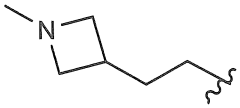
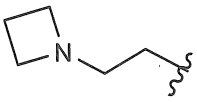
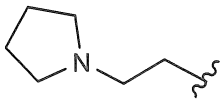
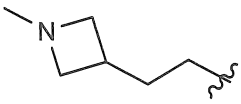
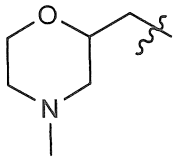
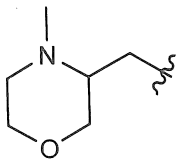
được chọn độc lập. Theo một số phương án, hetAr[1] là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl. Các ví dụ không làm giới hạn của hetAr[1]C1-C3 alkyl- bao gồm các cấu trúc:

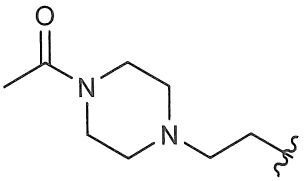


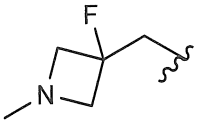
Theo một số phương án của công thức **I**, B là (C3-C6 xycloalkyl)C1-C3 alkyl- trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý được thế bằng nhóm OH. Ví dụ không làm giới hạn là xyclobutylmetyl.

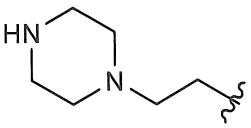
Theo một số phương án của công thức **I**, B là (hetCyc[a])C1-C3 alkyl-, trong đó hetCyc[a] là như được xác định đối với công thức I. Theo một số phương án của công thức **I**, B là (hetCyc[a])C1-C3 alkyl-, trong đó hetCyc[a] là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong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

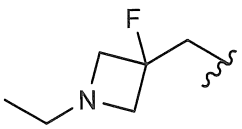
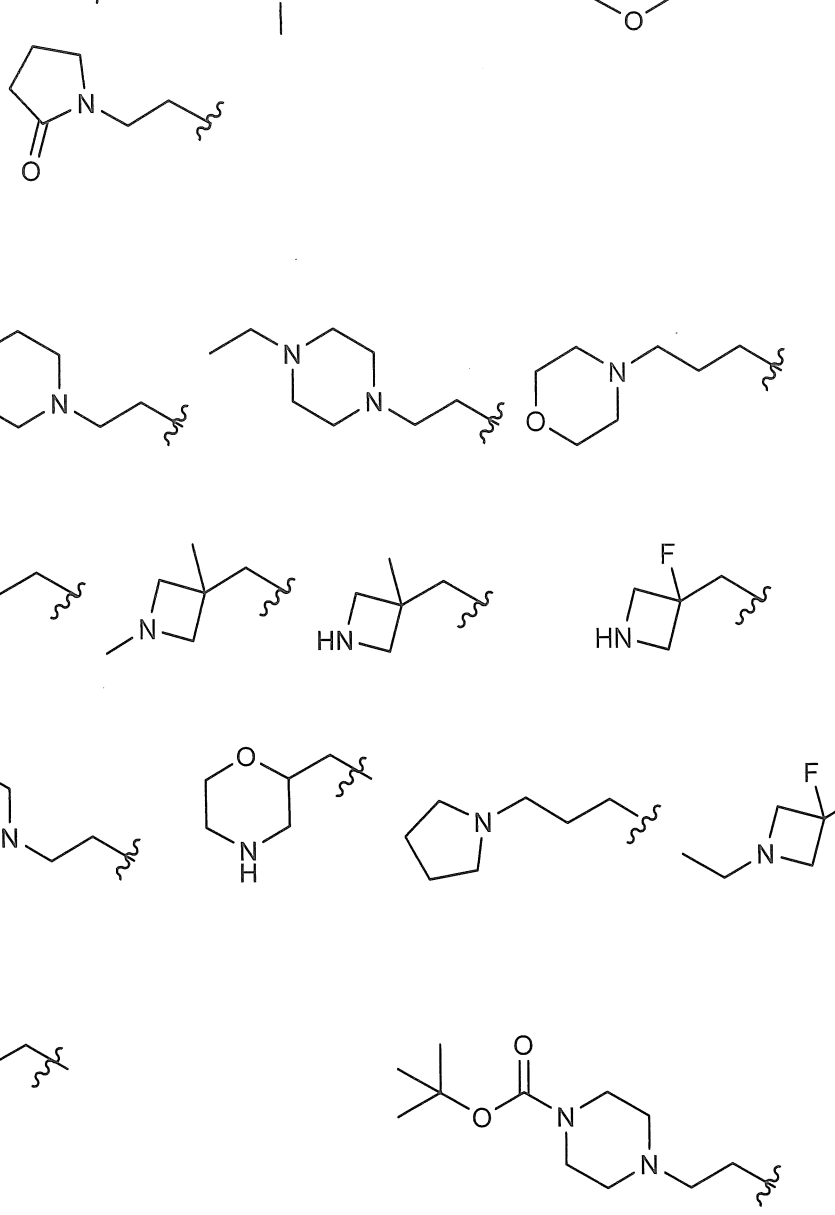


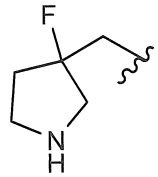








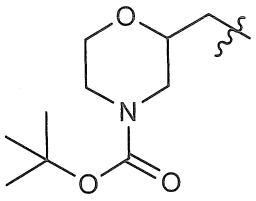
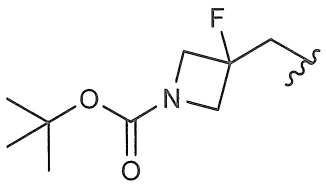




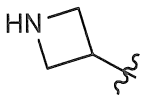
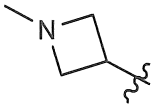
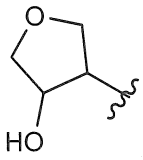
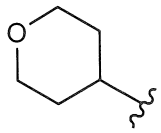


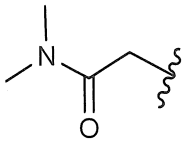
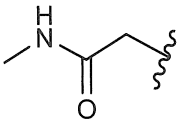
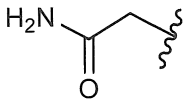


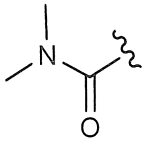
Theo một số phương án của công thức I, B là hetCyc[a], trong đó hetCyc[2] là như được xác định đối với công thức I. Theo một số phương án, hetCyc[a] là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng nhóm OH, C1-C6 alkyl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

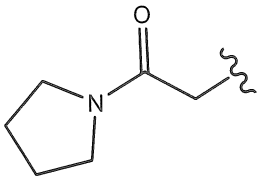
Theo một số phương án của công thức I, B là $(R^1R^2N)C(=O)C1$-C6 alkyl- trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C1-C6 alkyl. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

Theo một số phương án của công thức I, B là $(R^1R^2N)C(=O)$-, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C1-C6 alkyl. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:

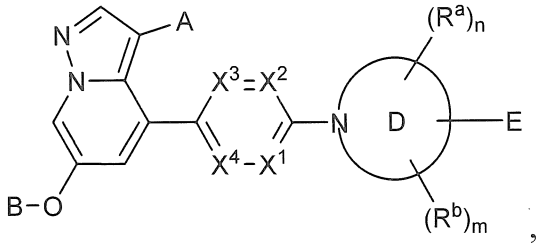


Theo một số phương án của công thức I, B là hetCyc[a]C(=O)C1-C6 alkyl- trong đó hetCyc[a] là như được xác định đối với công thức I. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:



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

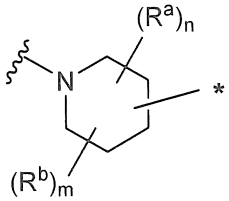
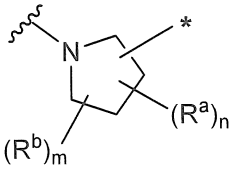
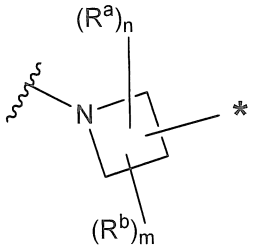
Liên quan đến vòng D của công thức I,



I

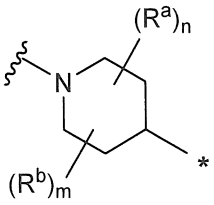
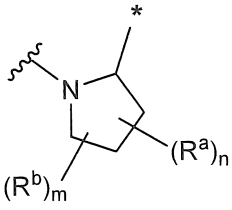
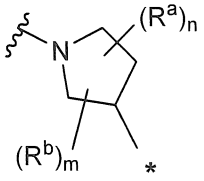
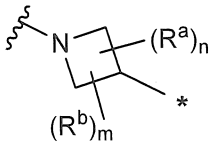
vòng D là (i) nhân dị vòng no dạng vòng đơn, có từ 4 đến 7 cạnh, có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ, (ii) nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ, hoặc (iii) hệ vòng dị vòng xoắn no có từ 7 đến 11 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ, trong đó nhóm E có thể được liên kết với nguyên tử cacbon trong vòng bất kỳ của vòng D, mỗi nhóm R^a có thể được liên kết với nguyên tử cacbon trong vòng bất kỳ của vòng D, và R^b có thể được liên kết với nguyên tử cacbon trong vòng bất kỳ của vòng D, với điều kiện là nguyên tử cacbon trong vòng được liên kết với nhóm E tùy ý được thế bằng chỉ một nhóm trong số R^a hoặc R^b.

Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no dạng vòng đơn có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Cụm từ "có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ" khi vòng D là nhân dị vòng no dạng vòng đơn có từ 4 đến 7 cạnh có nghĩa là nguyên tử nitơ trong vòng này là nguyên tử nitơ được thể hiện trong vòng D của công thức I. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

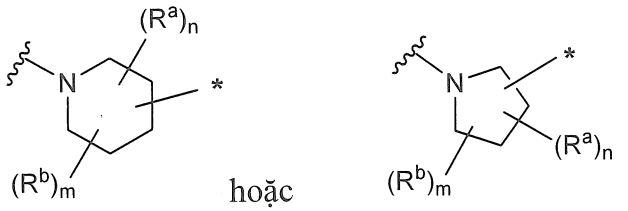
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, n bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2. Theo một phương án, n bằng 0. Theo một phương án, n bằng 1. Theo một phương án, n bằng 2. Theo một phương án, m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, m bằng 0. Theo một phương án, m bằng 1. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1 và m bằng 0.

Theo một phương án của công thức I, vòng D là nhân dị vòng no dạng vòng đơn, có từ 4 đến 6 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ được chọn từ các cấu trúc

trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, n bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2. Theo một phương án, n bằng không. Theo một phương án, n bằng một. Theo một phương án, n bằng hai. Theo một phương án, m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, m bằng 0. Theo một phương án, m bằng 1.

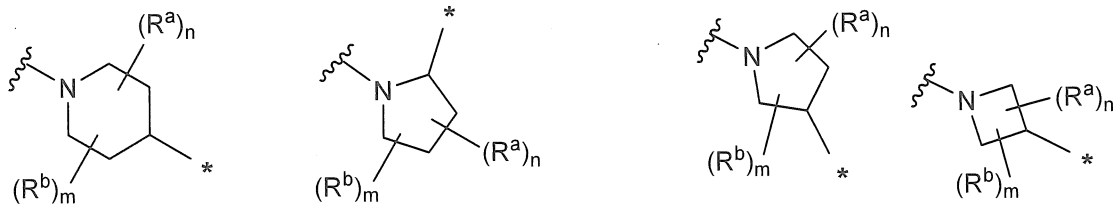
Theo một số phương án của công thức I, vòng D là nhân dị vòng no dạng vòng đơn, có từ 5 đến 6 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ có cấu trúc:



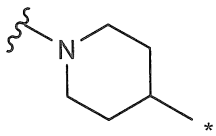
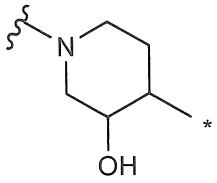
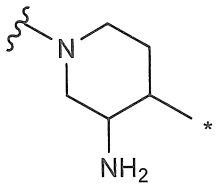
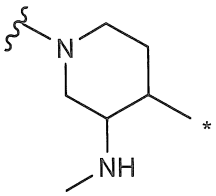
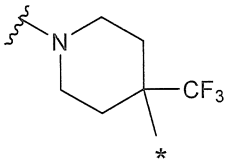
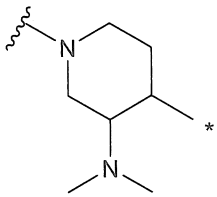
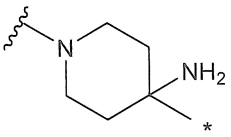
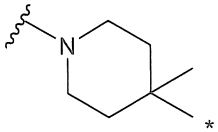
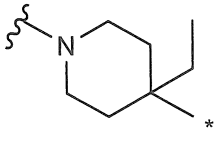
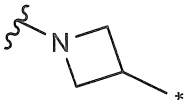
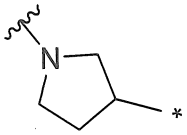
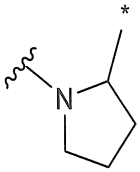
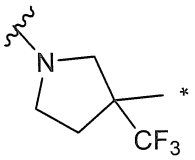
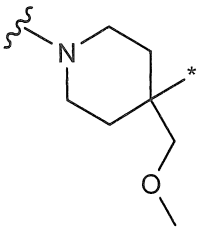
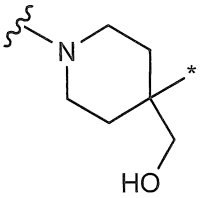
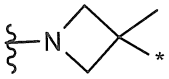
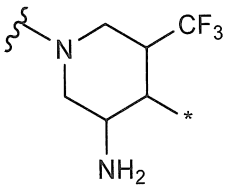
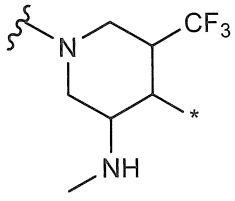
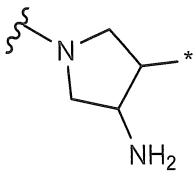
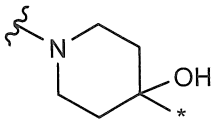
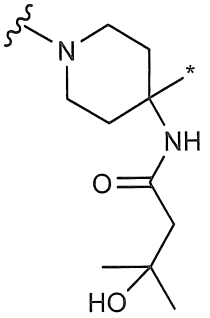
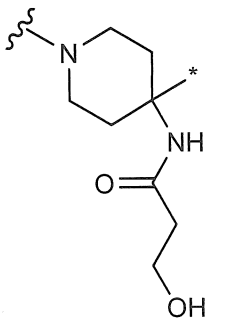
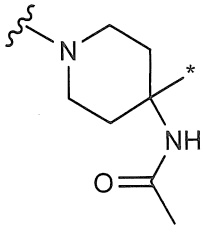
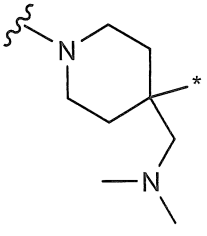
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, mỗi nhóm R^a độc lập được chọn từ C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-. Theo một phương án, n bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4. Theo một phương án, n bằng 0. Theo một phương án, n bằng 1. Theo một phương án, n bằng 2. Theo một phương án, R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$- (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-, (k) $hetCyc^bC(=O)NH$- hoặc (l) $hetAr^aC(=O)NH$-; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl. Theo một phương án, m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, m bằng 0. Theo một phương án, m bằng 1. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no dạng vòng đơn, có 6 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no dạng vòng đơn, có 5 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ

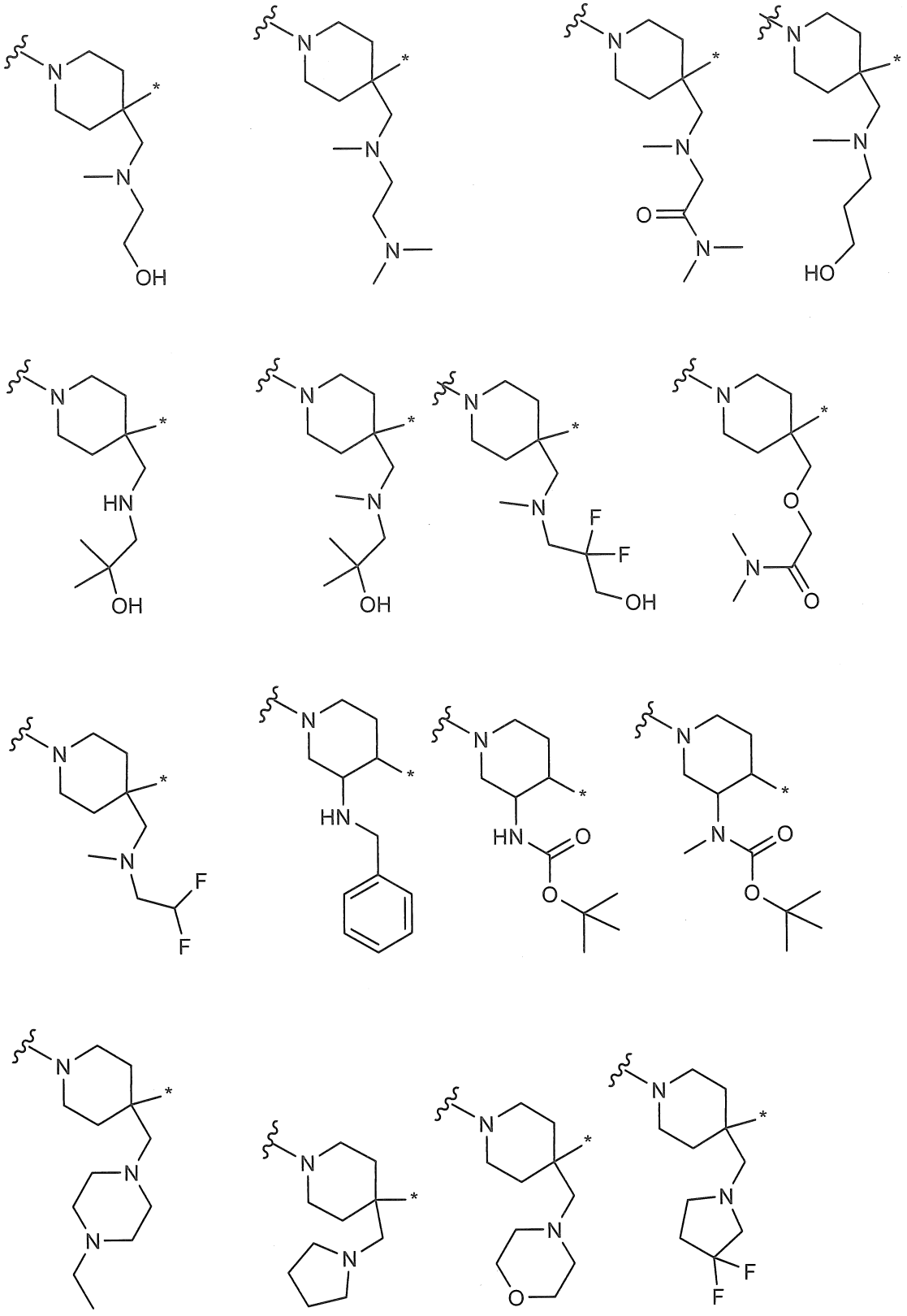
Theo một số phương án của công thức I, vòng D là nhân dị vòng no dạng vòng đơn,

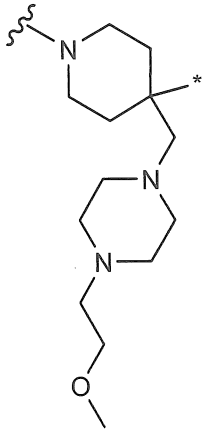
có từ 4 đến 6 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ được chọn từ các cấu trúc:

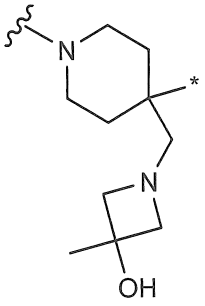


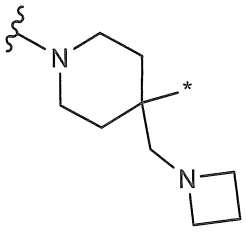
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, mỗi nhóm R^a độc lập được chọn từ C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo) hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-. Theo một phương án, n bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2. Theo một phương án, n bằng 0. Theo một phương án, n bằng một. Theo một phương án, R^b là (a) hydroxy, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-, (k) $hetCyc^bC(=O)NH$- hoặc (l) $hetAr^aC(=O)NH$-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl. Theo một phương án, m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, m bằng 0. Theo một phương án, m bằng 1. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1 và m bằng 0 hoặc 1. Các ví dụ không làm giới hạn khi vòng D là nhân dị vòng no tùy ý được thế có từ 4 đến 7 cạnh bao gồm các cấu trúc:

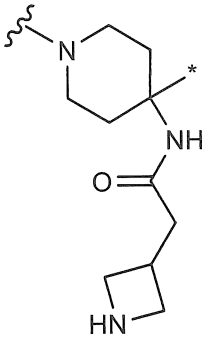

























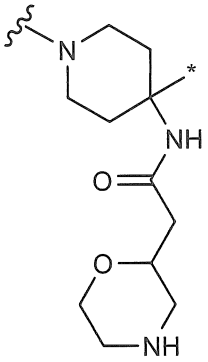


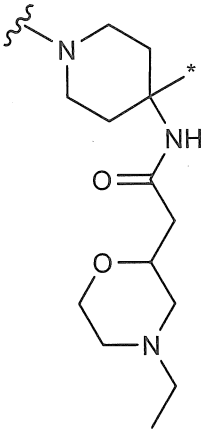


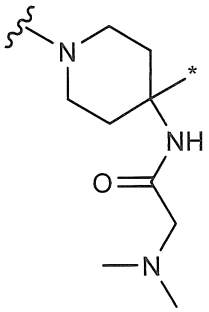


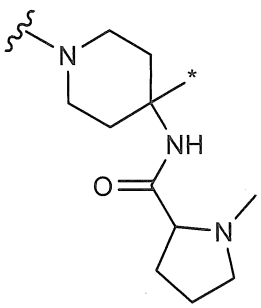


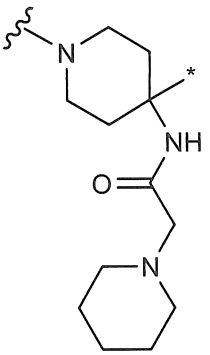


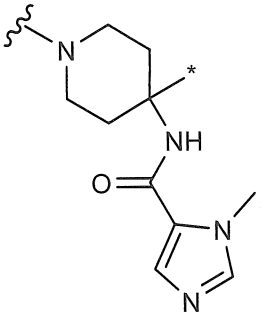


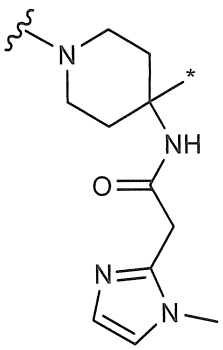


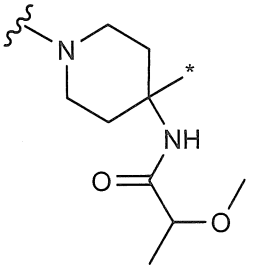


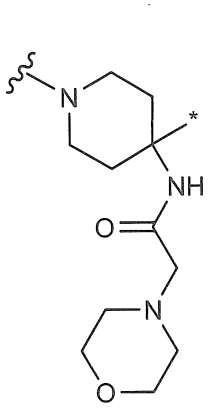


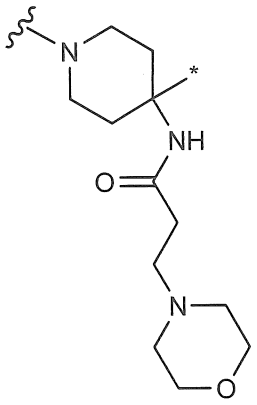


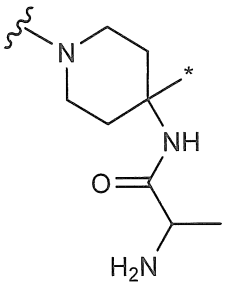


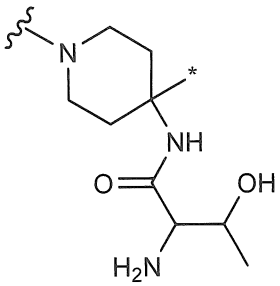


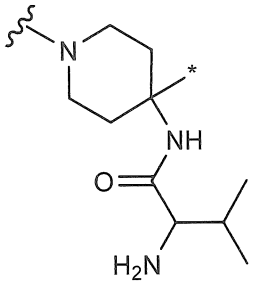


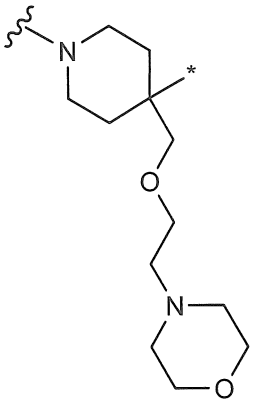


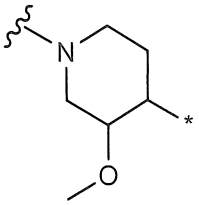


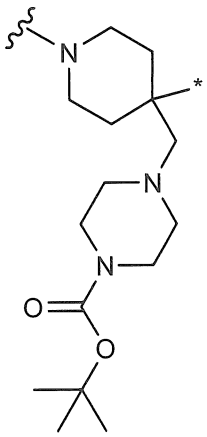


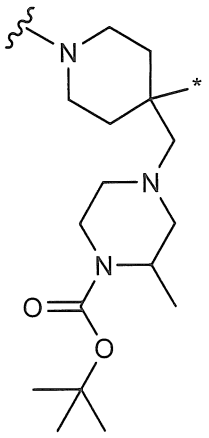


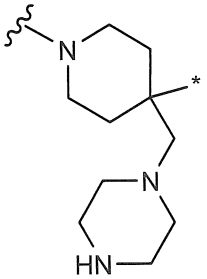


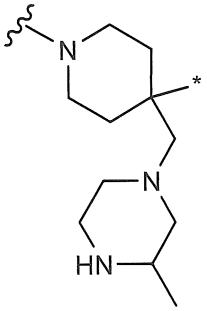


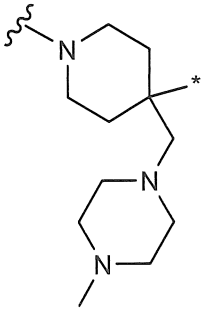


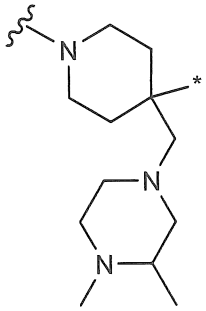


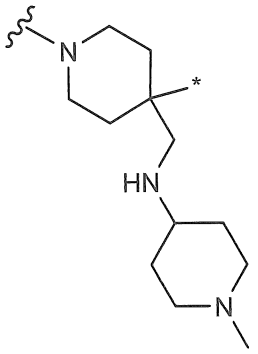


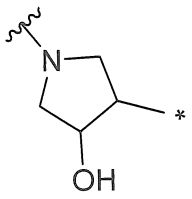


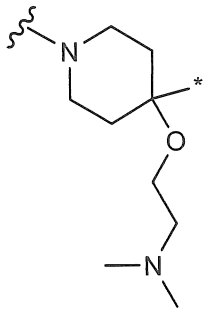


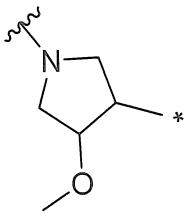


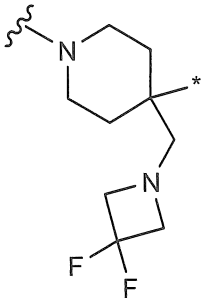


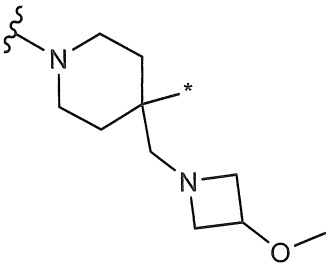


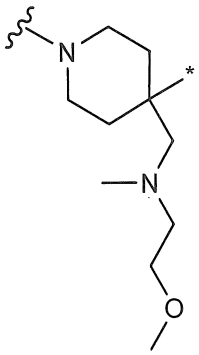


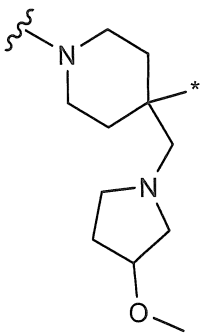


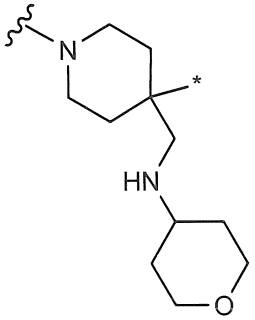


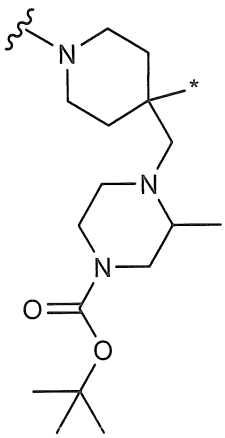


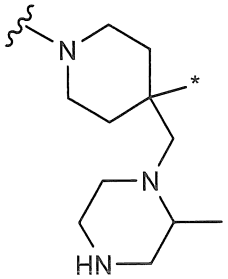


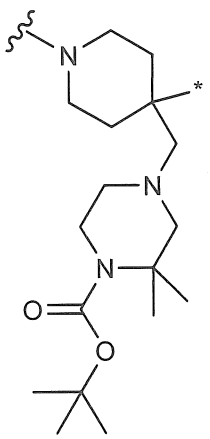
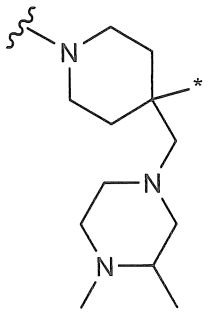
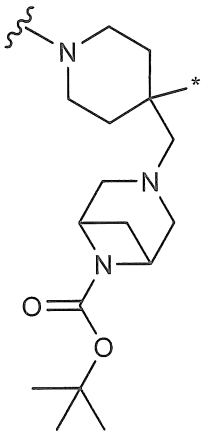
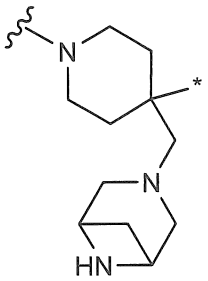
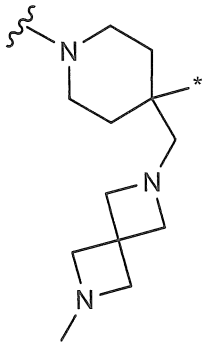
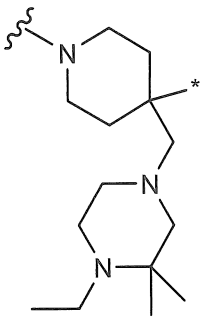
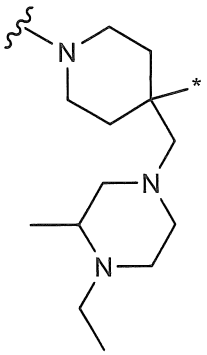
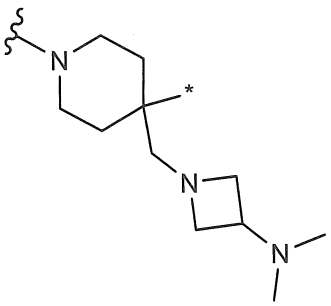
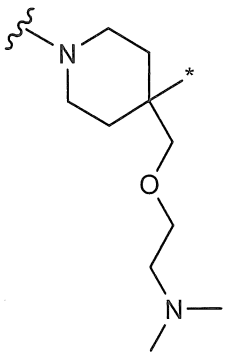
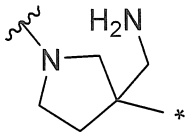






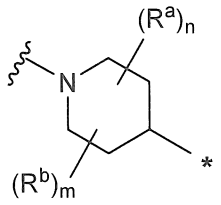




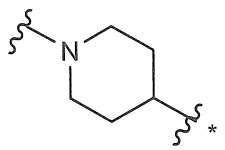











trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E.

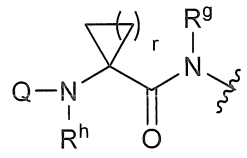
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no dạng vòng đơn, có 6 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ, vòng này có thể được thể hiện bằng cấu trúc:



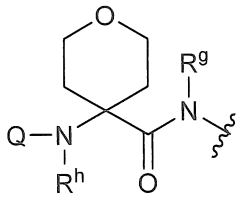
trong đó n và m bằng không, nghĩa là vòng D có thể được thể hiện bằng cấu trúc:



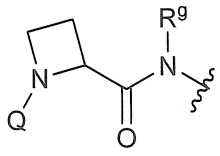
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E.

Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; E là (a) hydro, (b) hydroxy, (c) C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (d) Ar^1C1-C6 alkyl trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl, (f) (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkoxy-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (j) $hetAr^2NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (k) $R^3C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- trong đó p bằng 0 hoặc 1, (n) $R^4R^5NC(=O)$-, (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (p) $hetAr^2NR^gC(=O)$-, trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (r) $hetCyc^5C(=O)$-, (s) $R^4R^5NC(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (t) C1-C6 alkyl)SO_2-, (u) Ar^1(C1-C6 alkyl)$C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (v) $hetAr^4C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (w) $hetAr^2$-S(=O)-, (x) (C3-C6 xycloalkyl)CH_2SO_2-, (y) Ar^1(C1-C6 alkyl)SO_2-, (z) $hetAr^2SO_2$-, (aa) Ar^1, (bb) $hetAr^2$, (cc) $hetCyc^5$, (dd) C1-C6 alkoxy, (ee) Ar^1(C1-C6 alkyl)-O-, (ff) $hetAr^2$(C1-C6 alkyl)-O-, (gg) $hetAr^2$-O-C1-C6 alkyl-, (hh) Ar^1(C1-C6 alkyl)NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (ii) $hetAr^2$-S-, (jj) $Ar^2SO_2NR^g(CH_2)_p$- trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (kk) (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, (ll) (C1-C6 alkyl)$NR^gC(=O)O$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (mm) (C1-C6 alkyl)NR^gSO_2- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (nn) $hetCyc^5C(=O)NR^g$-, (oo) Q-NR^h(C1-C3 alkyl)$C(=O)NR^g$- trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl và Q là H, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkyl)OC(=O)-, (pp)  trong đó R^g và R^h

độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, Q là H, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkyl)OC(=O)- và r



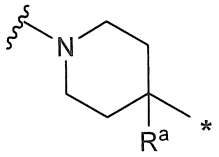
bằng 1, 2, 3 hoặc 4, (qq) trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6



alkyl và Q là H, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkyl)OC(=O)-, (rr) trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl và Q là H, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkyl)OC(=O)-, (ss) R^gR^hN- trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (tt) (C3-C6 xycloalkyl)C(=O)NR^g- trong đó xycloalkyl tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc nhiều halogen, (uu) (C1-C6 alkyl)C(=O)NR^gCH_2- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyls, hoặc (vv) C1-C6 alkyl)SO_2NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-, (k) $hetCyc^bC(=O)NH$- hoặc (l) $hetAr^aC(=O)NH$-; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và Ar^1, $hetAr^2$, $hetAr^a$, $hetCyc^b$, $hetCyc^5$, R^g, R^3, R^4, và R^5 là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, mỗi nhóm R^a độc lập được chọn từ nhóm thế C1-C6 (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, R^b là (a) hydroxy, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H

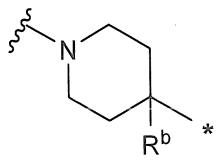
hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-,(f) $R^cR^dNCH_2$-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (k) $hetCyc^bC(=O)NH$-; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; $hetCyc^b$ và $hetAr^a$ là như được xác định đối với công thức I, n bằng 0, 1 hoặc 2; và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, R^b là (a) OH, (c) $hetCyc^bCH_2$- trong đó $hetCyc^b$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O, trong đó $hetCyc^b$ tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (e) R^cR^dN- hoặc (f) $R^cR^dNCH_2$-; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; và R^d là hydro hoặc C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo).

Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh dạng vòng đơn, có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ, vòng này có thể được thể hiện bằng cấu trúc:

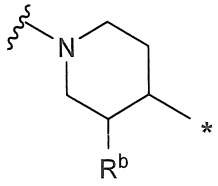


trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, và R^a là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-. Theo một phương án, R^a là C1-C6 alkyl.

Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh dạng vòng đơn có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ, vòng này có thể được thể hiện bằng các cấu trúc:



hoặc

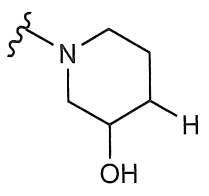


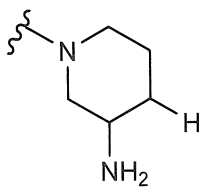
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, và dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E, và R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-, (k) $hetCyc^bC(=O)NH$- hoặc (l) $hetAr^aC(=O)NH$-; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl. Theo một phương án, R^b là (a) OH, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (e) R^cR^dN- hoặc (f) $R^cR^dNCH_2$-; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro hoặc C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo); và $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, R^b là (c) $hetCyc^bCH_2$-, (e) R^cR^dN- hoặc (f) $R^cR^dNCH_2$-; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro hoặc C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo); và $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I.

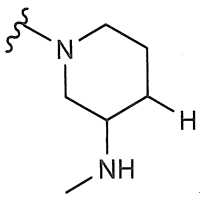
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (k) $R^3C(=O)NR^g$ trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- trong đó p bằng 0 hoặc 1, hoặc (n) $R^4R^5NC(=O)$- trong đó n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và Ar^1, $hetAr^2$, R^g, R^3, R^4, và R^5 là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, mỗi nhóm R^a độc lập được chọn từ nhóm thế C1-C6, R^b là OH hoặc R^cR^dN- trong đó R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl và R^d là hydro, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C(=O)-; n bằng 0, 1

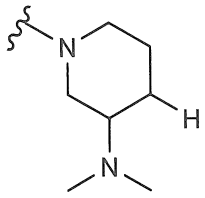
hoặc 2; và m bằng 0 hoặc 1.

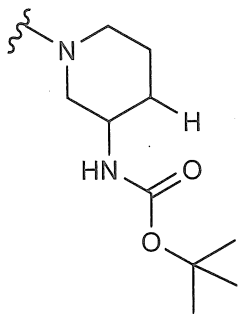
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; E là hydro; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$- trong đó $hetCyc^b$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 5 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng. Theo một phương án, R^b là OH hoặc R^cR^dN- trong đó R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl và R^d là hydro, C1-C6 alkyl, (C1-C6 alkoxy)C(=O)- hoặc $PhCH_2$-. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0 hoặc 1. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

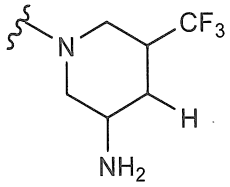


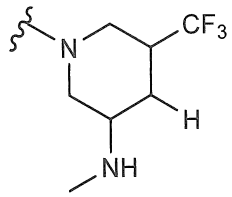


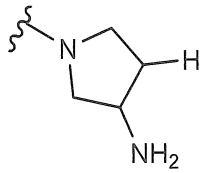


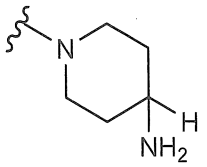


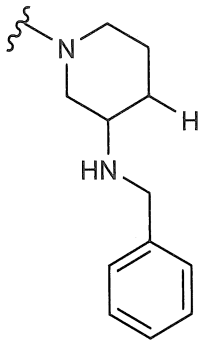


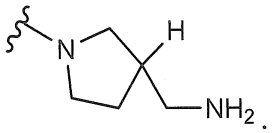






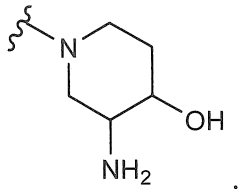






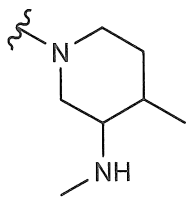
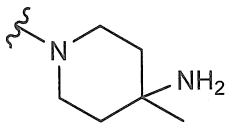
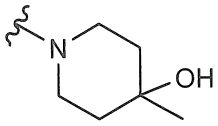
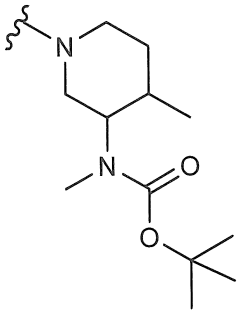
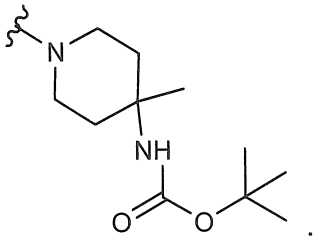
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6

alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là hydroxy. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Theo một phương án, R^b là R^cR^dN- trong đó R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl và R^d là hydro, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C(=O)-. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0 hoặc 1. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:



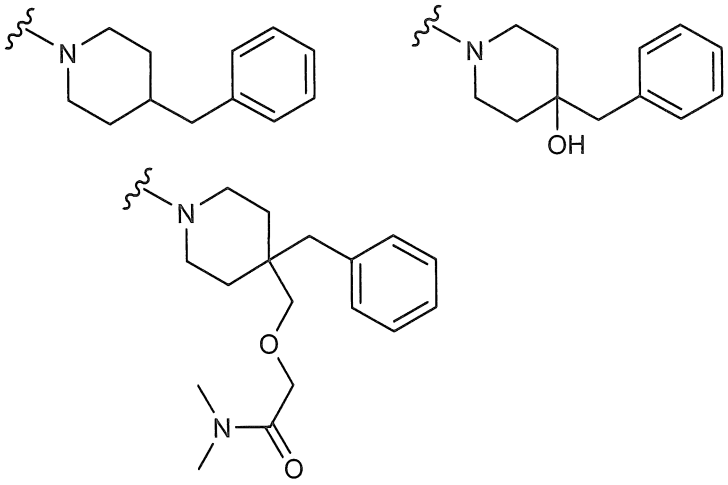
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R"N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R"N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R" độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R"N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R" độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến

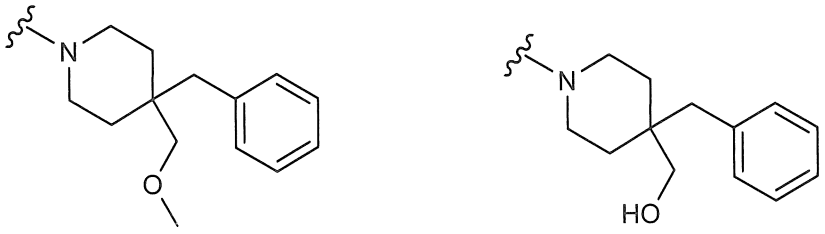
6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Theo một phương án, R^b là OH hoặc R^cR^dN- trong đó R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl và R^d là hydro, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C(=O)-. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0 hoặc 1. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

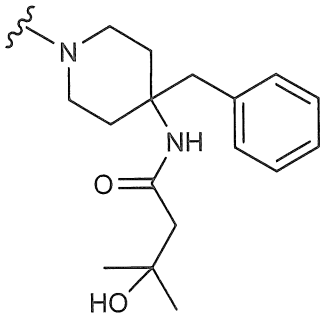






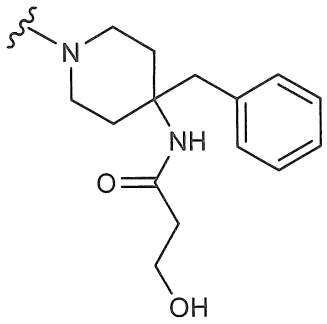
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ, R^a, R^b, n, và m là như được xác định đối với công thức I, và E là Ar^1C1-C6 alkyl trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo và trong đó Ar^1 là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập

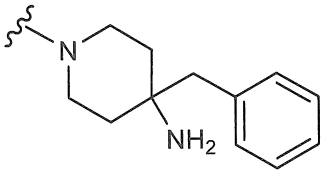
được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2- hoặc (k) $hetCyc^bC(=O)NH$-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là Ar^1C1-C6 alkyl, trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo và trong đó Ar^1 là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Theo một phương án, R^b là OH. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0 hoặc 1. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

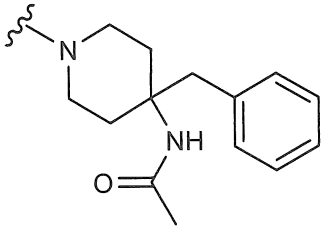


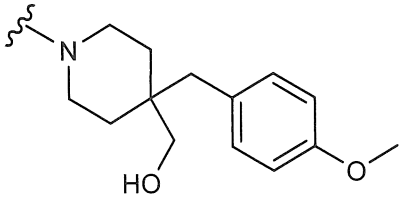


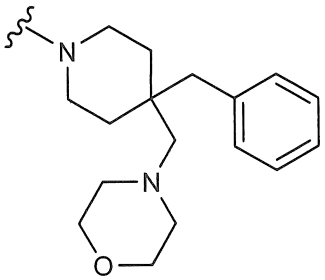


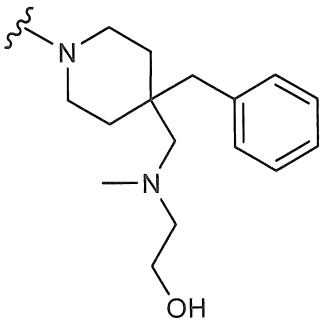


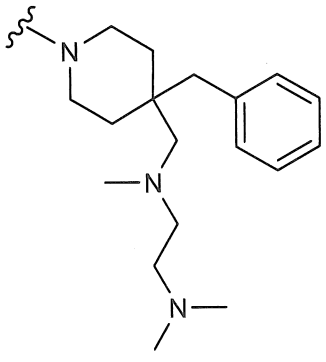


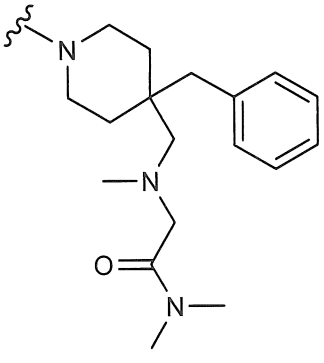


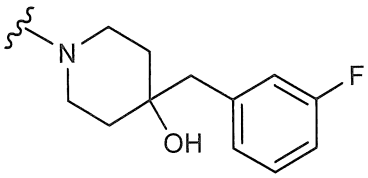


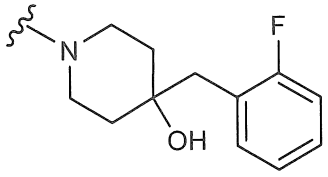
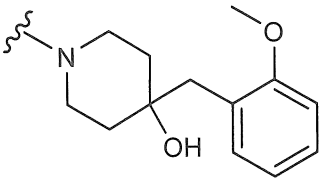
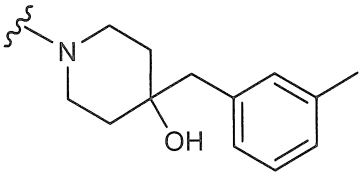
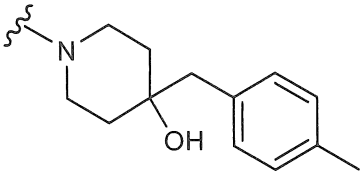
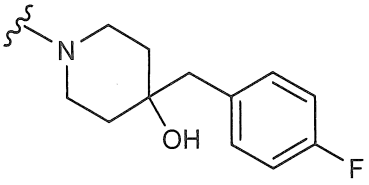
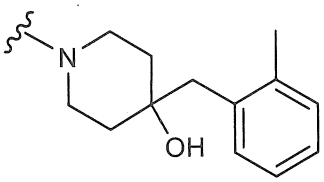
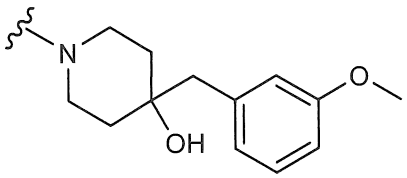
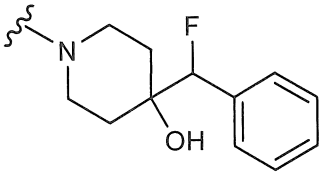
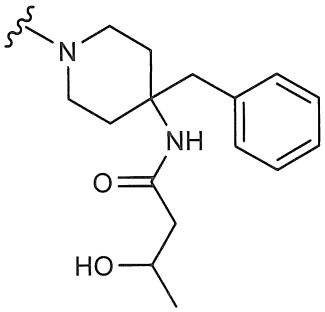
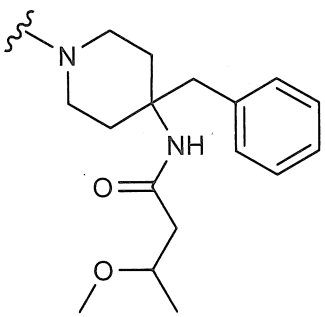
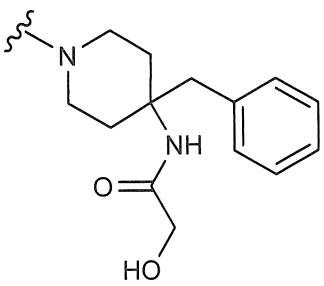


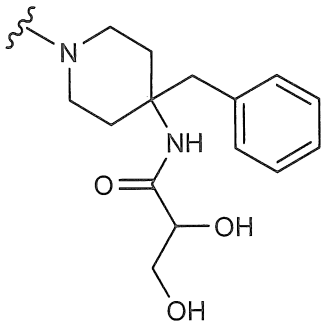


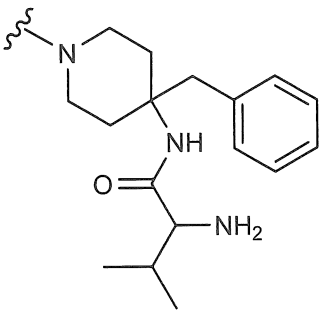


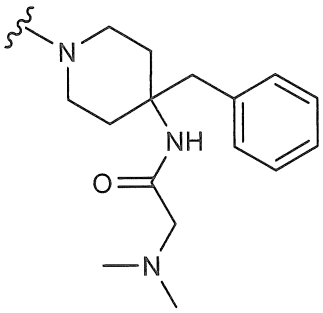


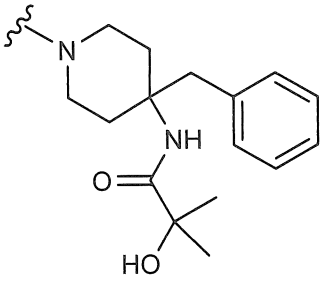


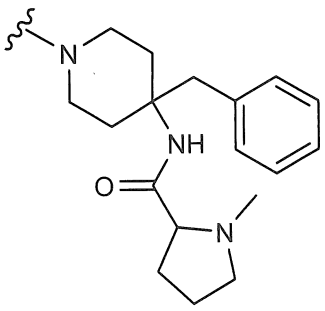












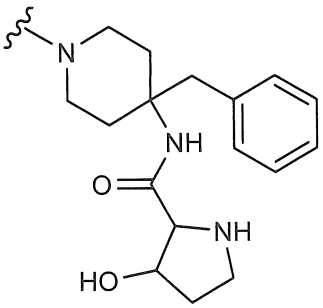


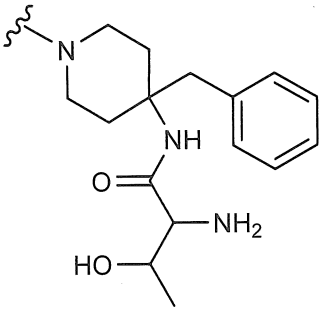


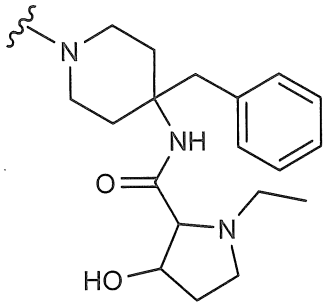






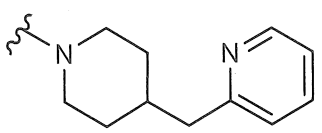


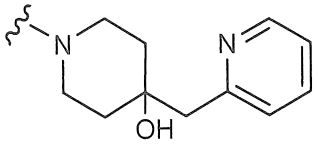


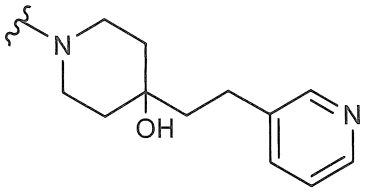


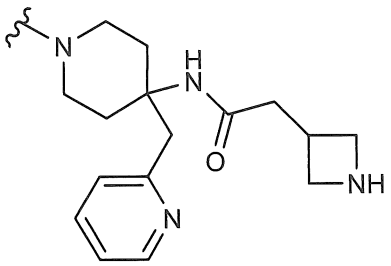
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-, (k) $hetCyc^bC(=O)NH$- hoặc (l) $hetAr^aC(=O)NH$-; $hetAr^a$ và $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là $hetAr^2$C1-C6 alkyl, trong đó $hetAr^1$ là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, $hetAr^2$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 1. Theo một

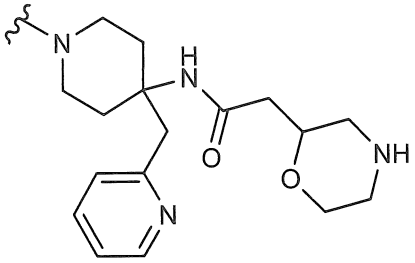
phương án, R^b là (a) hydroxy, (e) R^cR^dN-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (k) $hetCyc^bC(=O)NH$- hoặc (l) $hetAr^aC(=O)NH$-. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

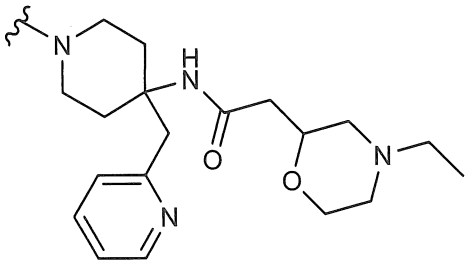


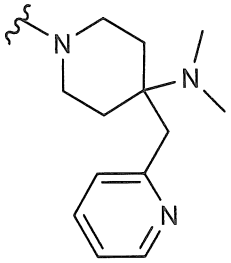


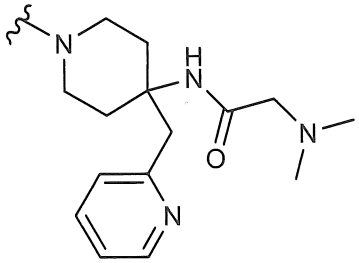


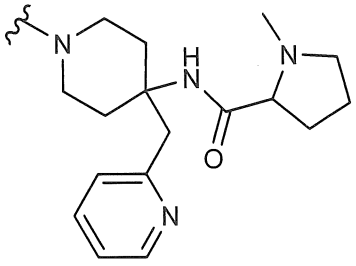


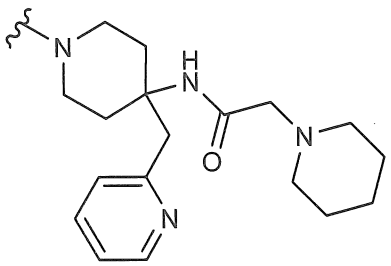


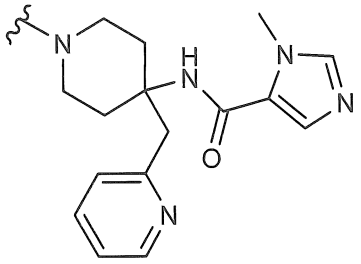


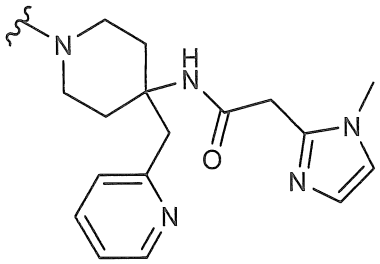


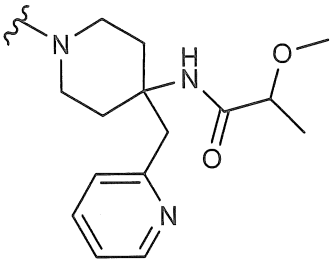


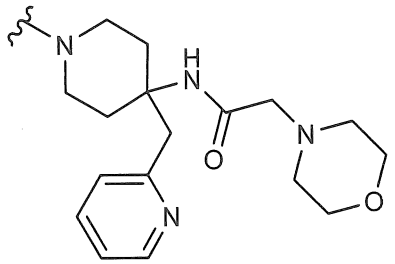


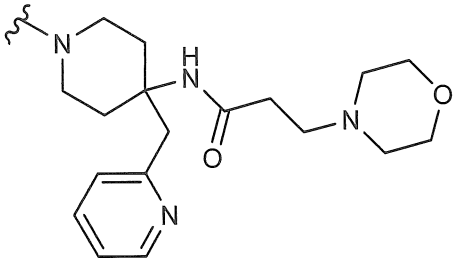


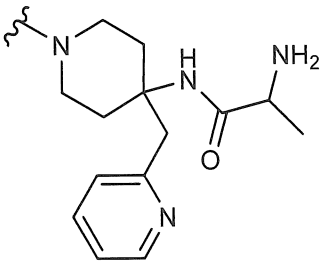


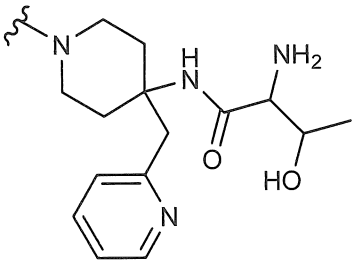


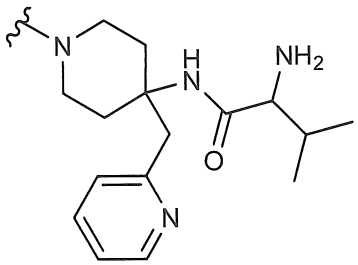


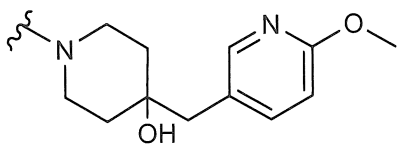


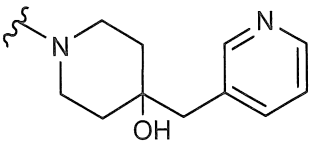


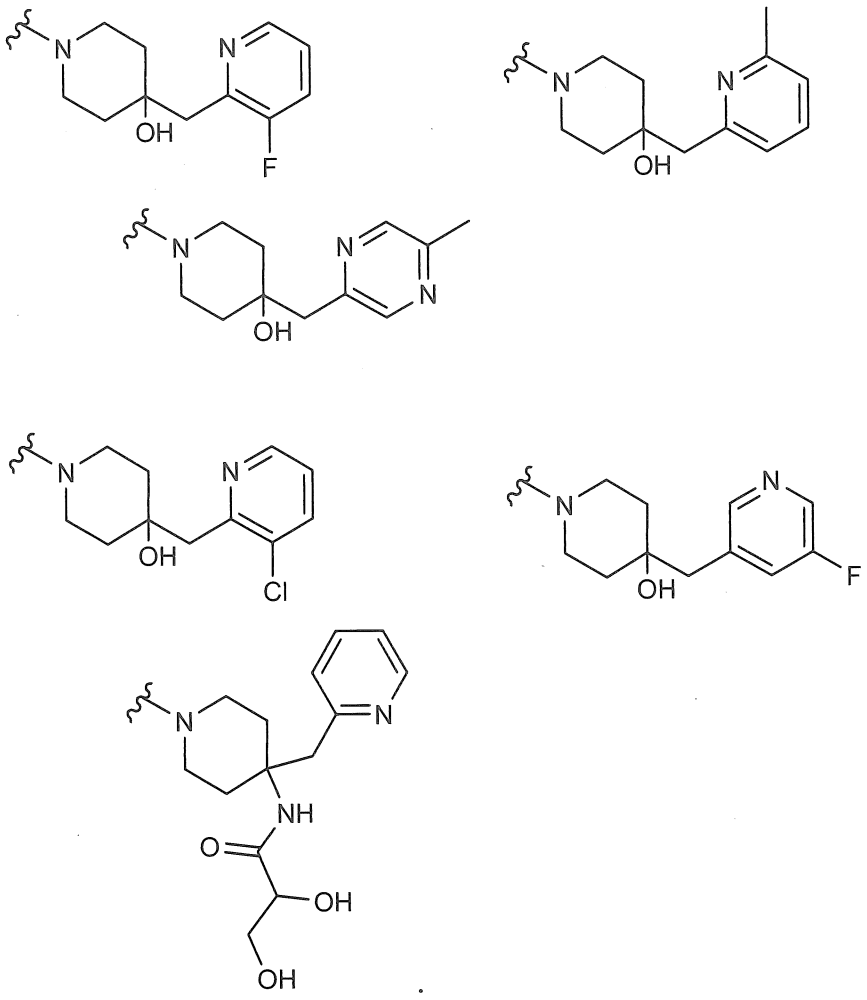






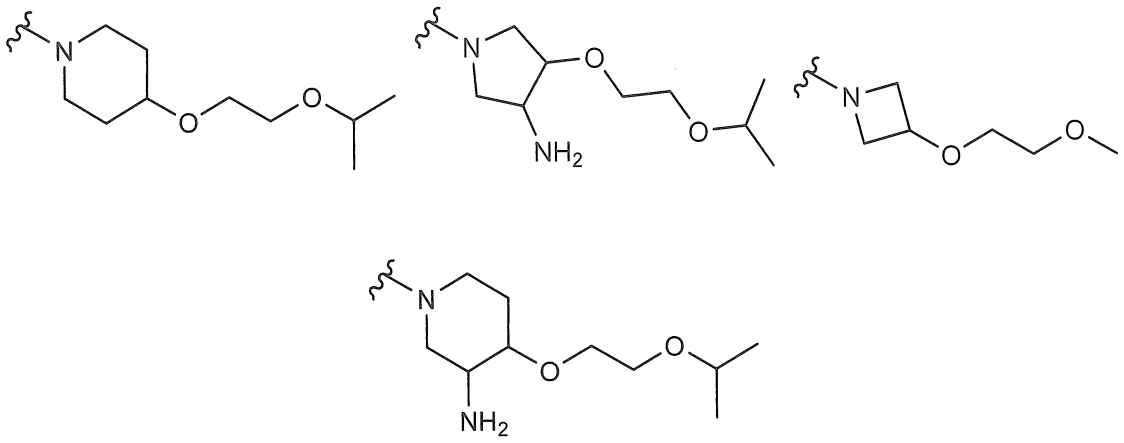






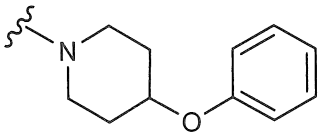
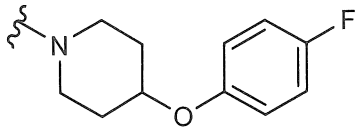
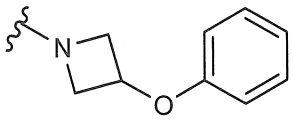
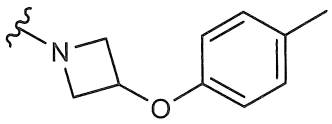
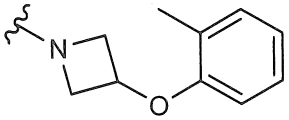
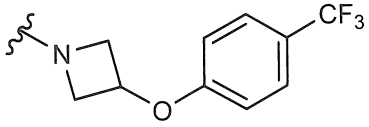
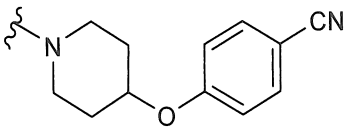
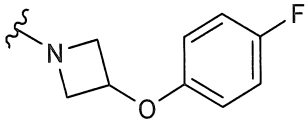
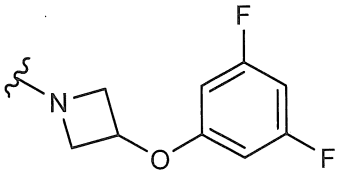
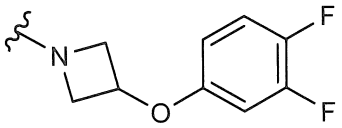
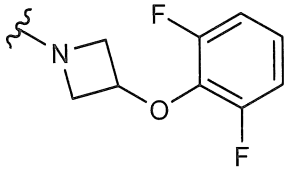
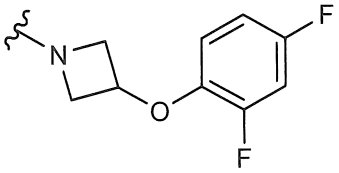
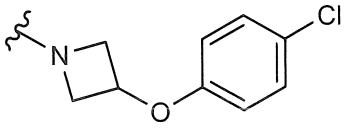
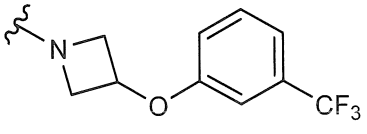
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6

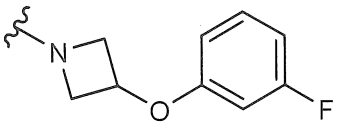
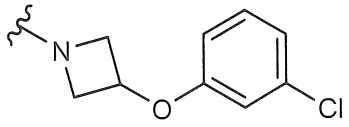
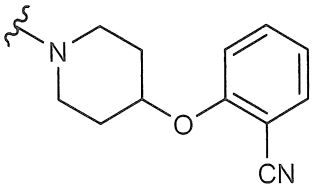
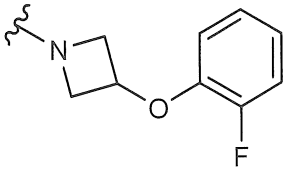
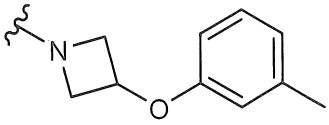
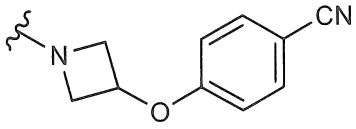
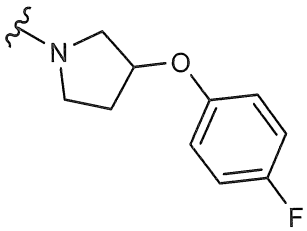
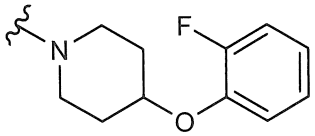
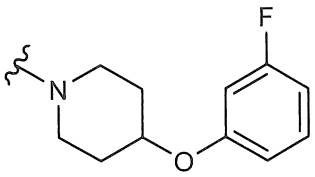
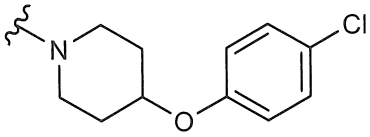
alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkoxy-. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 1. Theo một phương án, R^b là R^cR^dN-. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:



Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-,

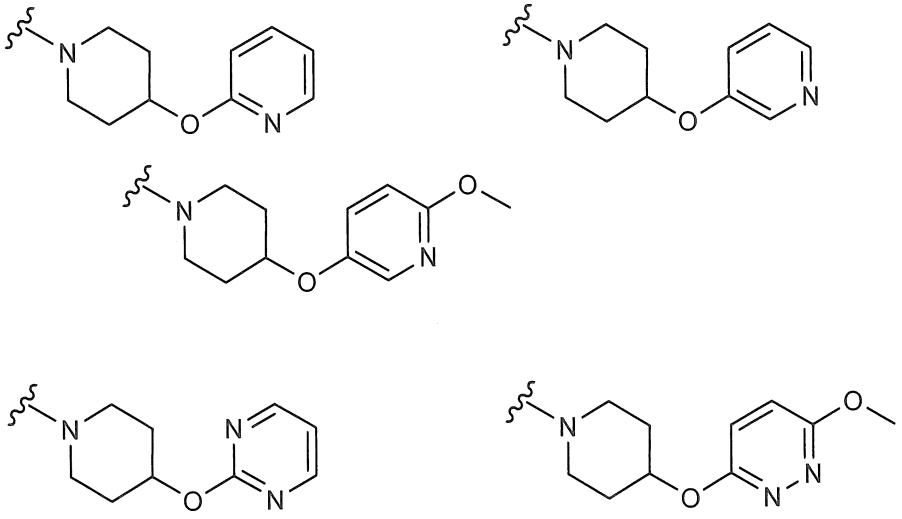
(C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc hetCyc^c trong đó hetCyc^c là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là Ar^1O-, trong đó Ar^1 là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, Ar^1 không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, CN và C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 4 hoặc 6 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

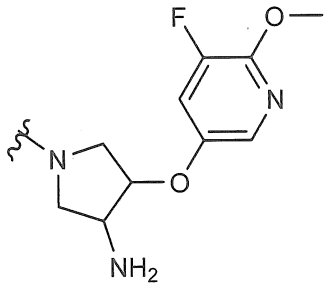















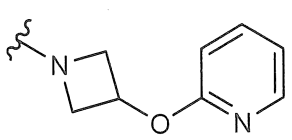











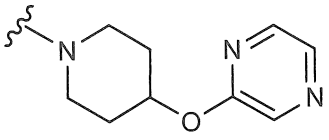
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc

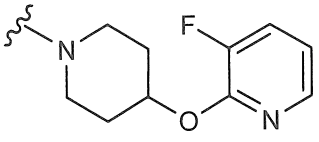
C1-C6 alkyl, (i) (R'R"N)C1-C6 alkoxy(CH_2)$_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R" độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) hetCyc^b(C1-C3 alkyl)OCH_2-; hetCyc^b là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc hetCyc^c trong đó hetCyc^c là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là hetAr^{2}O-, trong đó hetAr^2 là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, hetAr^2 là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo) và hydroxyC1-C6 alkoxy. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 5 đến 6 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 1. Theo một phương án, R^a là C1-C6 alkyl. Theo một phương án, R^b là R^{c}R^{d}N-. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

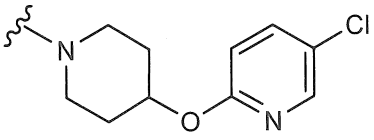


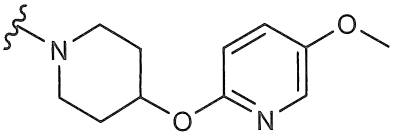


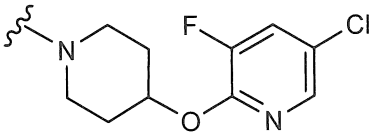


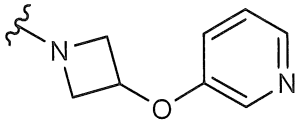


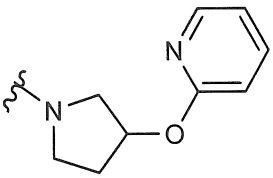


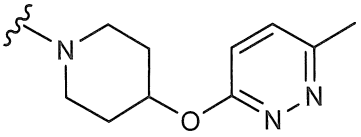


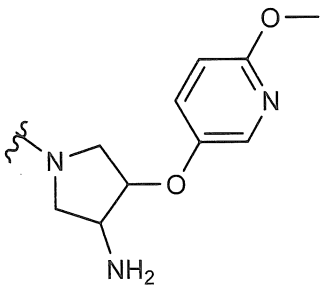


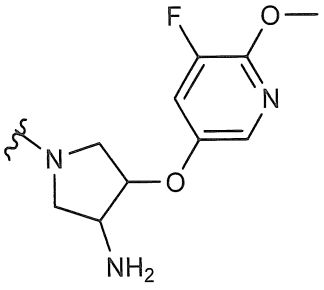


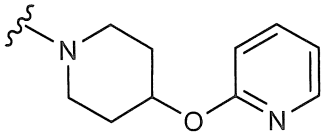


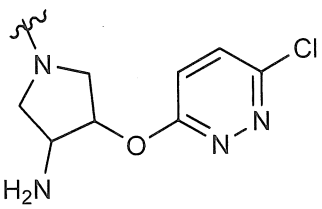


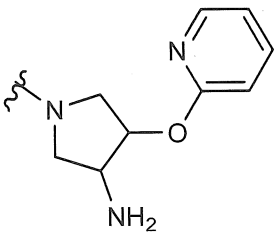


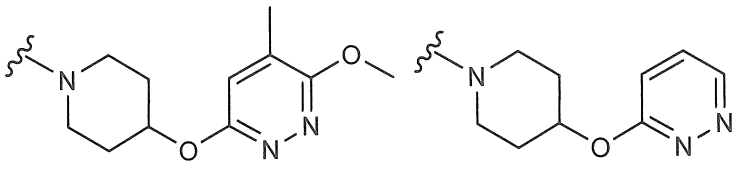


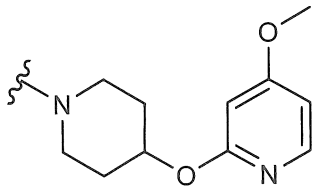


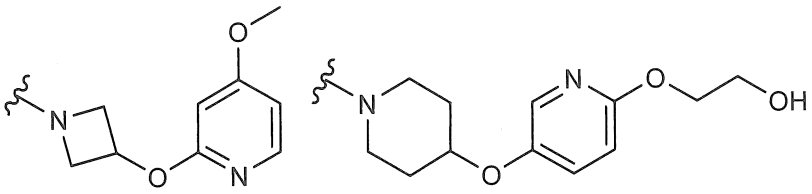


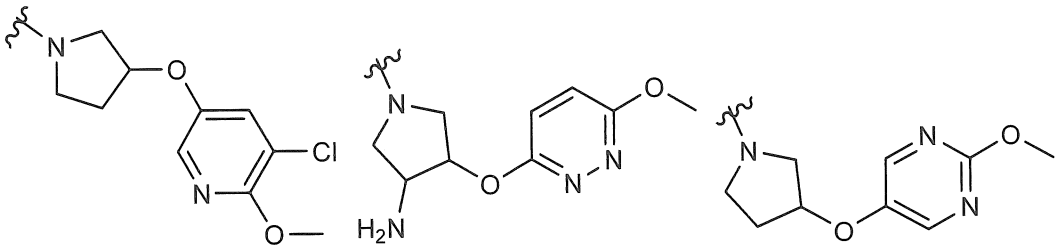


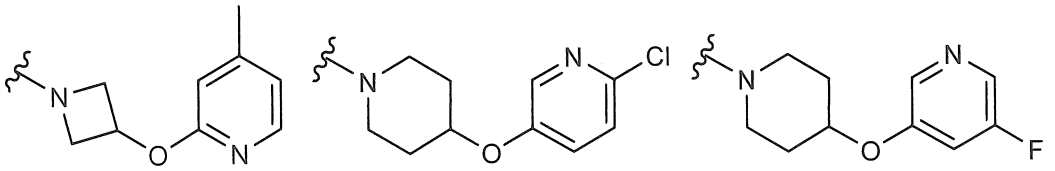


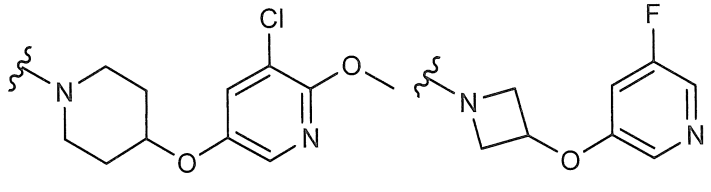


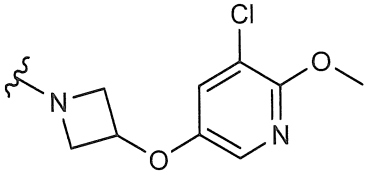


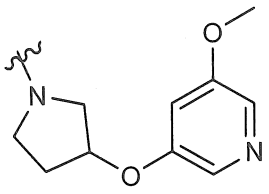


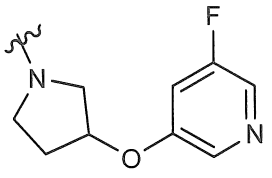


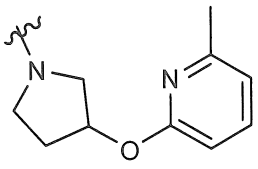


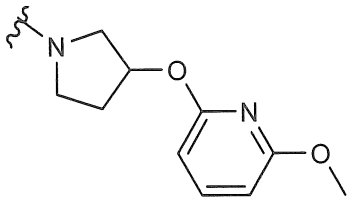


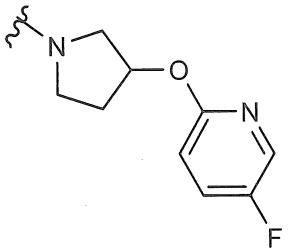


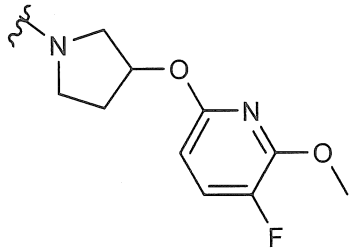


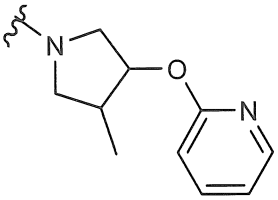


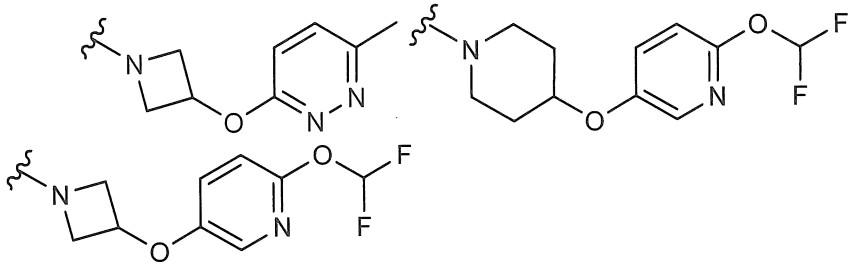


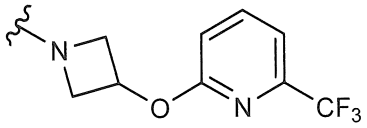


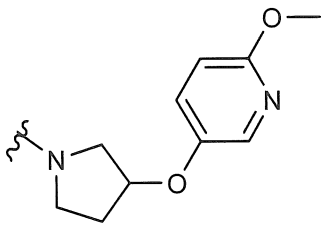


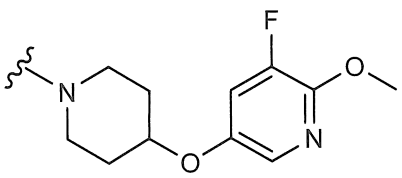


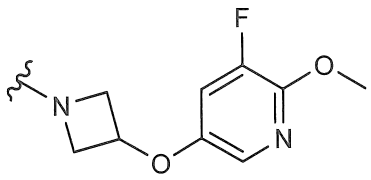
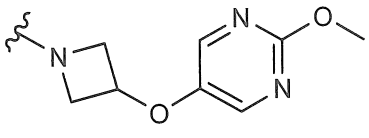
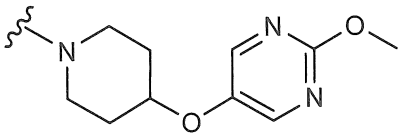
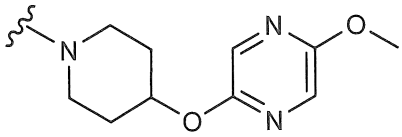
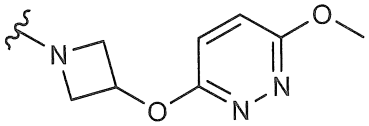
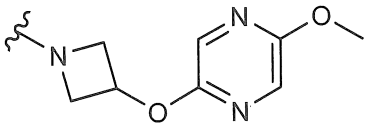
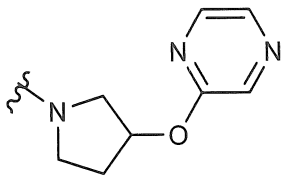
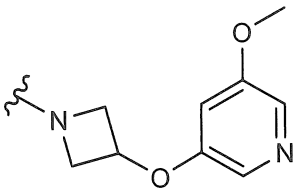
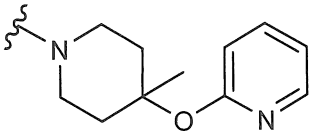
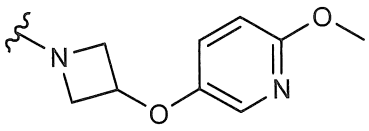
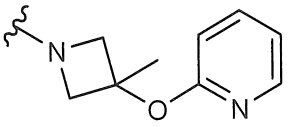
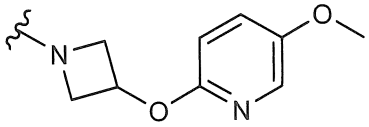
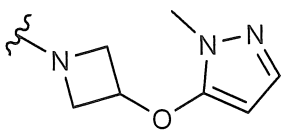
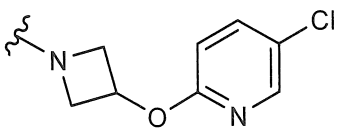
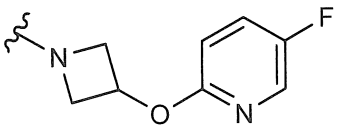
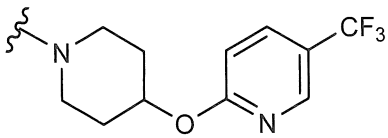
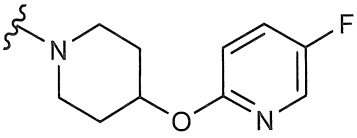
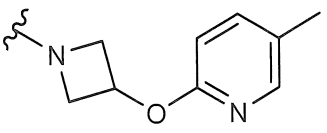


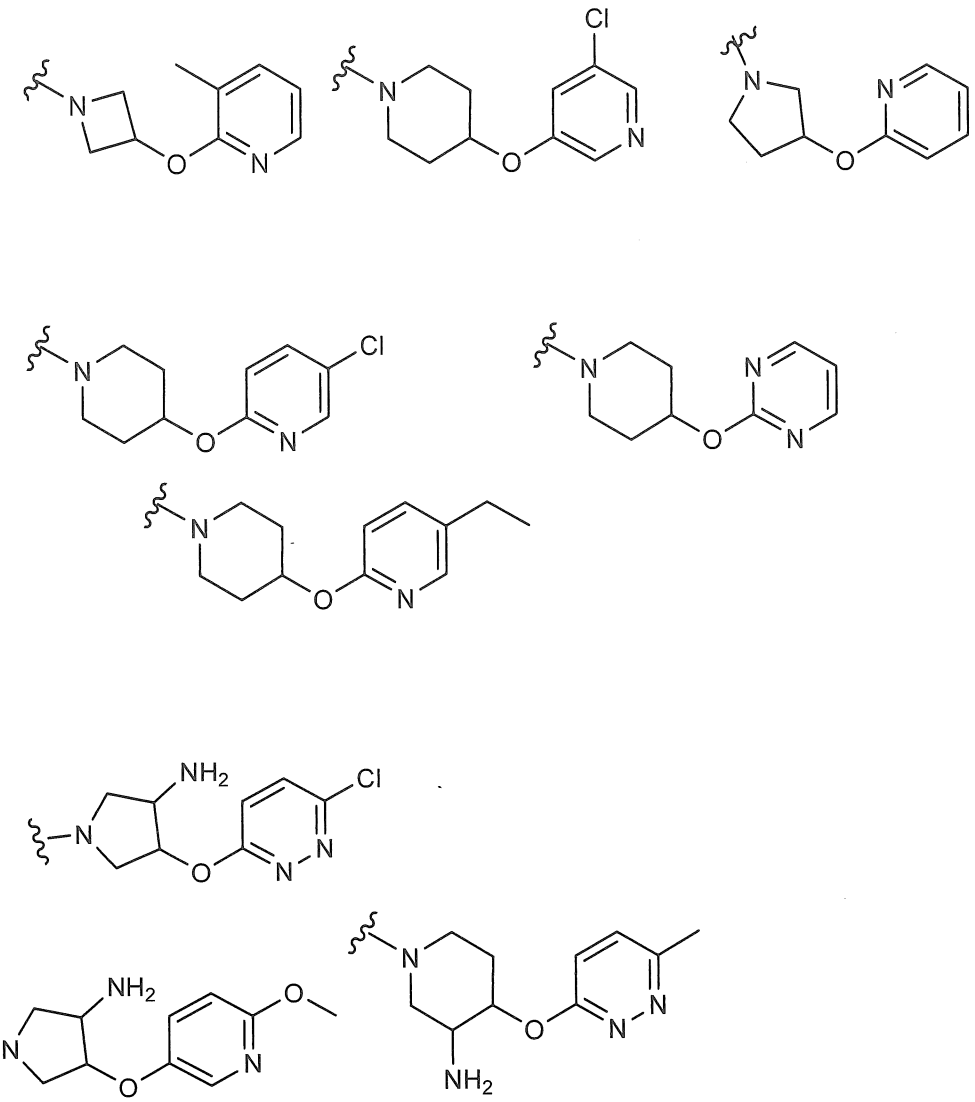






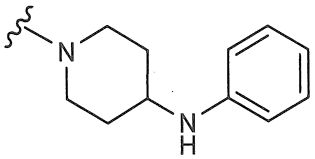


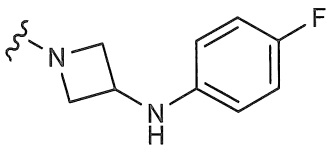





















Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6

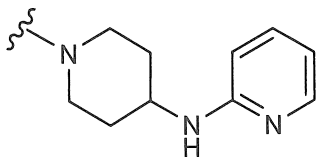
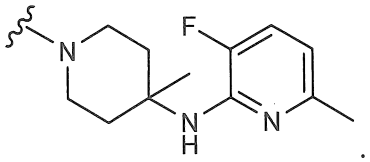
alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là Ar^1NR^g-, trong đó Ar^1 là như được xác định đối với công thức I và R^g là H hoặc C1-C6 alkyl. Theo một phương án, Ar^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:





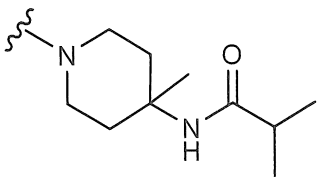
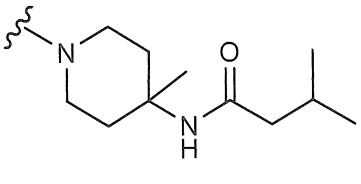
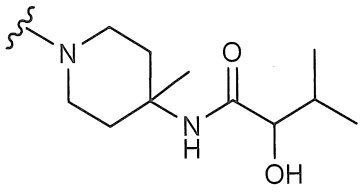
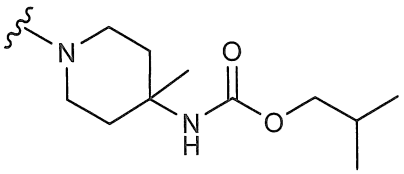
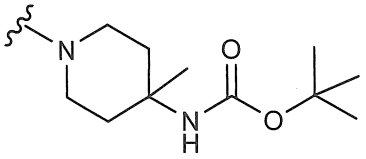
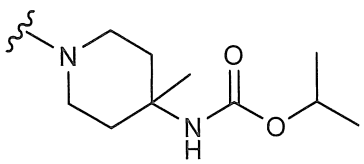
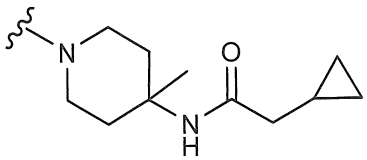
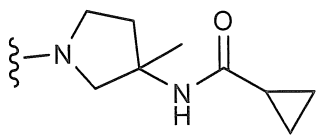
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng

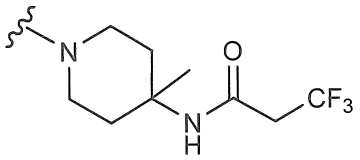
C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là $hetAr^2NR^g$- trong đó $hetAr^2$ được xác định như đối với công thức I và R^g là H hoặc C1-C6 alkyl. Theo một phương án, $hetAr^2$ là vòng pyridyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ C1-C6 alkyl và halogen. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, R^a là C1-C6 alkyl. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

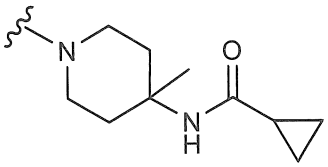



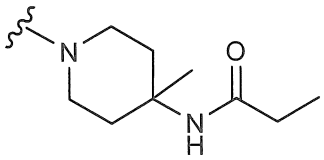
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là $R^3C(=O)NR^g$- trong đó R^3 và R^g là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, R^g là hydro. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2 và m bằng 0 hoặc 1. Theo

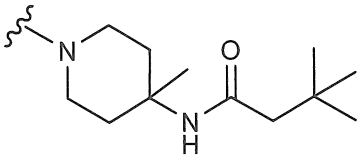
một phương án, n bằng 0 hoặc 1 và m bằng 0. Theo một phương án, m bằng 1 và n bằng 0. Theo một phương án, R^a bằng C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, R^b là hydroxy, hetCyc^{b}CH$_2$-, R^{c}R^{d}N-, R^{c}R^{d}NCH$_2$-, C1-C6 alkoxy, (R'R''N)C1-C6 alkoxy(CH$_2$)$_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc hetCyc^b(C1-C3 alkyl)OCH$_2$-, trong đó hetCyc^b, R^c và R^d là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, R^b là hetCyc^{b}CH$_2$- trong đó hetCyc^b là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O, trong đó hetCyc^b tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ OH, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và R'R''N- trong đó R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl. Theo một phương án, R^b là R^{c}R^{d}N- hoặc R^{c}R^{d}NCH$_2$- trong đó R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl và R^d là hydro hoặc C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

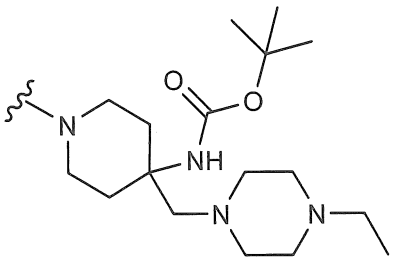









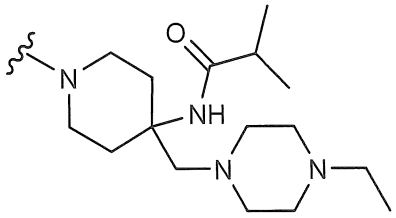


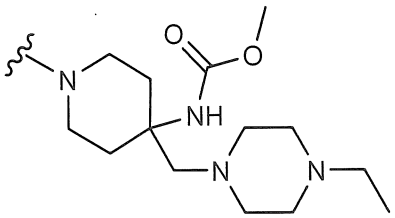


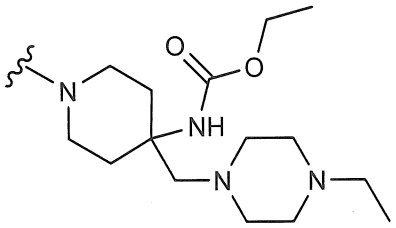


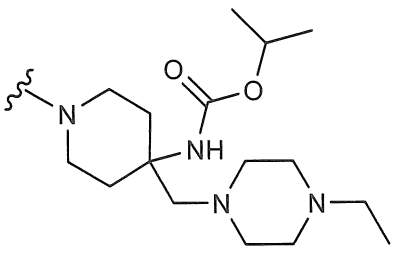


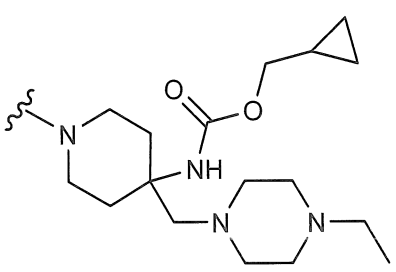


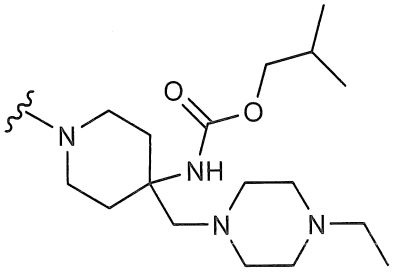


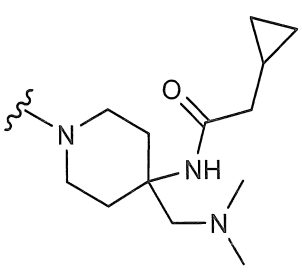


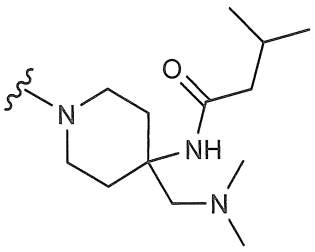


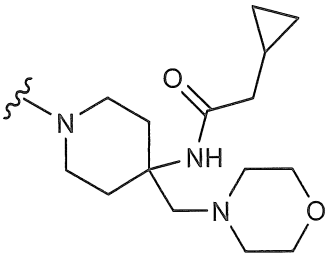


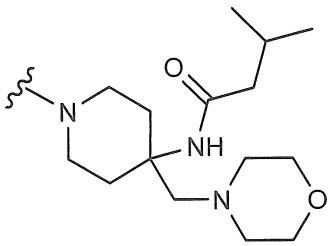


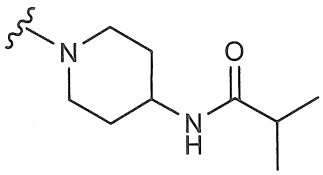


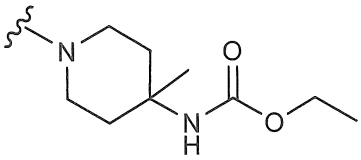


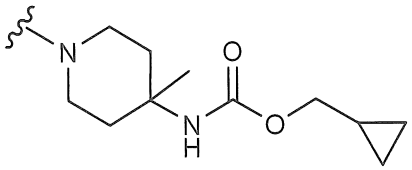


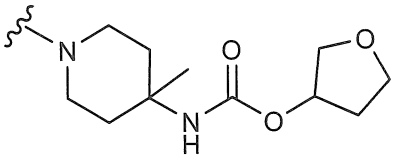


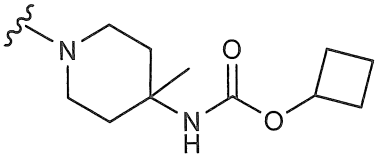


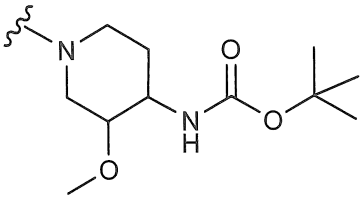


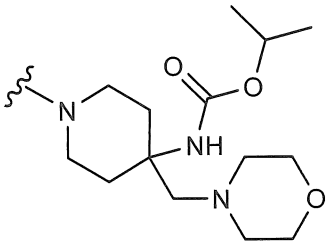


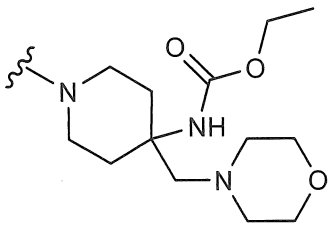


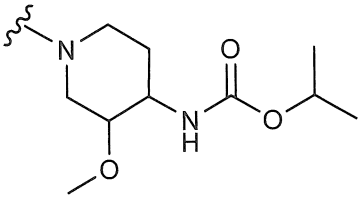


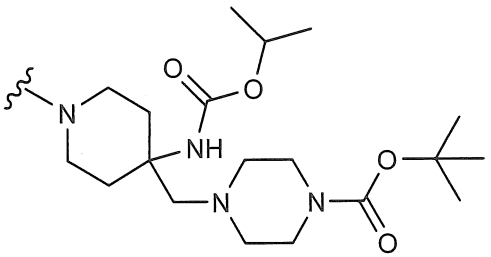


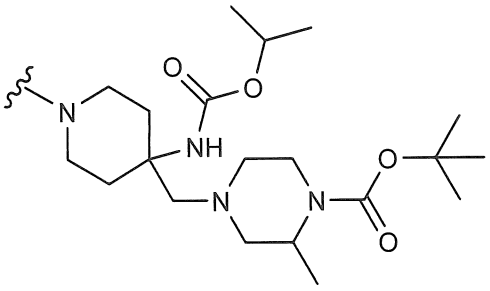


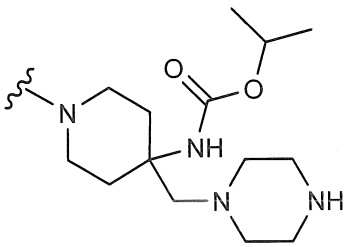


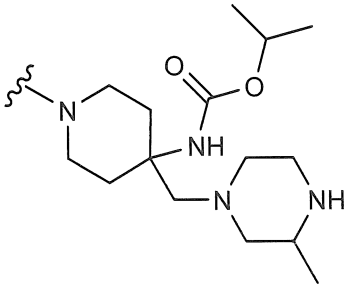


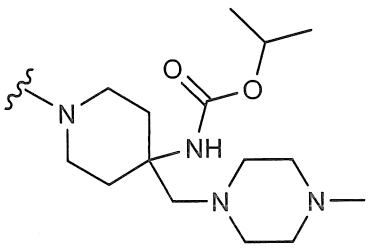


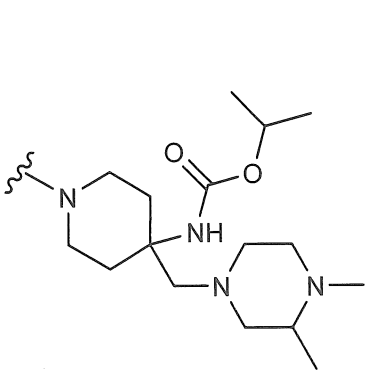


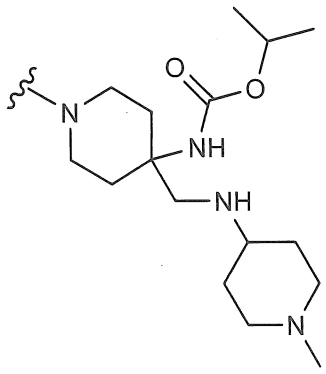


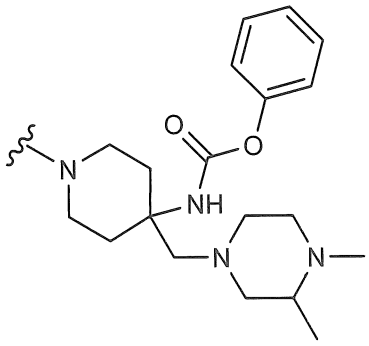


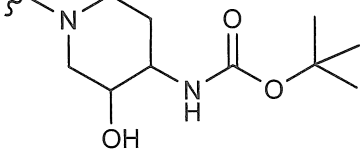


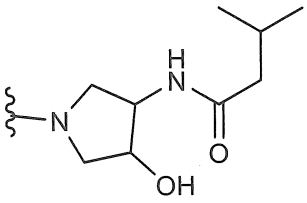


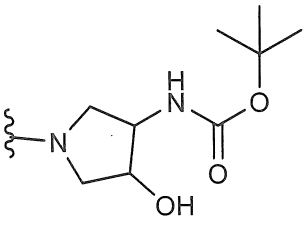


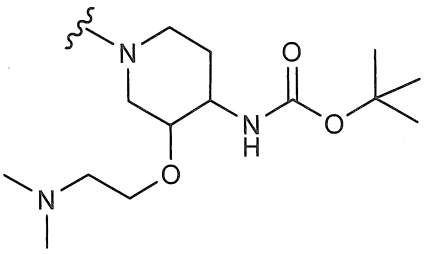


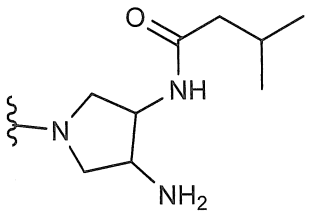


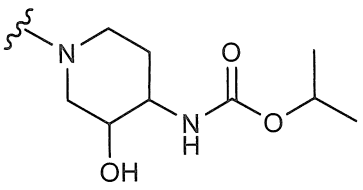


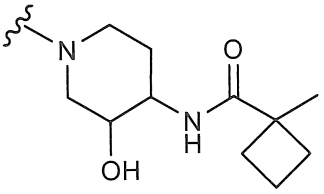


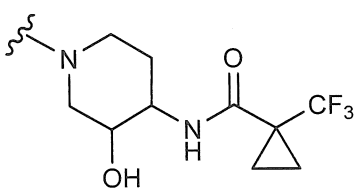


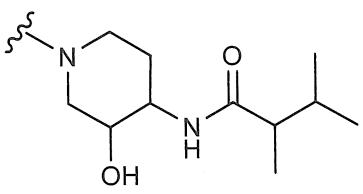


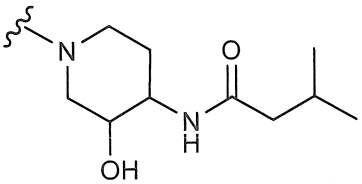


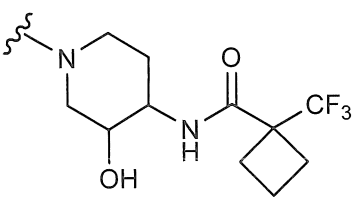


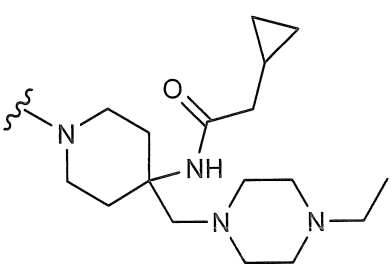


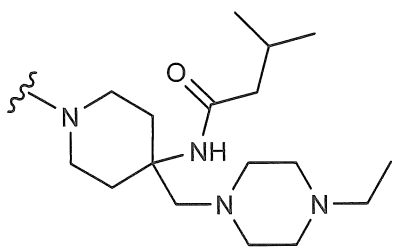


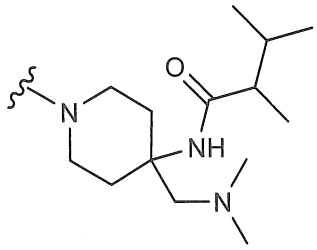


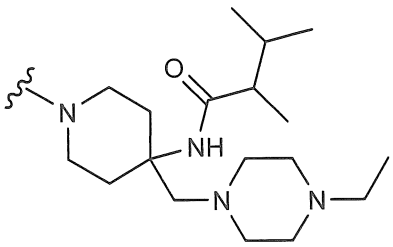


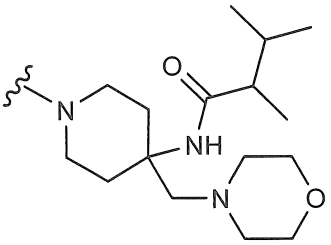


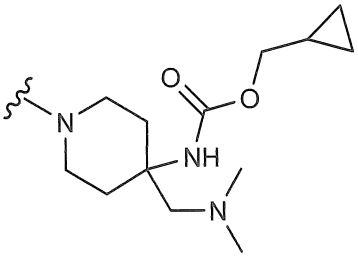


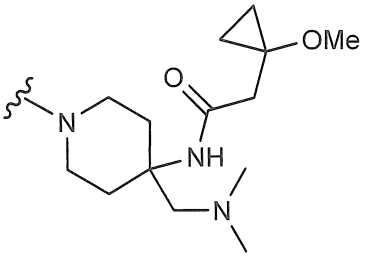


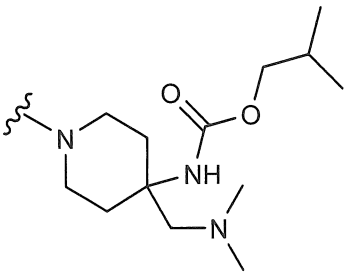


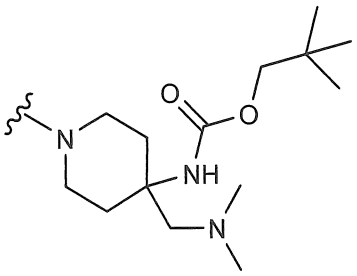


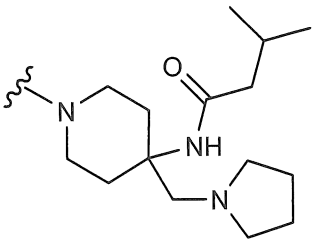


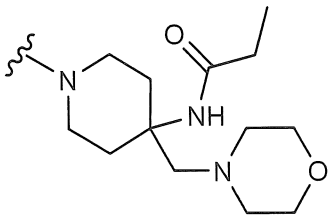


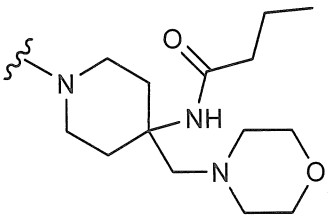


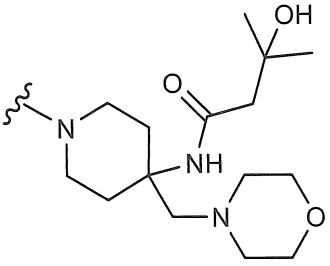


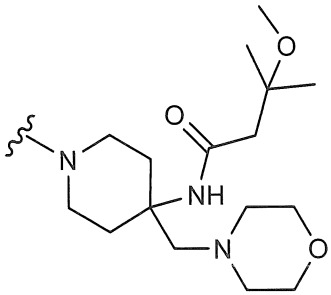


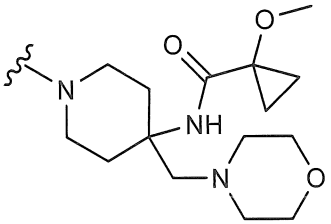


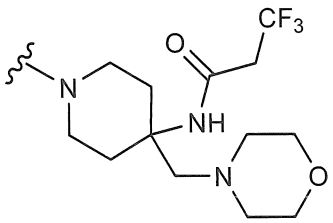


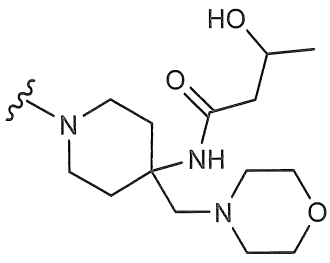
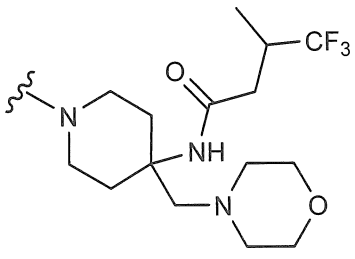
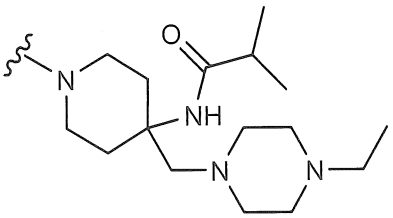
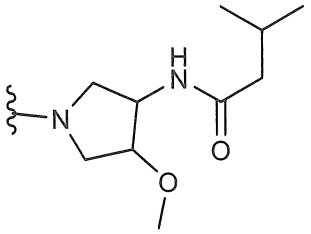
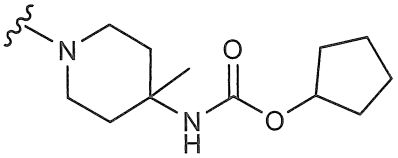
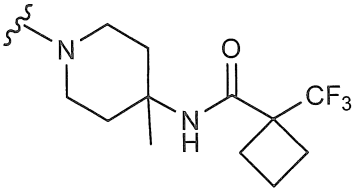
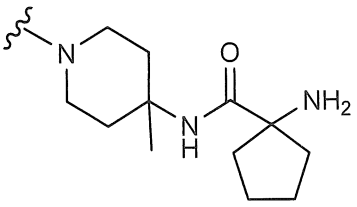
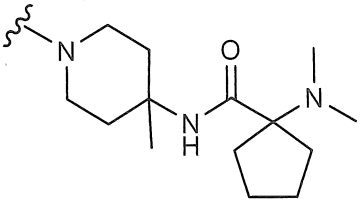
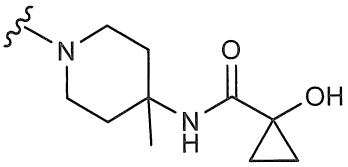
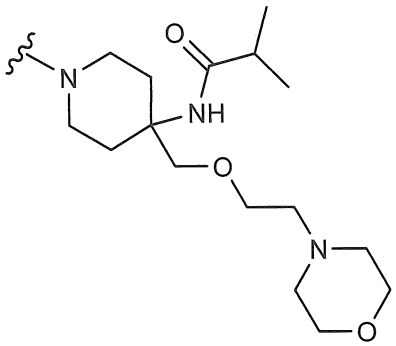
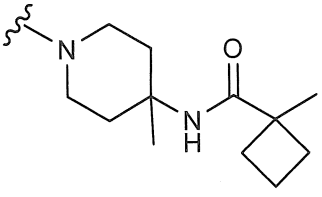
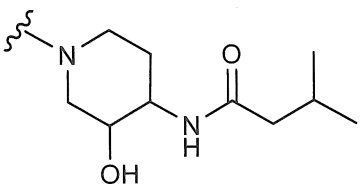
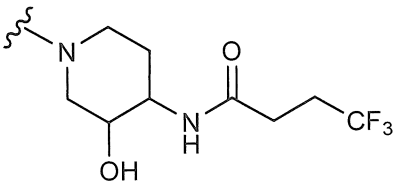


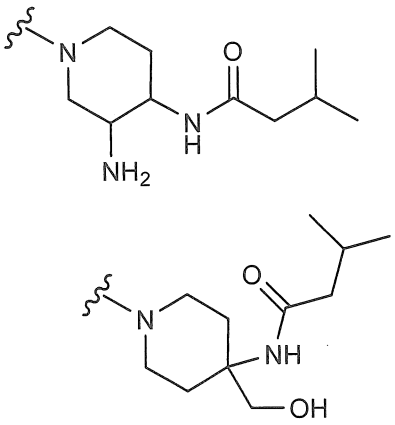






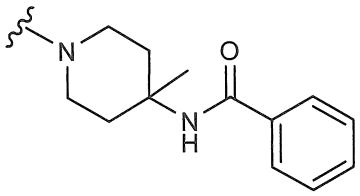
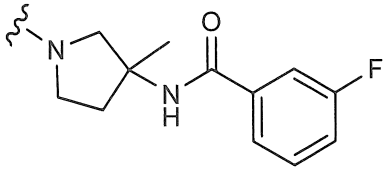
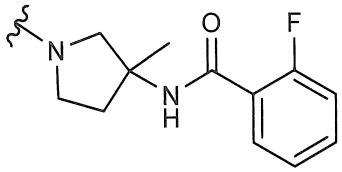
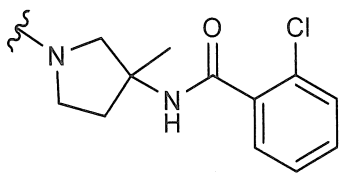
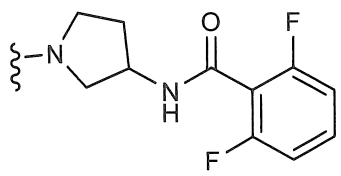
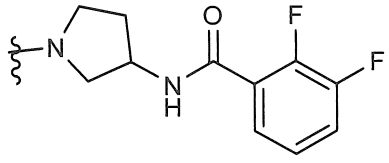
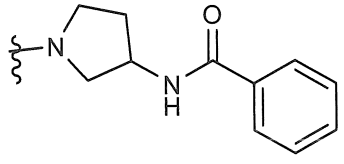
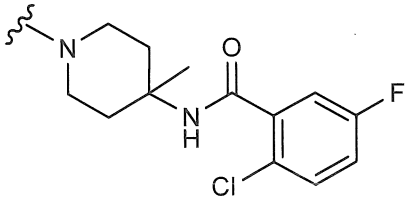


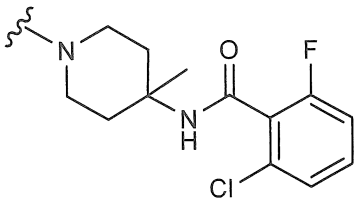














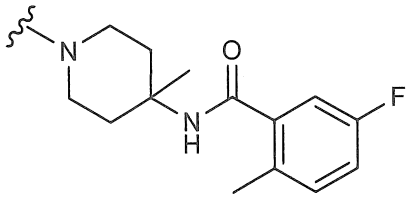


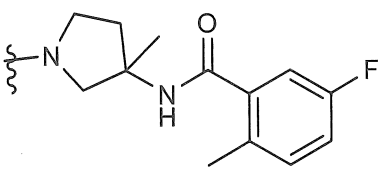
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó Ar^1 là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, Ar^1 không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C3-C6 xycloalkyl, hydroxyC1-C6 alkyl, (C1-C6 alkyl)SO_2-, và (R^eR^fN)C1-C6 alkyl- trong đó mỗi nhóm R^e và R^f độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 5 đến 6 cạnh có một nguyên tử khác loại

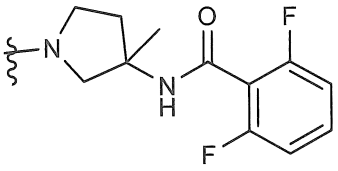
trong vòng là nitơ. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1 và m bằng 0. Theo một phương án, n bằng 1 và m bằng 0. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 1. Theo một phương án, R^a là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo) hoặc hydroxyC1-C6 alkyl. Theo một phương án, R^b là C1-C6 alkoxy, $hetCyc^bCH_2$- hoặc $R^cR^dNCH_2$-, trong đó $hetCyc^b$, R^c và R^d là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, R^b là $hetCyc^bCH_2$- trong đó $hetCyc^b$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O, trong đó $hetCyc^b$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ OH, flo, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo) và (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-. Theo một phương án, R^b là $R^cR^dNCH_2$- trong đó R^c là H hoặc C1-C6 alkyl và R^d là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, R^b là hydroxyl. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

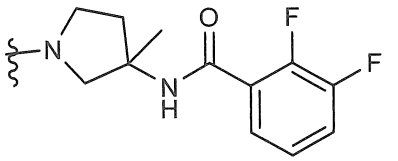









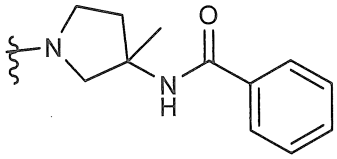


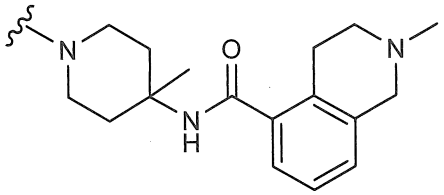


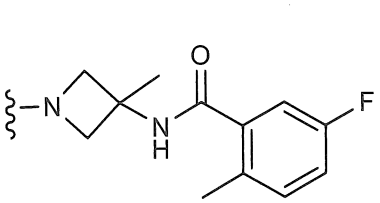


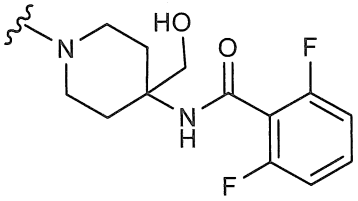


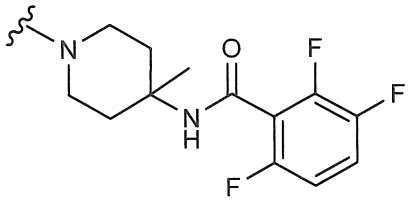


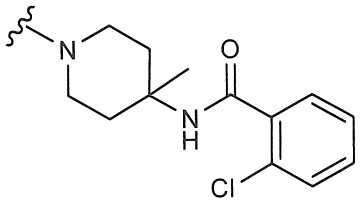


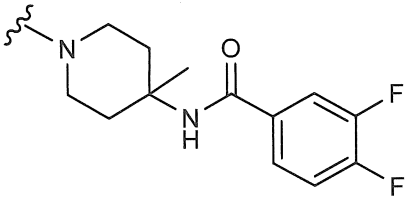


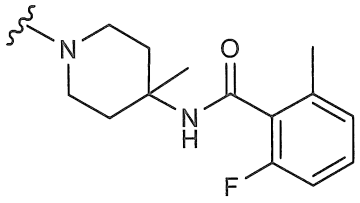


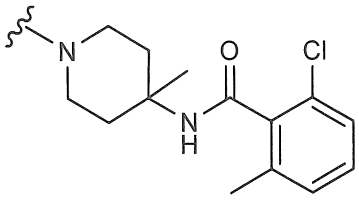


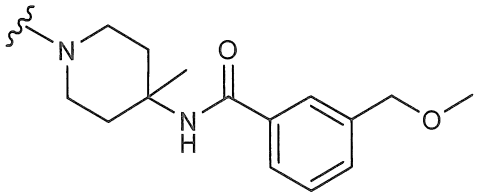


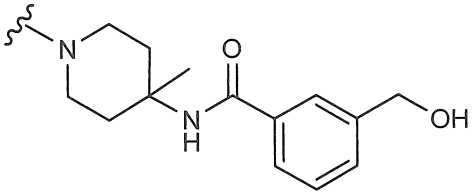


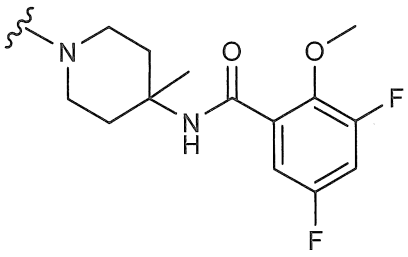


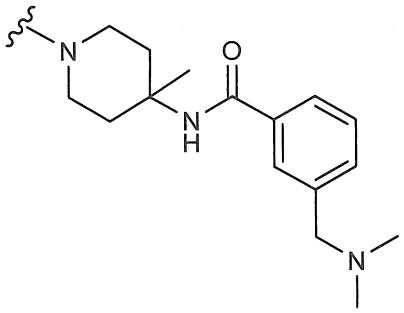


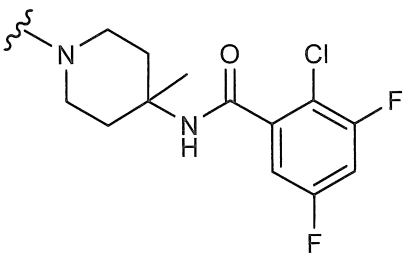


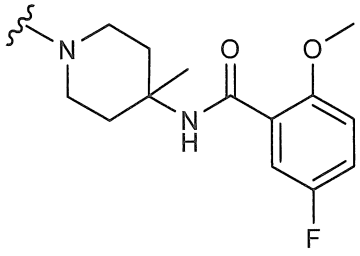


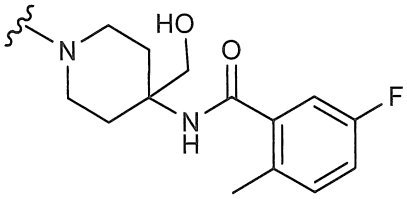


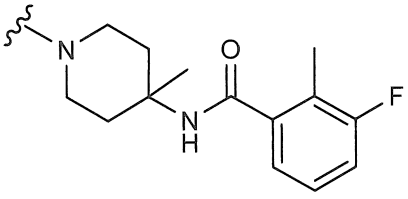


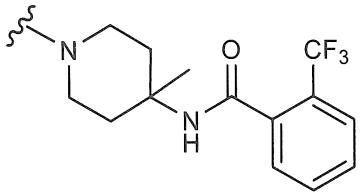


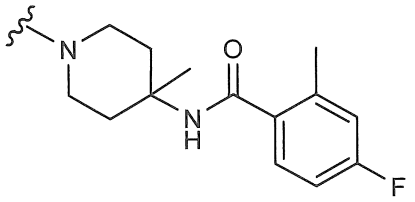


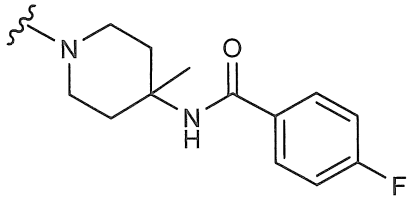


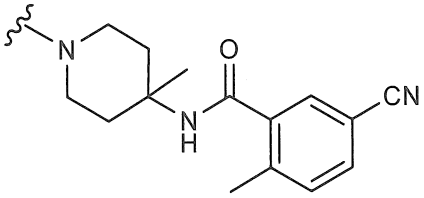


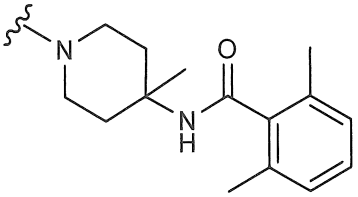


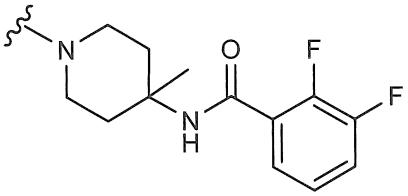


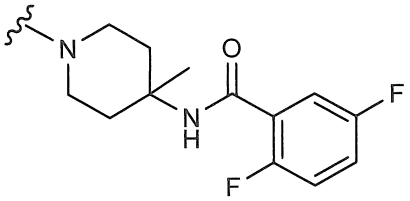


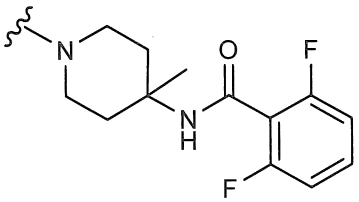


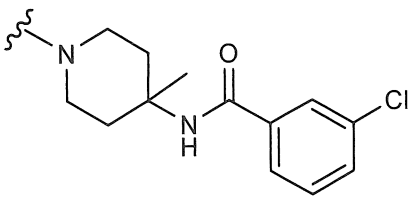


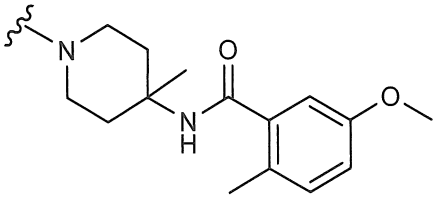


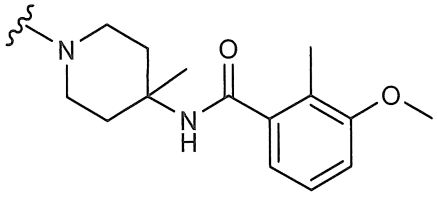


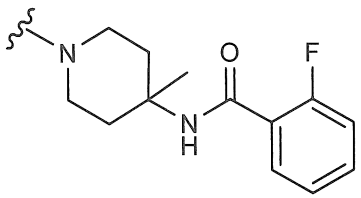


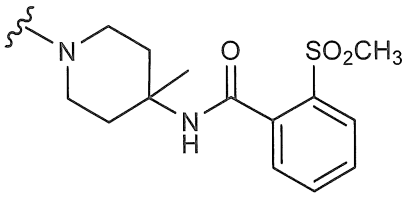


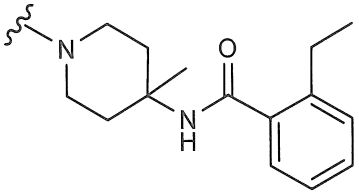


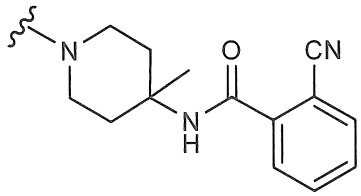


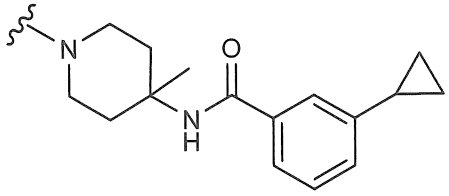


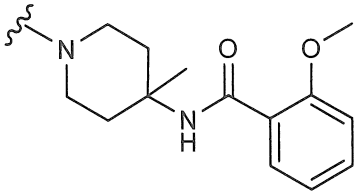


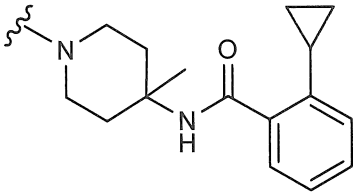


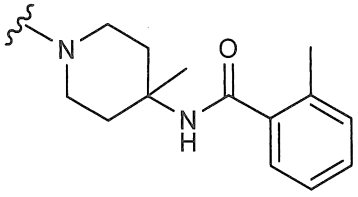


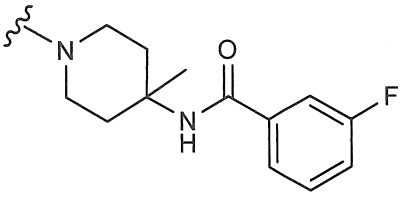


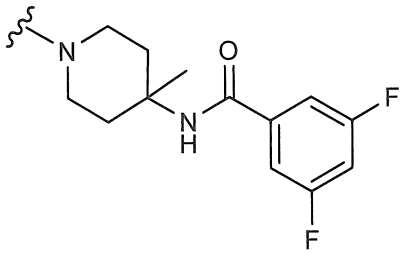


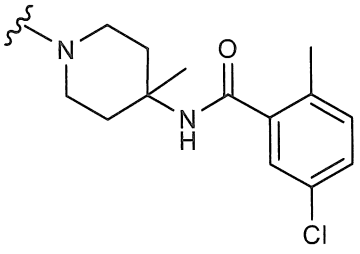


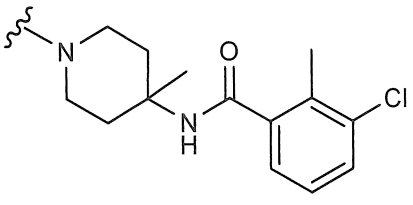


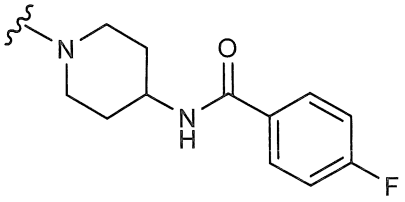


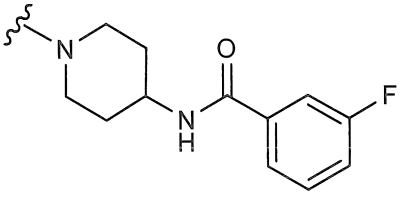


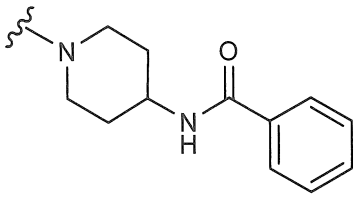


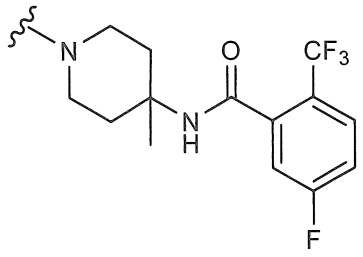


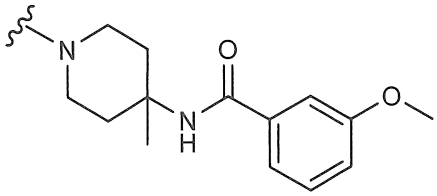


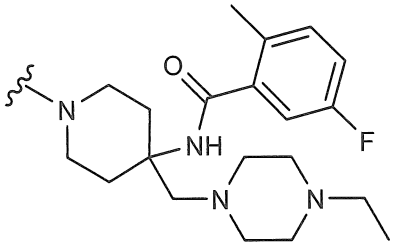


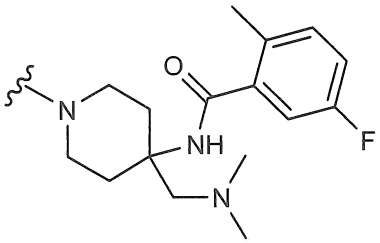


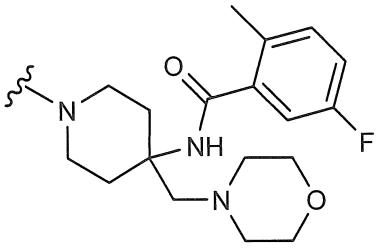


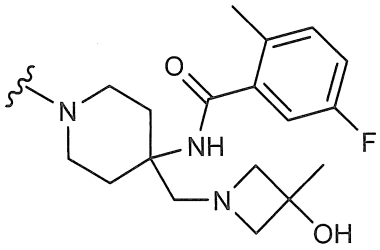


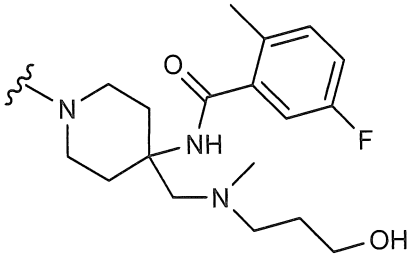


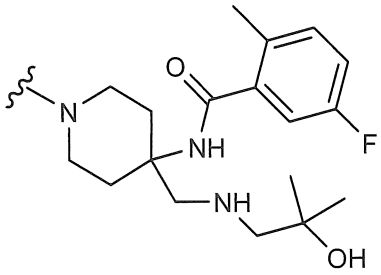


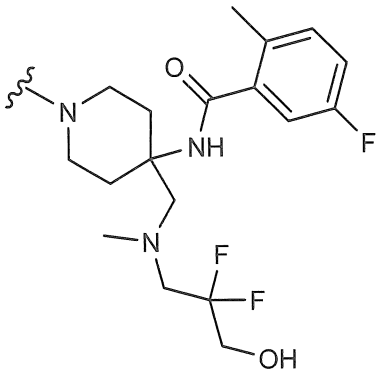


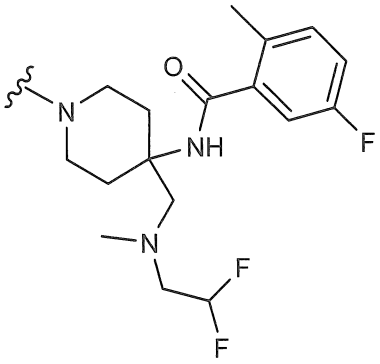


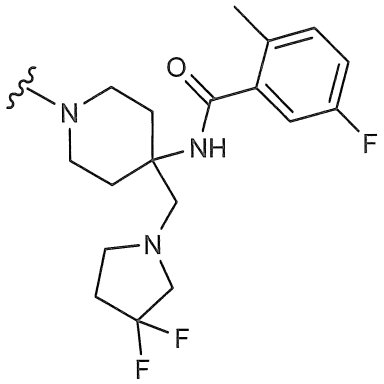


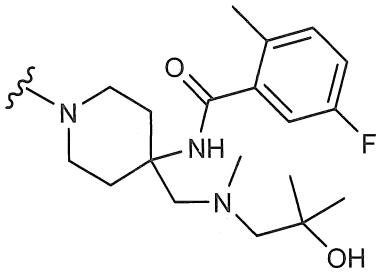


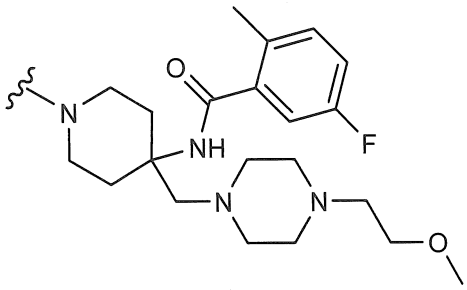


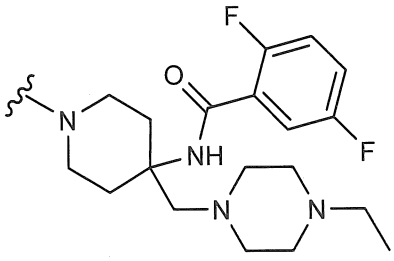


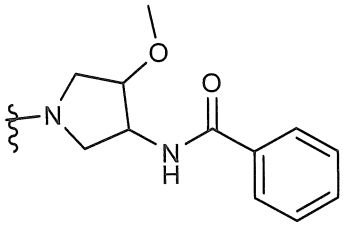


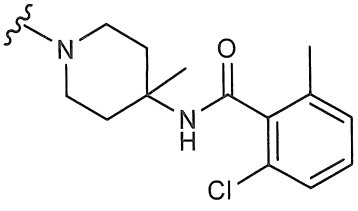


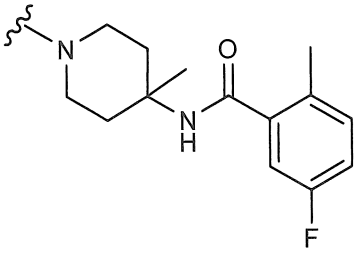


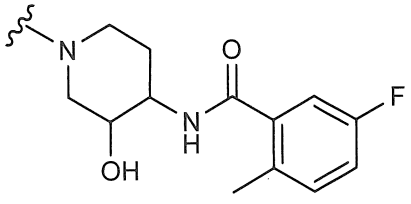


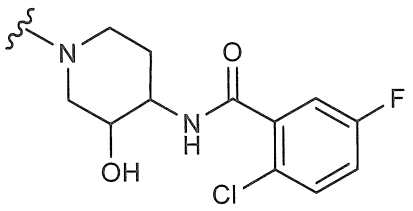


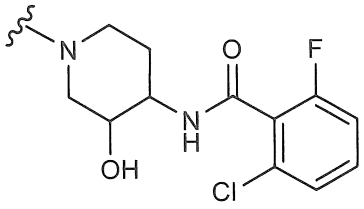


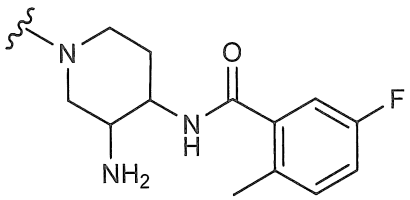


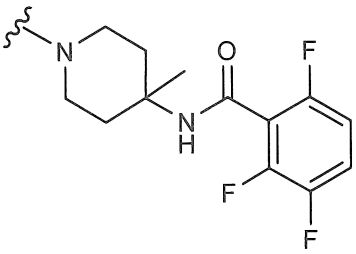


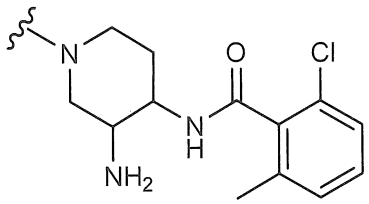






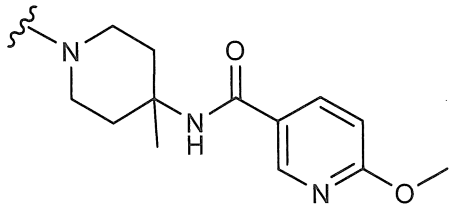
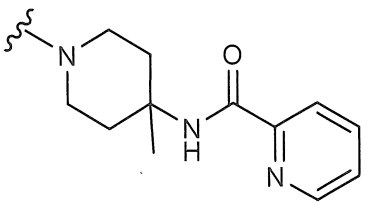
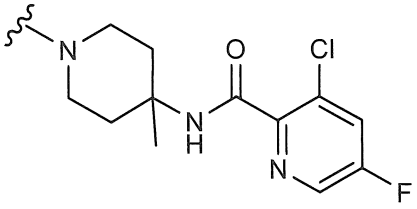
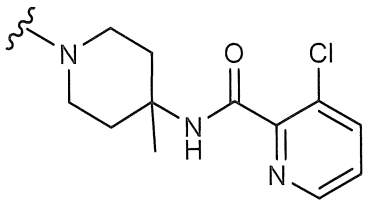
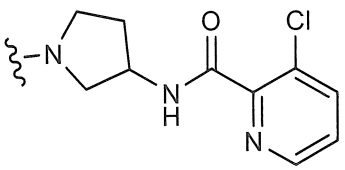
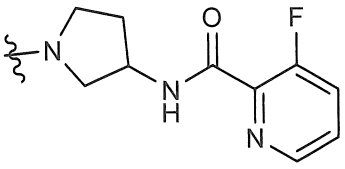


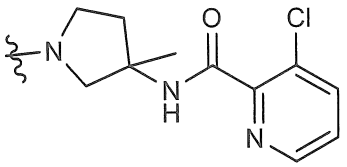


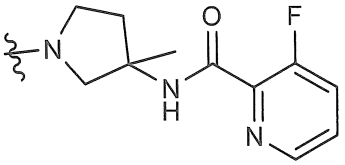


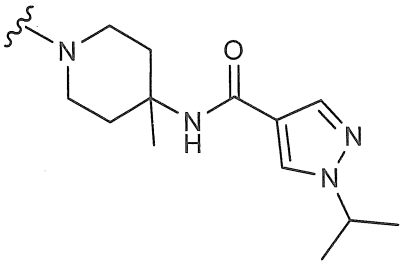
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến

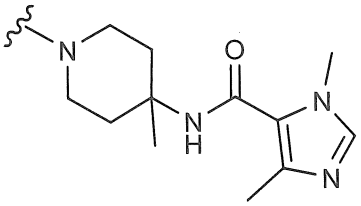
6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- trong đó p bằng 0 hoặc 1, và $hetAr^2$ và R^g là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, $hetAr^2$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo) và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1 và m bằng 0. Theo một phương án, R^a là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo) hoặc hydroxyC1-C6 alkyl. Theo một phương án, R^b là hydroxy, $hetCyc^bCH_2$-, $R^cR^dNCH_2$-, C1-C6 alkoxy, hoặc $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-, trong đó $hetCyc^b$, R^c và R^d là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, R^b là $hetCyc^bCH_2$- trong đó $hetCyc^b$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O, trong đó $hetCyc^b$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, R^b là $R^cR^dNCH_2$- trong đó R^c là H hoặc C1-C6 alkyl và R^d là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

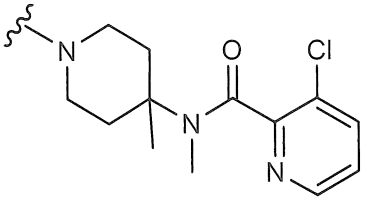







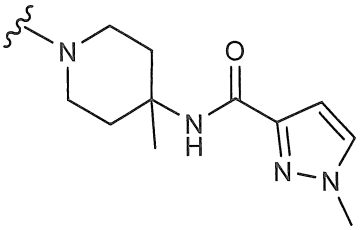


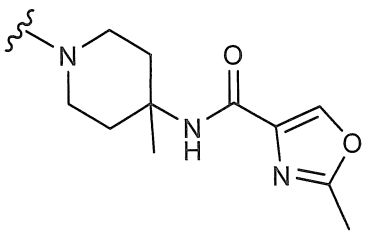


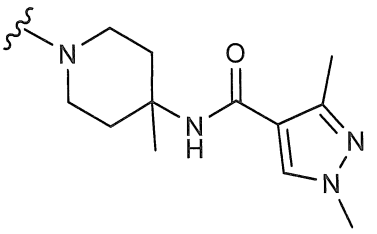


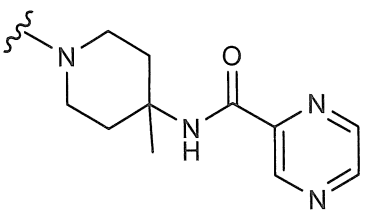


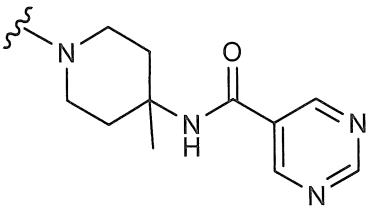


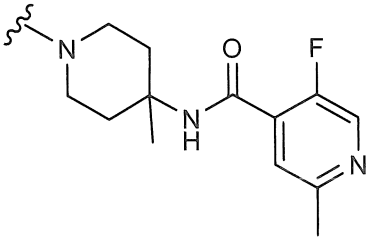


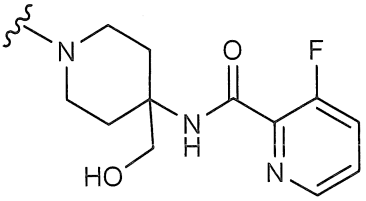


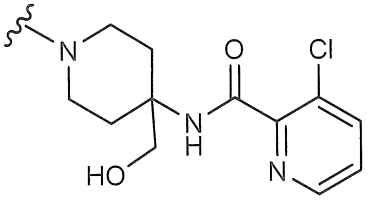


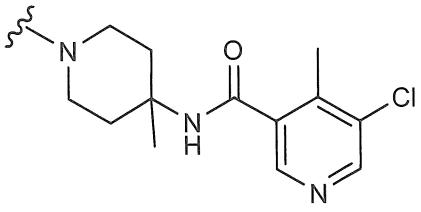


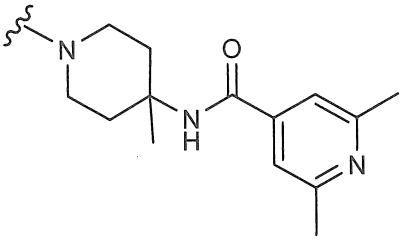


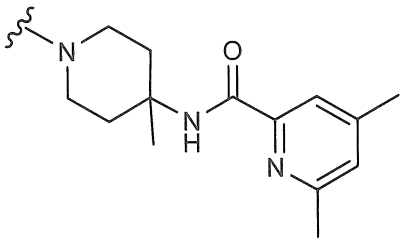


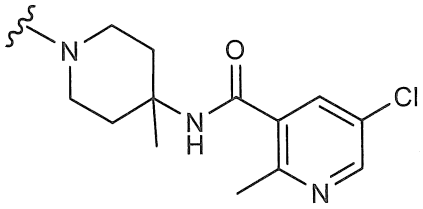


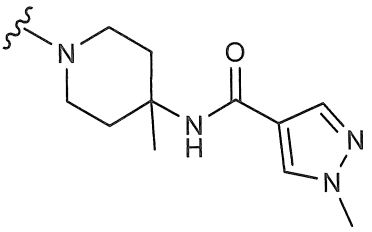


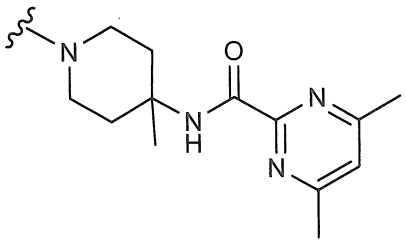


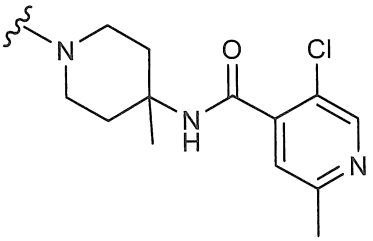


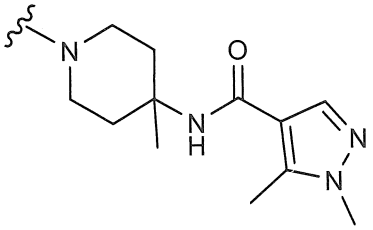


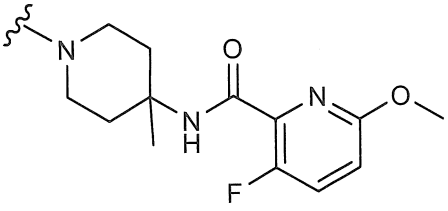


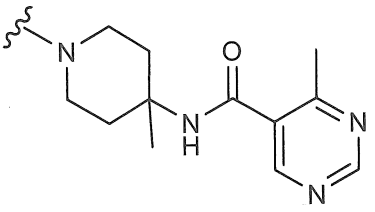


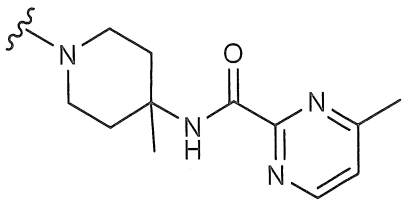


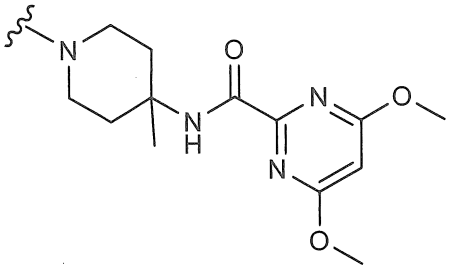


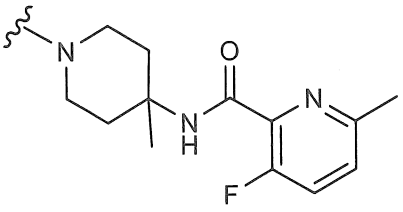


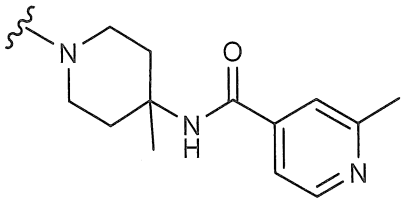


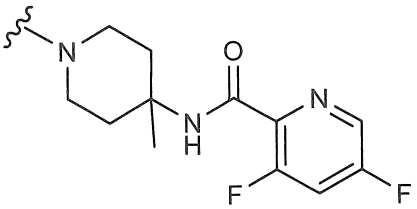


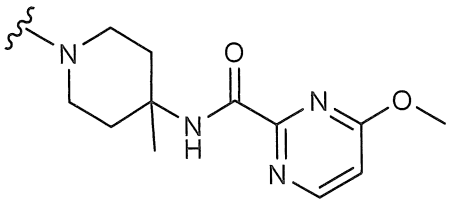


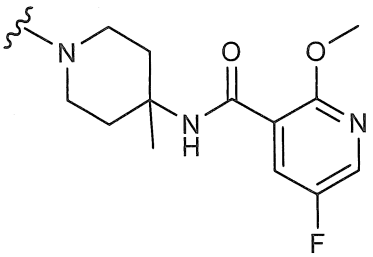


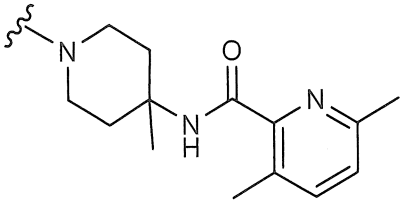


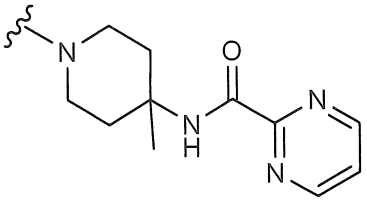


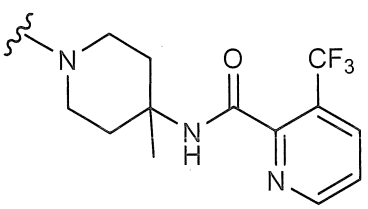


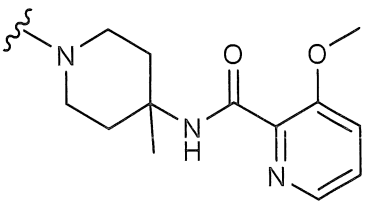


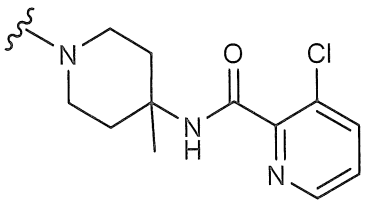


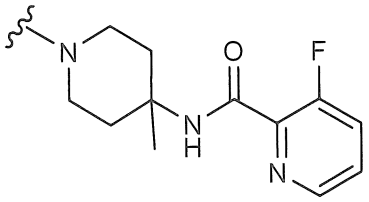


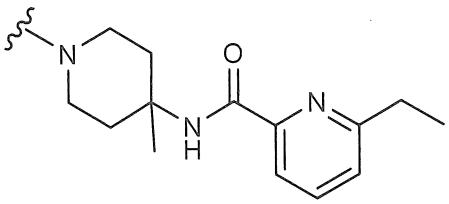


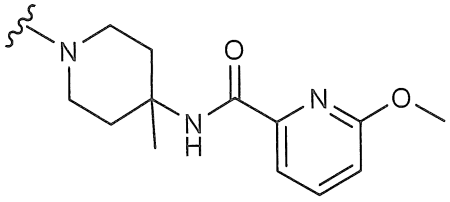


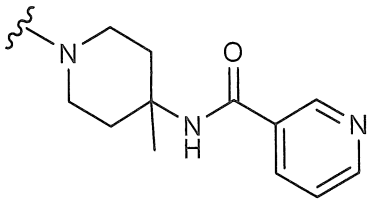


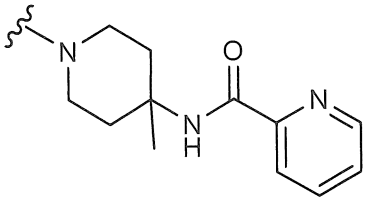


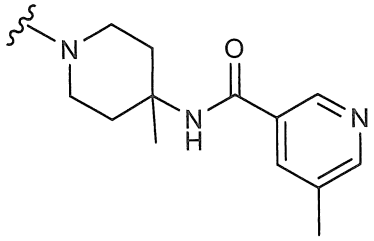


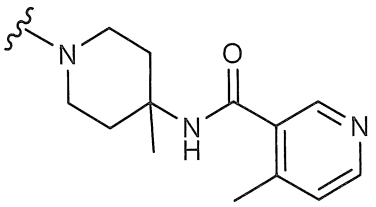


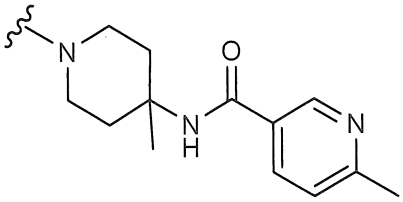


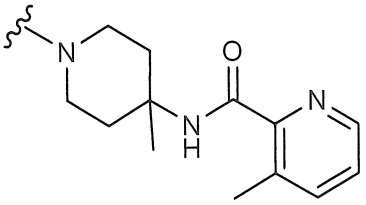


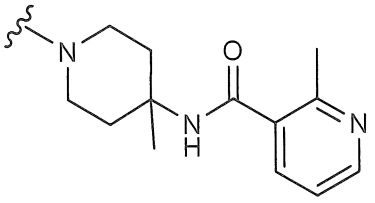


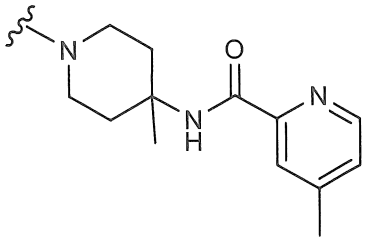


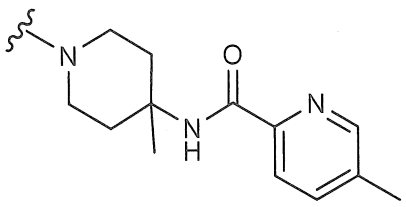


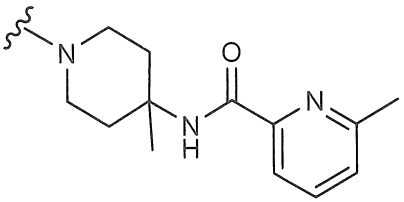


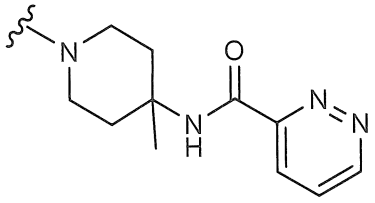


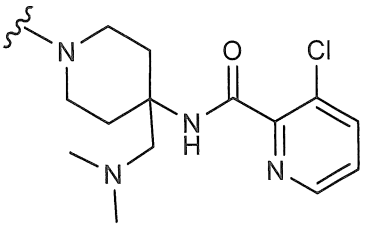


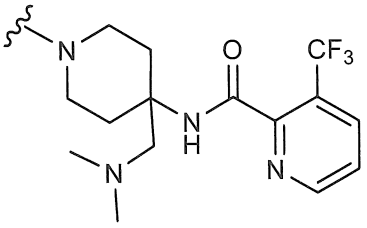


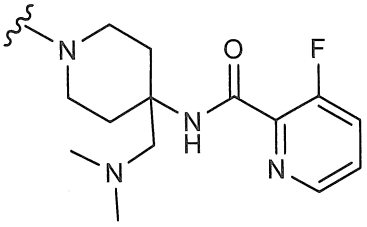


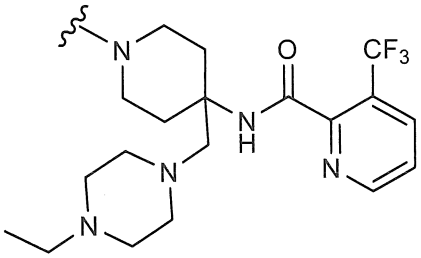


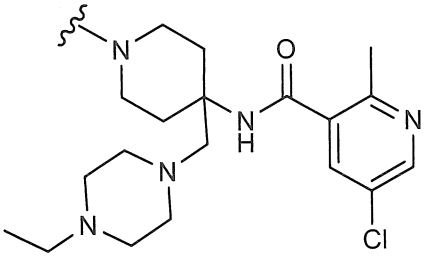


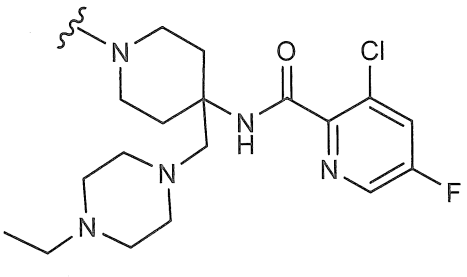


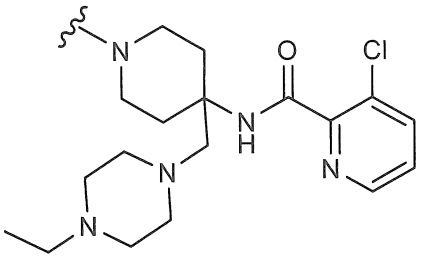


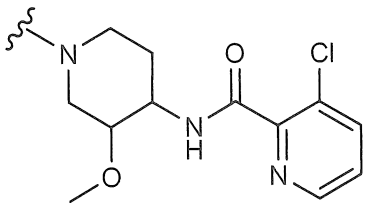


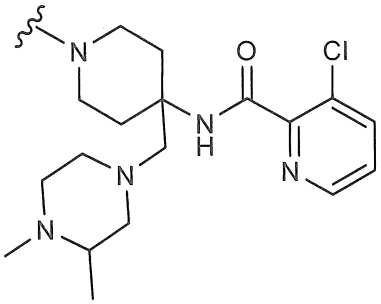


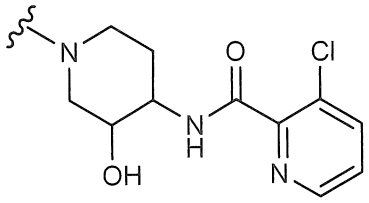


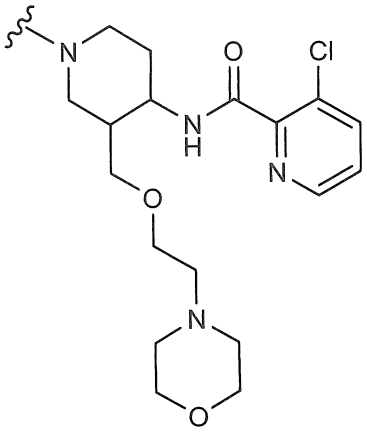


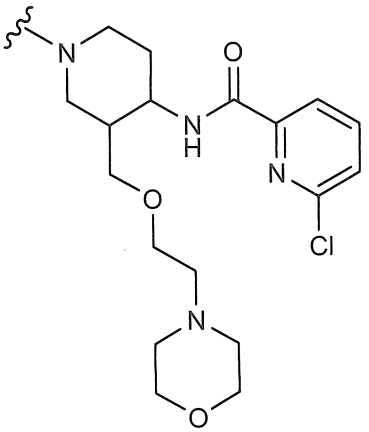


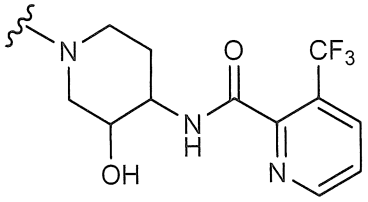


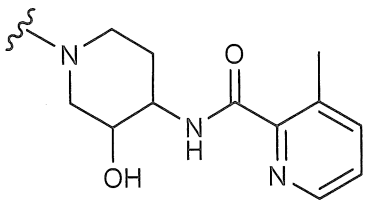
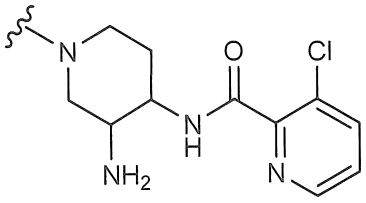
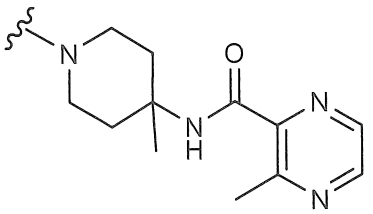
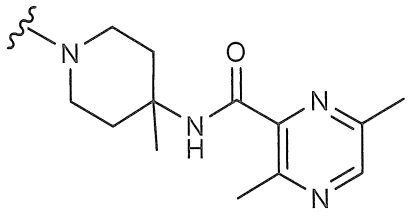
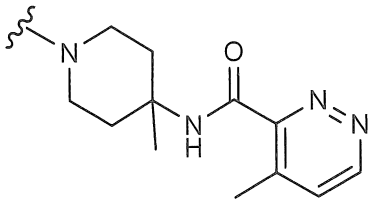
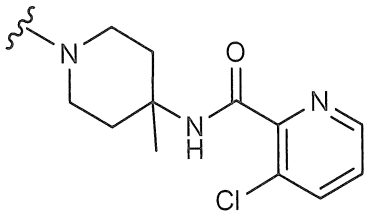
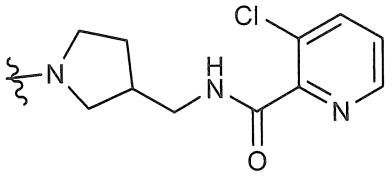
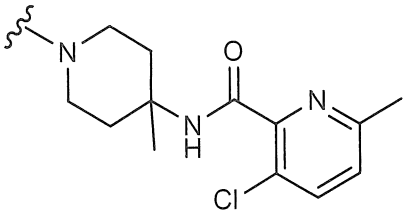
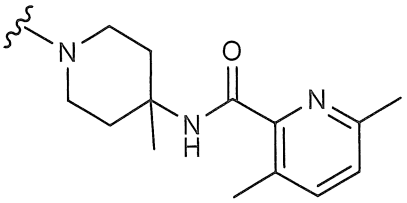
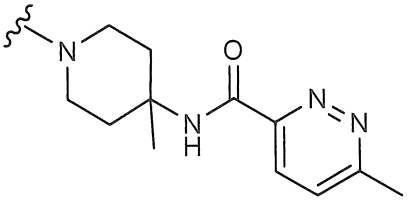






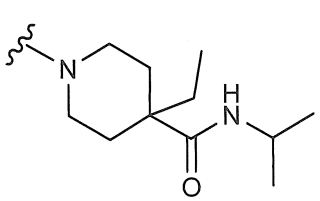


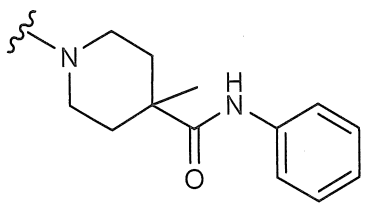


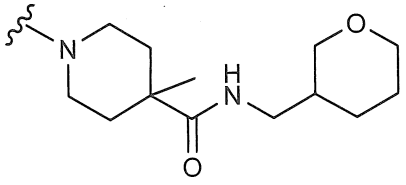











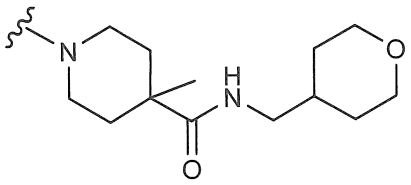
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc

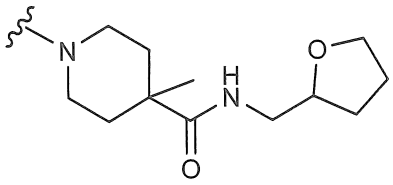
C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy(CH_2)$_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) hetCyc^b(C1-C3 alkyl)OCH_2-; hetCyc^b là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, PhCH_2-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc hetCyc^c trong đó hetCyc^c là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là R^{4}R^{5}NC(=O)- trong đó R^4 và R^5 là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1 và m bằng 0. Theo một phương án, R^a là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo) hoặc hydroxyC1-C6 alkyl. Theo một phương án, R^b là hetCyc^bCH_2-, R^{c}R^{d}NCH_2-, hoặc hetCyc^b(C1-C3 alkyl)OCH_2-, trong đó hetCyc^b, R^c và R^d là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, R^b là hetCyc^bCH_2- trong đó hetCyc^b là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh, nhân dị vòng có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh, hoặc nhân dị vòng xoắn có từ 7 đến 10 cạnh, mỗi nhân này có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O, trong đó hetCyc^b tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ flo, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy, (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, và R'R''N- trong đó R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl. Theo một phương án, R^b là R^{c}R^{d}NCH_2- trong đó R^c là H hoặc C1-C6 alkyl và R^d là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

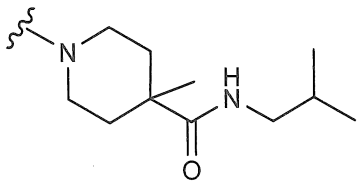


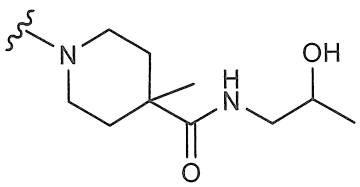


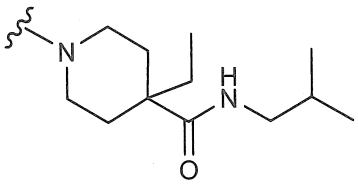


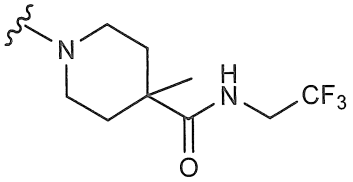


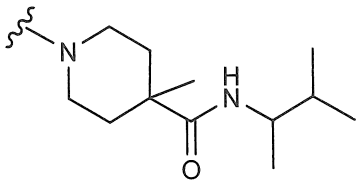


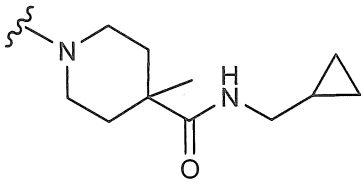


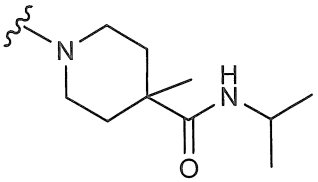


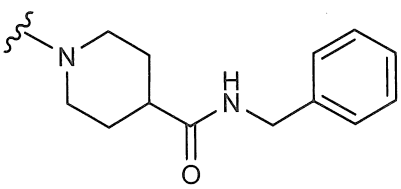


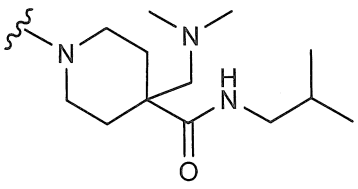


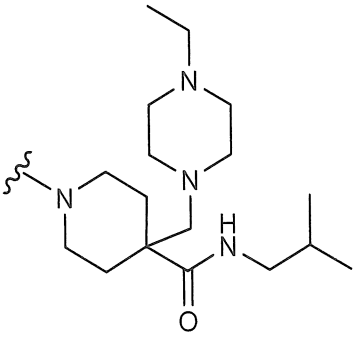


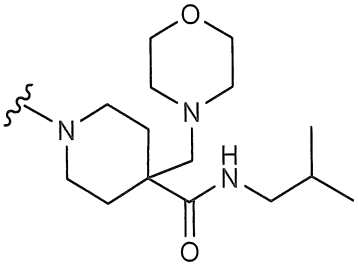


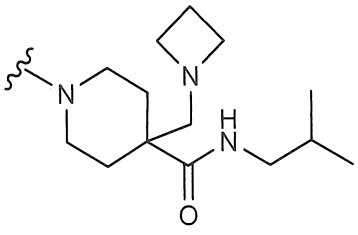


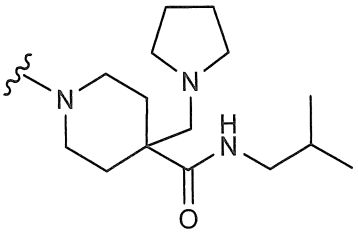


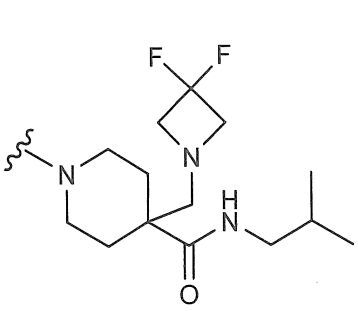


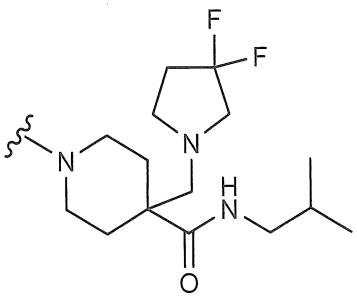


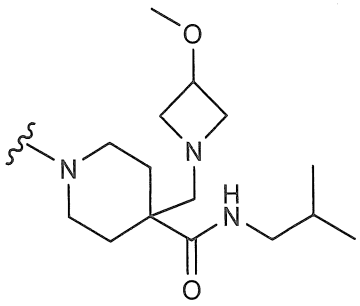


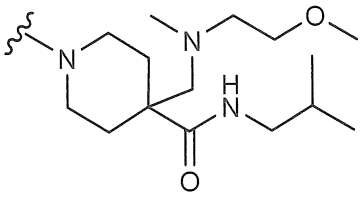


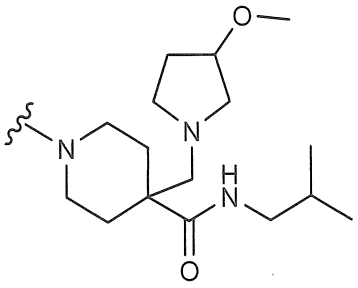


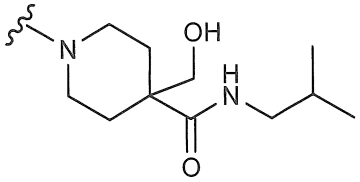


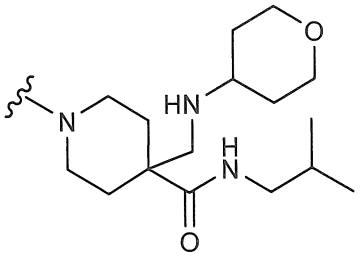


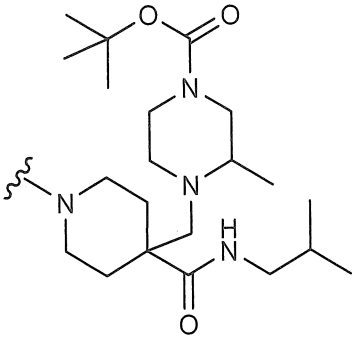


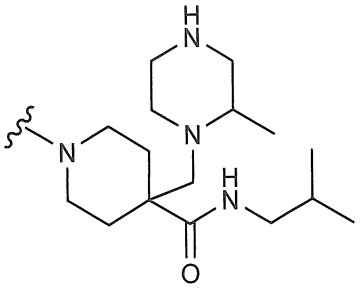


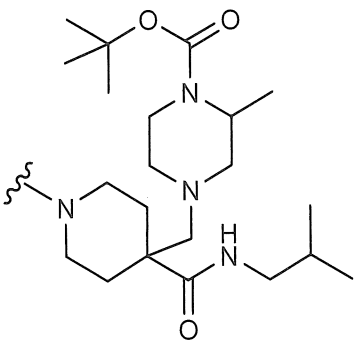


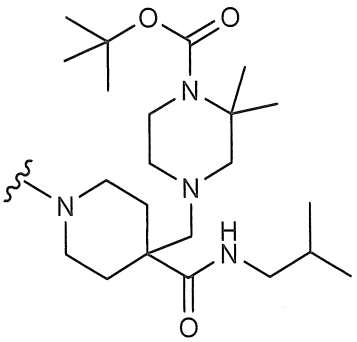


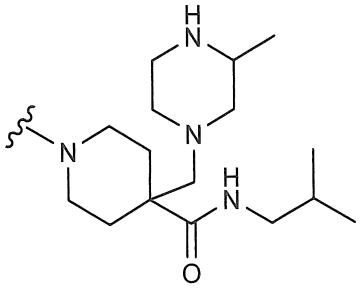


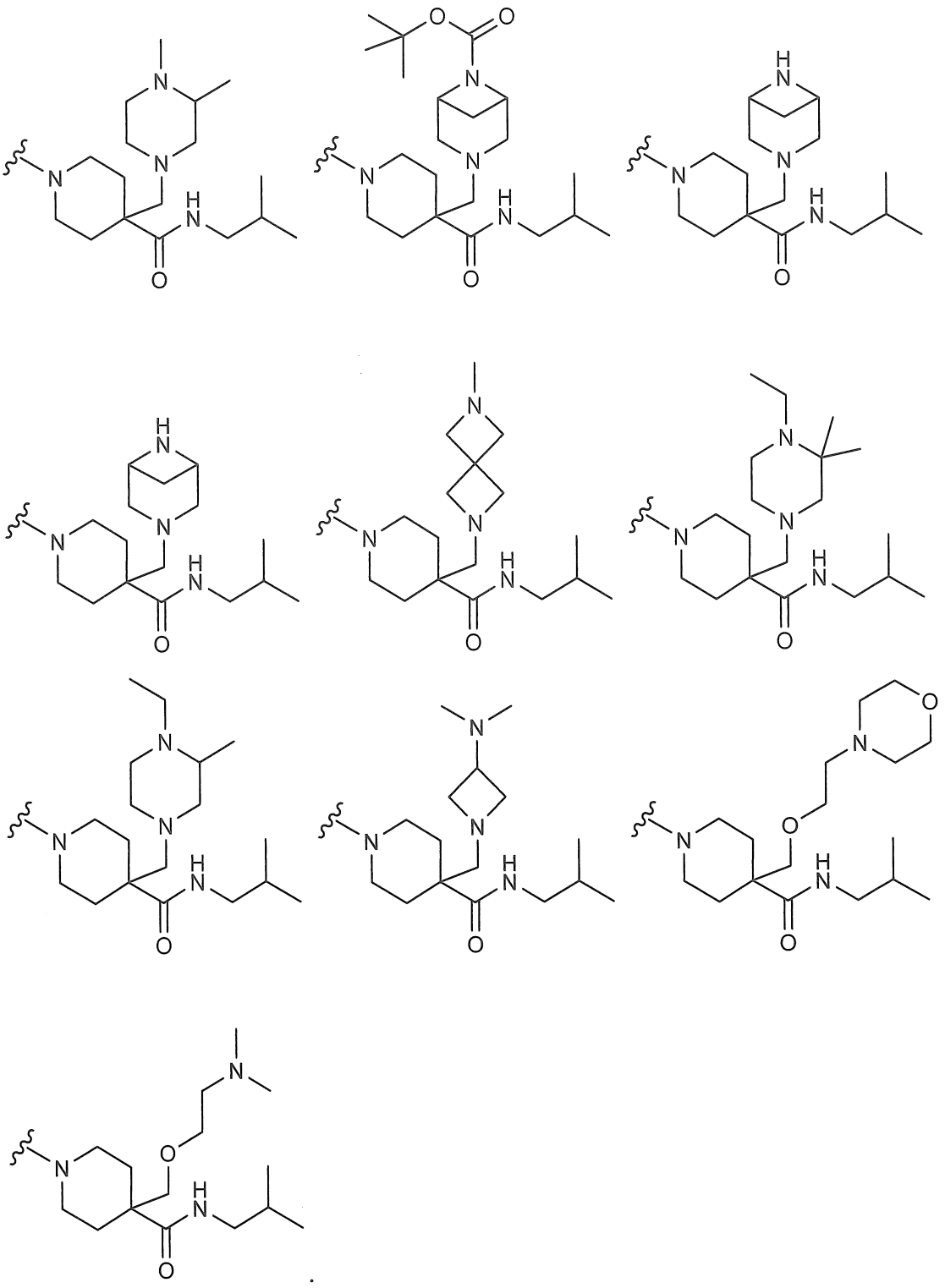






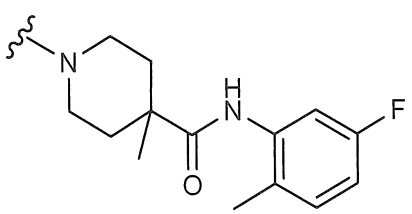
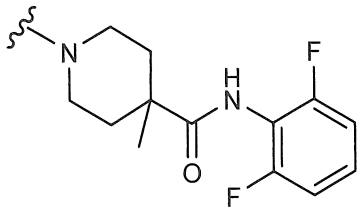
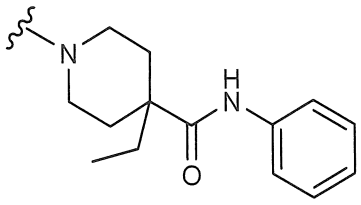
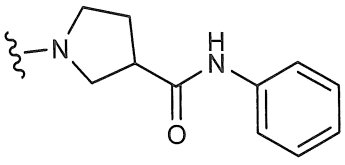
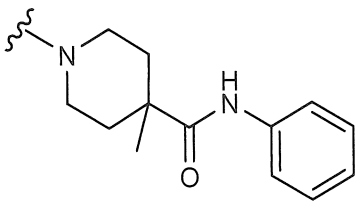
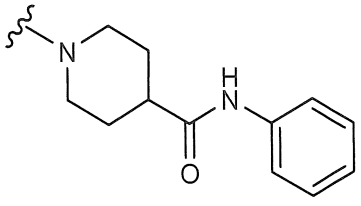






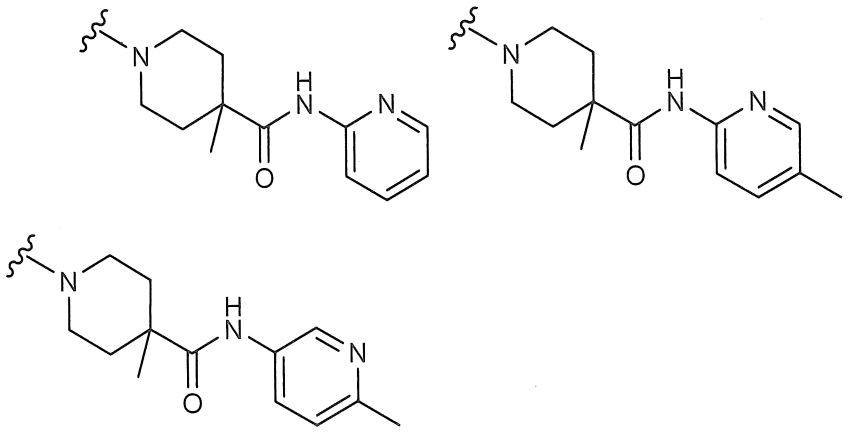
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$,

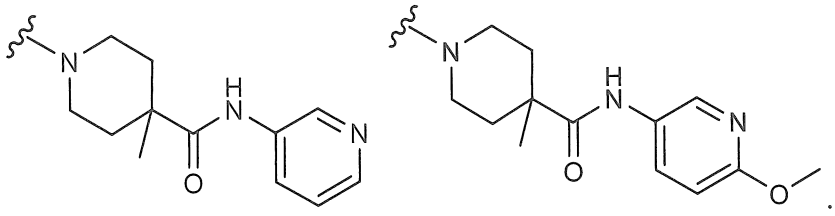
C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là $Ar^1NR^gC(=O)$- trong đó Ar^1 và R^g là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, Ar^1 không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo một phương án, m bằng 0. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, R^a là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

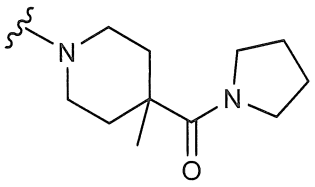
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng

từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là $hetAr^2NR^gC(=O)$- trong đó $hetAr^2$ và R^g là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, $hetAr^1$ là heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo) và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, m bằng 0. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, R^a là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

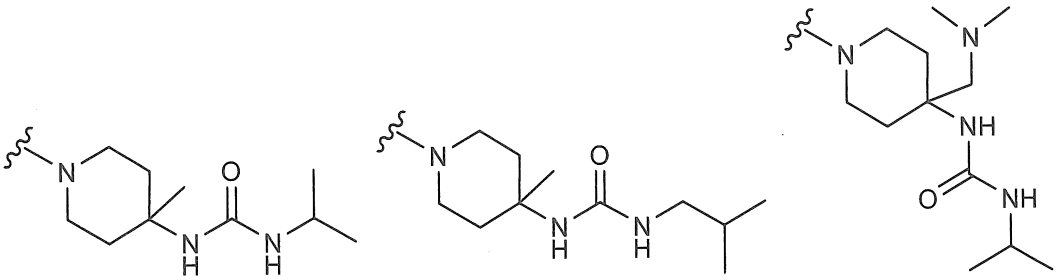


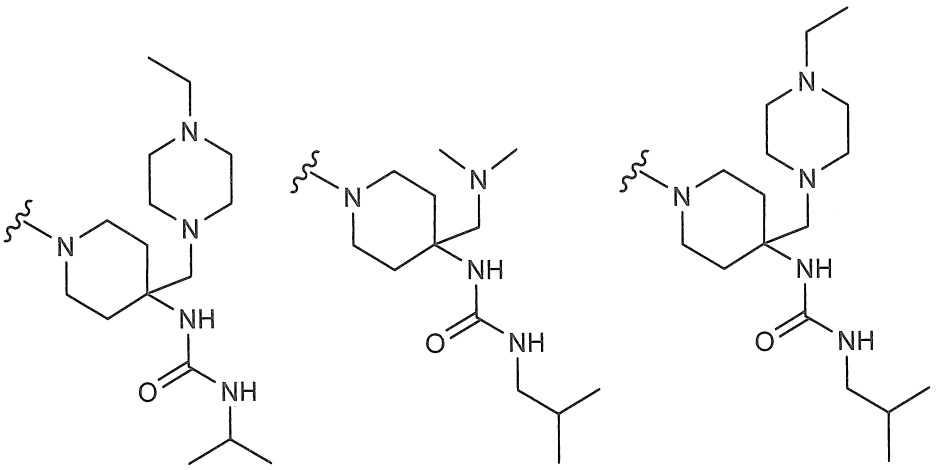


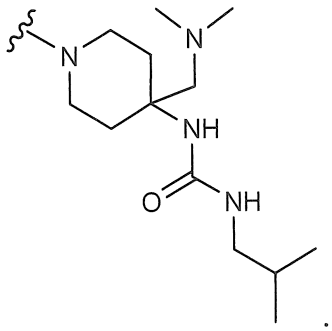
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, R^mR^nNC(=O)C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là $hetCyc^5C(=O)$- trong đó $hetCyc^5$ là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, m bằng 0. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, R^a là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Ví dụ không làm giới hạn là cấu trúc:



Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là $R^4R^5NC(=O)NR^g$- trong đó R^4, R^5 và R^g là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, R^4 và R^5 độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1 và m bằng 0. Theo một phương án, R^a là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 1. Theo một phương án, R^b là $hetCyc^bCH_2$- trong đó $hetCyc^b$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O, trong đó $hetCyc^b$ tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, R^b là $R^cR^dNCH_2$- trong đó R^c là H hoặc C1-C6 alkyl và R^d là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

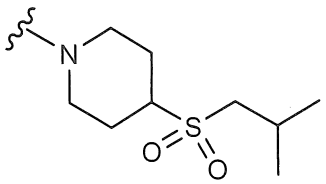


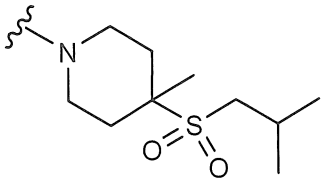




Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc

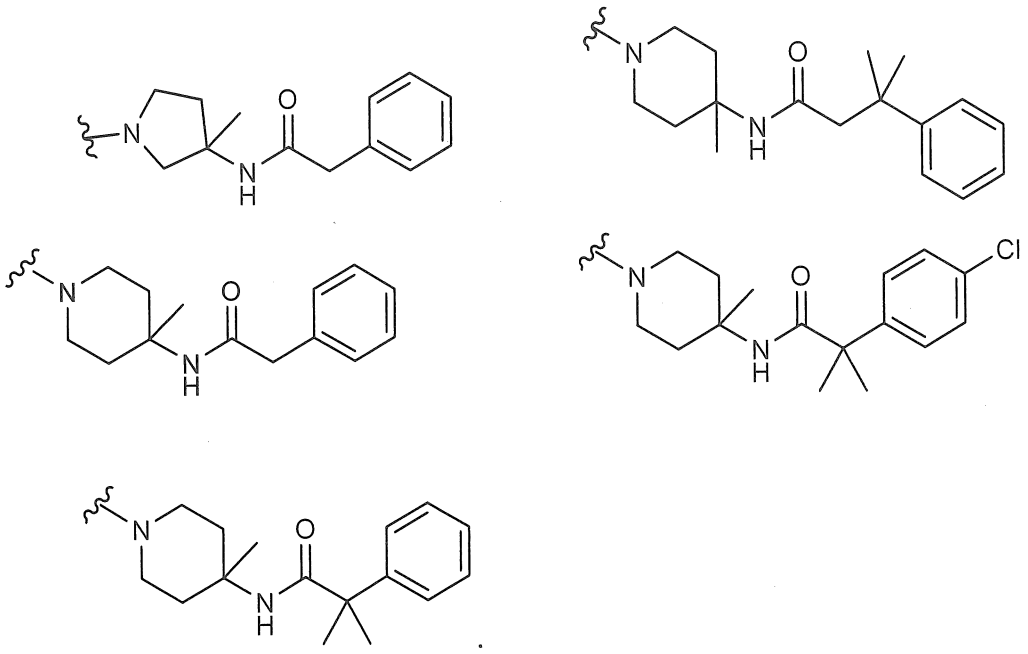
lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b(C1\text{-}C3\ alkyl)OCH_2$-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là $(C1\text{-}C6\ alkyl)SO_2$-. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có 6 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1 và m bằng 0. Theo một phương án, R^a là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:





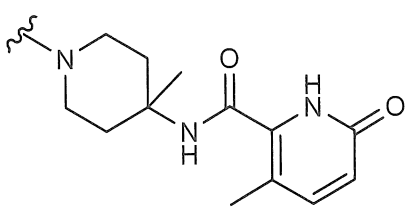
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R"N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R"N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R" độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) $(R'R"N)C1\text{-}C6\ alkoxy(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R" độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b(C1\text{-}C3\ alkyl)OCH_2$-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl,

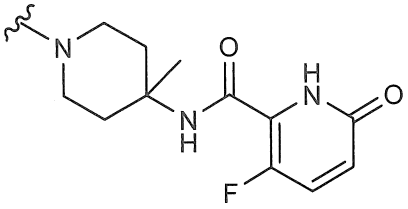
$R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là Ar^1(C1-C6 alkyl)$C(=O)NR^g$- trong đó Ar^1 và R^g là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, Ar^1 không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1 và m bằng 0. Theo một phương án, R^a là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

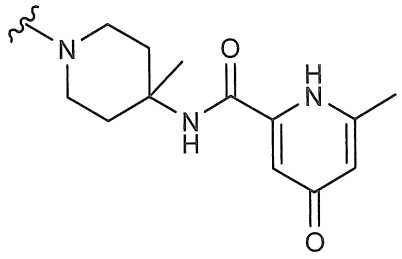


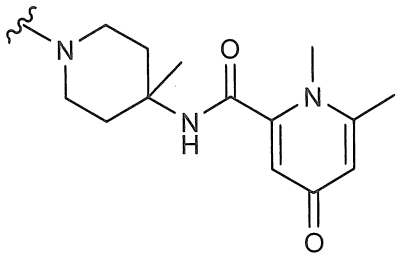
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6

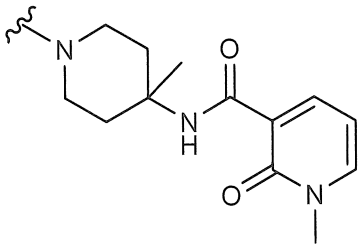
alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là $hetAr^4C(=O)NR^g$- trong đó $hetAr^4$ và R^g là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1 và m bằng 0. Theo một phương án, R^a là C1-C6 alkyl. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

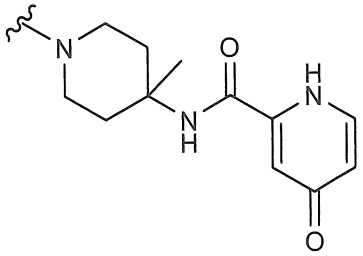


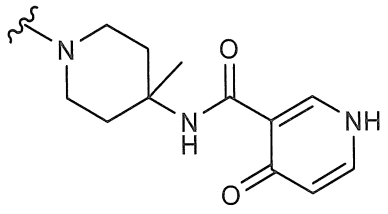




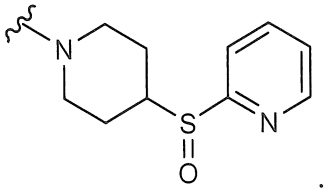






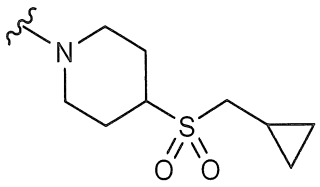


Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, R^mR^nNC(=O)C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là $hetAr^2$-S(=O)- trong đó $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, $hetAr^2$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh. Theo một phương án, $hetAr^2$ không được thế. Theo một phương án, n bằng 0. Theo một phương án, m bằng 0. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:



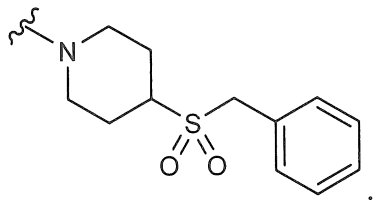
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-

C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, R^mR^nNC(=O)C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là (C3-C6 xycloalkyl)CH_2SO_2-. Theo một phương án, n bằng 0. Theo một phương án, m bằng 0. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:



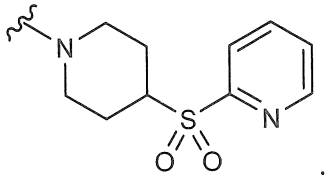
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH_2-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6

alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là Ar^1(C1-C6 alkyl)SO_2- trong đó Ar^1 là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, Ar^1 không được thế. Theo một phương án, n bằng 0. Theo một phương án, m bằng 0. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:

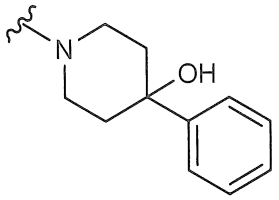


Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R"N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R"N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R" độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R"N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R" độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là $hetAr^2SO_2$- trong đó

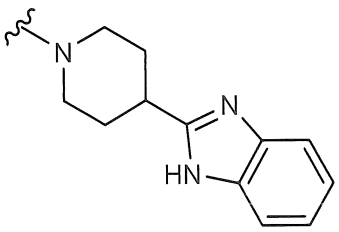
$hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, $hetAr^2$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh. Theo một phương án, $hetAr^2$ không được thế. Theo một phương án, n bằng 0. Theo một phương án, m bằng 0. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:

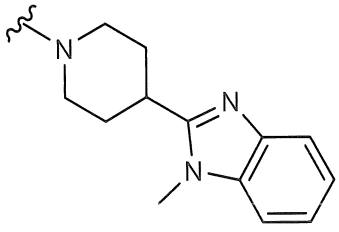


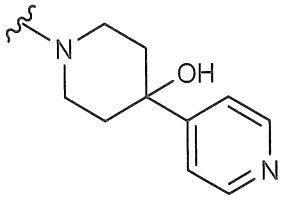
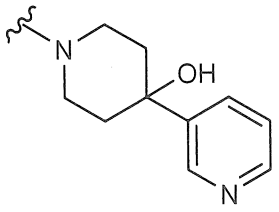
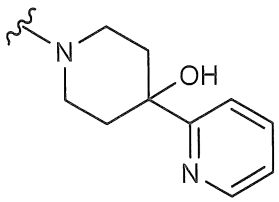
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là Ar^1 trong đó Ar^1 là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, Ar^1 không được thế. Theo một phương án, n bằng 0. Theo một phương án, m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, R^b là OH. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:



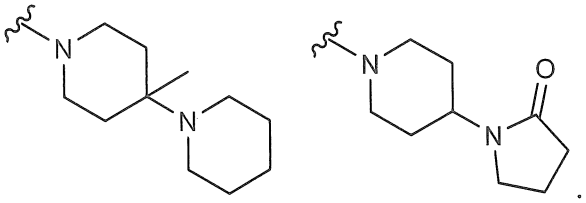
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$- (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R"N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R"N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R" độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R"N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R" độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, R^mR^nNC(=O)C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là $hetAr^2$ trong đó $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, $hetAr^2$ không được thế hoặc được thế bằng C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, n bằng 0. Theo một phương án, m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, R^b là OH. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:



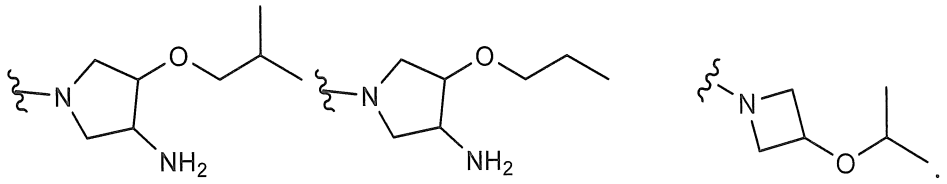


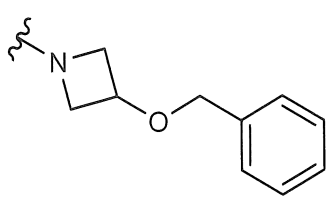
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là $hetCyc^5$ trong đó $hetCyc^5$ là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, m bằng 0. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, R^a là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

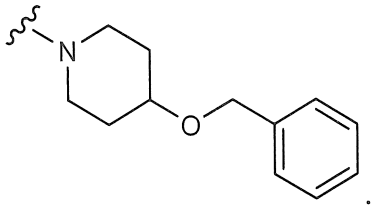


Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) hetCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hetCyc^b, hetAr^a, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) hetCyc^b(C1-C3 alkyl)OCH_2-; hetCyc^b là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, R^mR^nNC(=O)C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, PhCH$_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc hetCyc^c trong đó hetCyc^c là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là C1-C6 alkoxy. Theo một phương án, n bằng 0. Theo một phương án, m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, R^b là R^cR^dN- trong đó R^c là H và R^d là H. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:



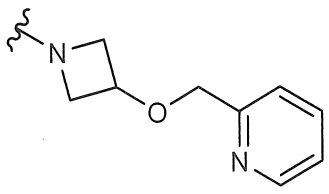
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là Ar^1(C1-C6 alkyl)-O- trong đó Ar^1 là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, Ar^1 không được thế. Theo một phương án, n bằng 0. Theo một phương án, m bằng 0. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

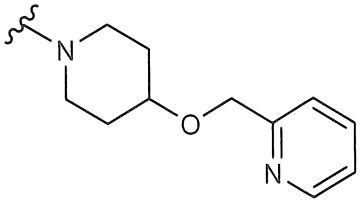




Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6

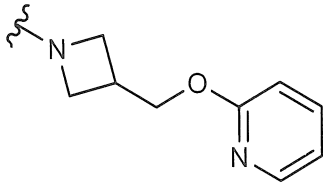
alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) hetCyc^b(C1-C3 alkyl)OCH_2-; hetCyc^b là như được xác định đối với công thức I; (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, hoặc (f) $R^cR^dNCH_2$-; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc hetCyc^c trong đó hetCyc^c là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là hetAr^2(C1-C6 alkyl)-O- trong đó hetAr^2 là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, hetAr^2 là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh. Theo một phương án, hetAr^2 không được thế. Theo một phương án, n bằng 0. Theo một phương án, m bằng 0. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

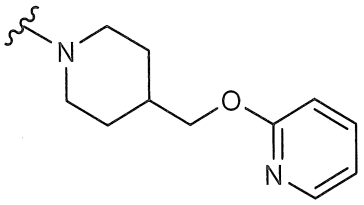




Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) hetCyc$^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hetCyc^b, hetAr^a, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc

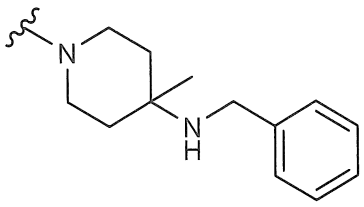
lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, R^mR^nNC(=O)C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là $hetAr^2$-O-C1-C6 alkyl- trong đó $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, $hetAr^2$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh. Theo một phương án, $hetAr^2$ không được thế. Theo một phương án, n bằng 0. Theo một phương án, m bằng 0. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

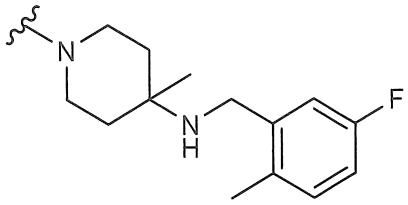




Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) R^cR^dNCH_2-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6

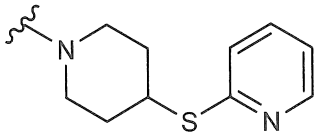
alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là Ar^1(C1-C6 alkyl)NR^g- trong đó Ar^1 và R^g là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, Ar^1 không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Theo một phương án, m bằng 0. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, R^1 là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:





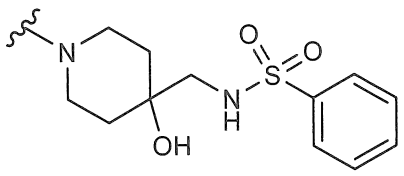
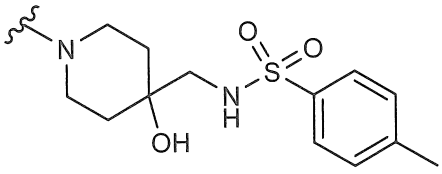
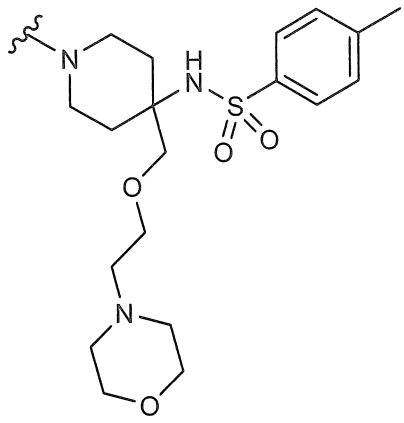
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến

6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là $hetAr^2$-S- trong đó $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, $hetAr^2$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh. Theo một phương án, $hetAr^2$ không được thế. Theo một phương án, n bằng 0. Theo một phương án, m bằng 0. Ví dụ không làm giới hạn là cấu trúc:



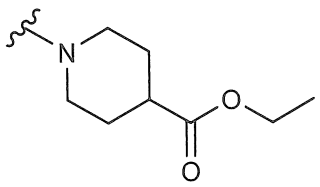
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R"N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R"N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R" độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R"N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R" độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là $Ar^2SO_2NR^g(CH_2)_p$- trong đó p bằng 0 hoặc 1, R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, và Ar^2 là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, p bằng 0. Theo một phương án, p bằng 1. Theo một phương án, Ar^2 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm

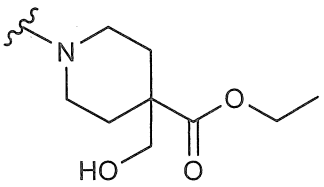
flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C3-C6 xycloalkyl, và R^gR^hN- trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl. Theo một phương án, Ar^2 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều độc lập được chọn C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo) nhóm thế. Theo một phương án, m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6

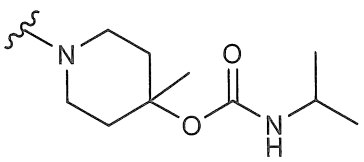
alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là (C1-C6 alkoxy)C(=O)-. Theo một phương án, m bằng 0. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, R^a là hydroxyC1-C6 alkyl. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

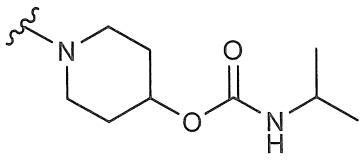




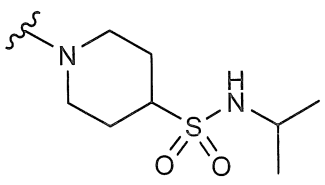
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là (C1-C6

alkyl)$NR^gC(=O)O$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl. Theo một phương án, m bằng 0. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, R^a là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

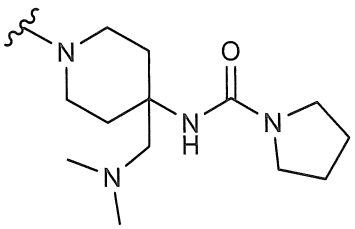


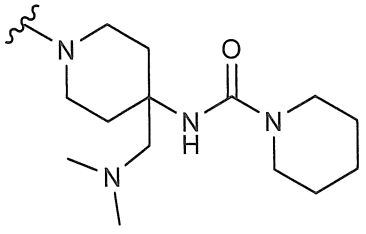


Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là (C1-C6 alkyl)NR^gSO_2- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl. Theo một phương án, m bằng 0. Theo một phương án, n bằng 0. Ví dụ không làm giới hạn là cấu trúc:



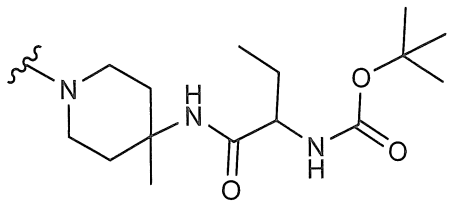
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là $hetCyc^5C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl và $hetCyc^5$ là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, $hetCyc^5$ là nhân dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh có nguyên tử nitơ trong vòng. Theo một phương án, m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0. Theo một phương án, R^b là $R^cR^dNCH_2$- trong đó R^c và R^d là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, R^c và R^d là hydro hoặc C1-C6 alkyl. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

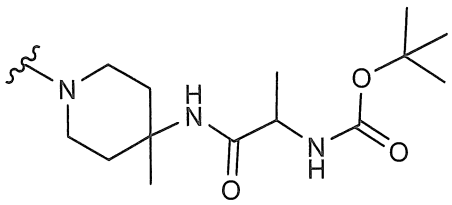


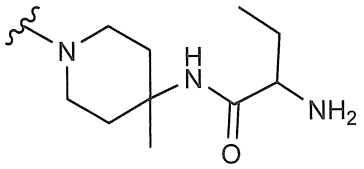


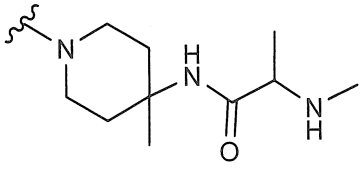
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên

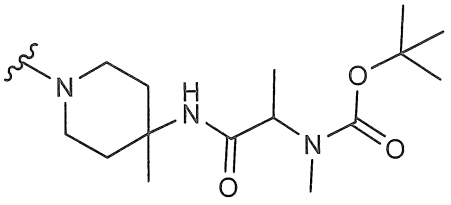
tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là Q-NR^h(C1-C3 alkyl)C(=O)NR^g- trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl và Q là H, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkyl)OC(=O)-. Theo một phương án, m bằng 0. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, R^a là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:



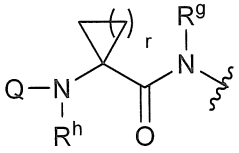




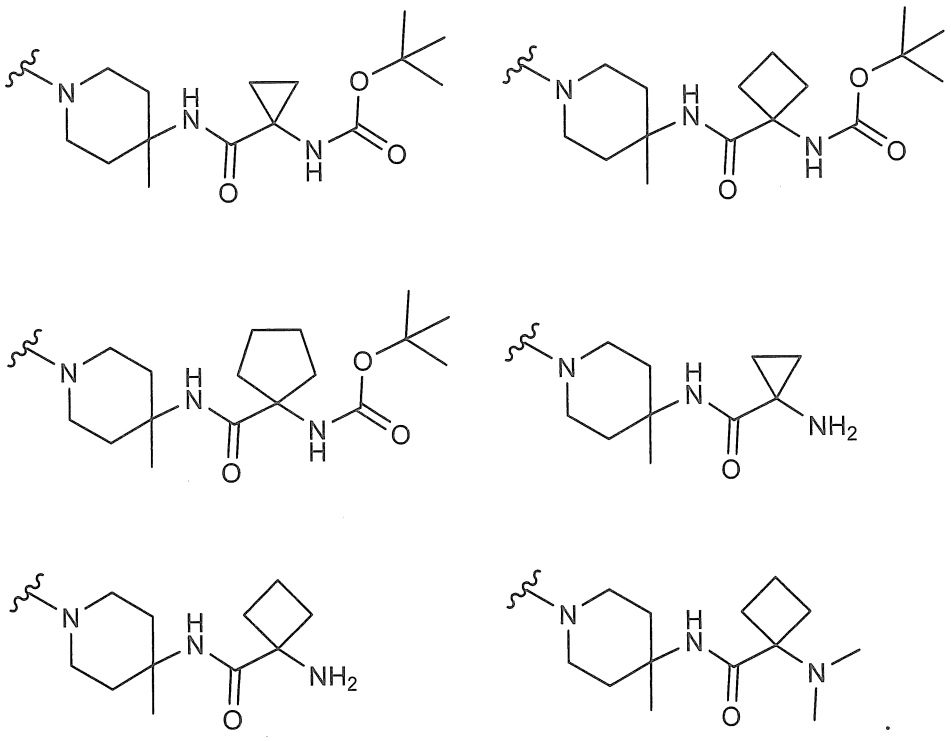




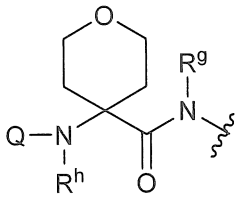
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) hetCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hetCyc^b, hetAr^a, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R"N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R"N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R" độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R"N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R" độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) hetCyc^b(C1-C3 alkyl)OCH$_2$-; hetCyc^b là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, PhCH$_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc hetCyc^c trong đó hetCyc^c là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là (pp)



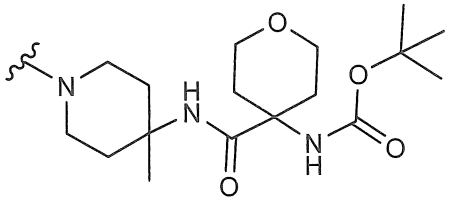
trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, Q là H, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkyl)OC(=O)- và r bằng 1, 2, 3 hoặc 4. Theo một phương án, m bằng 0. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, R^a là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

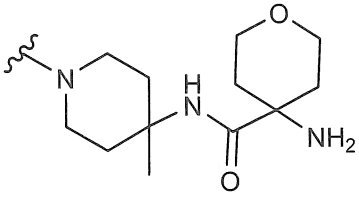


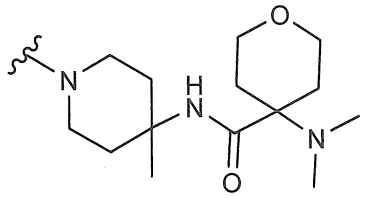
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R"N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R"N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R" độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R"N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R" độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là



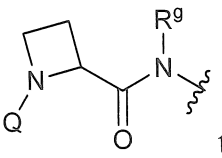
trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl và Q là H, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkyl)OC(=O)-. Theo một phương án, m bằng 0. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, R^a là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

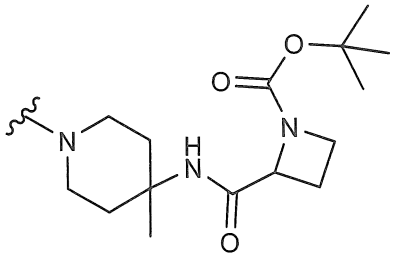


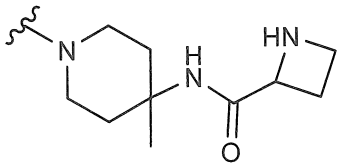


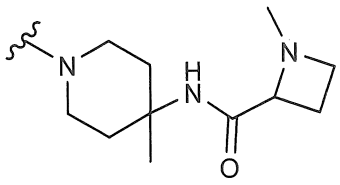


Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R"N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R"N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R" độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R"N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R" độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-,

(C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc hetCyc^c trong đó hetCyc^c là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là  trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl và Q là H, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkyl)OC(=O)-. Theo một phương án, m bằng 0. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, R^a là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

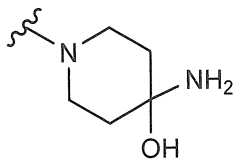


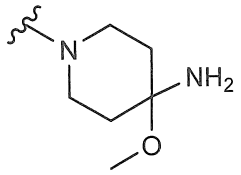


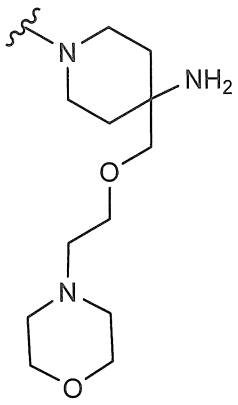


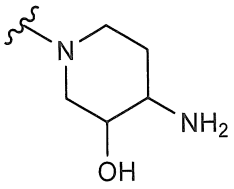
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) hetCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hetCyc^b, hetAr^a, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) hetCyc^b(C1-C3 alkyl)OCH$_2$-; hetCyc^b là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6

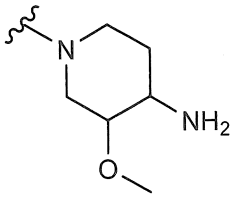
alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là R^gR^hN- trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, R^b là hydroxy, C1-C6 alkoxy- hoặc $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-, trong đó $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, $hetCyc^b$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

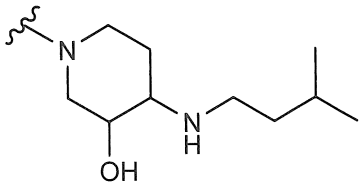






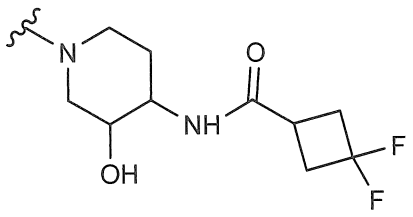






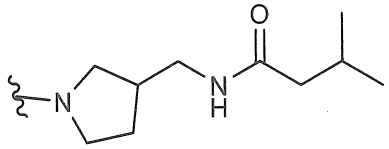
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc

lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là (C3-C6 xycloalkyl)$C(=O)NR^g$- trong đó xycloalkyl tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:

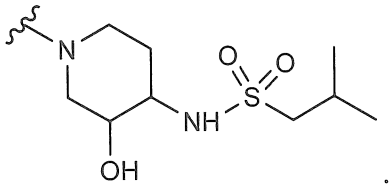


Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R"N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R"N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R" độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R"N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R" độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-,

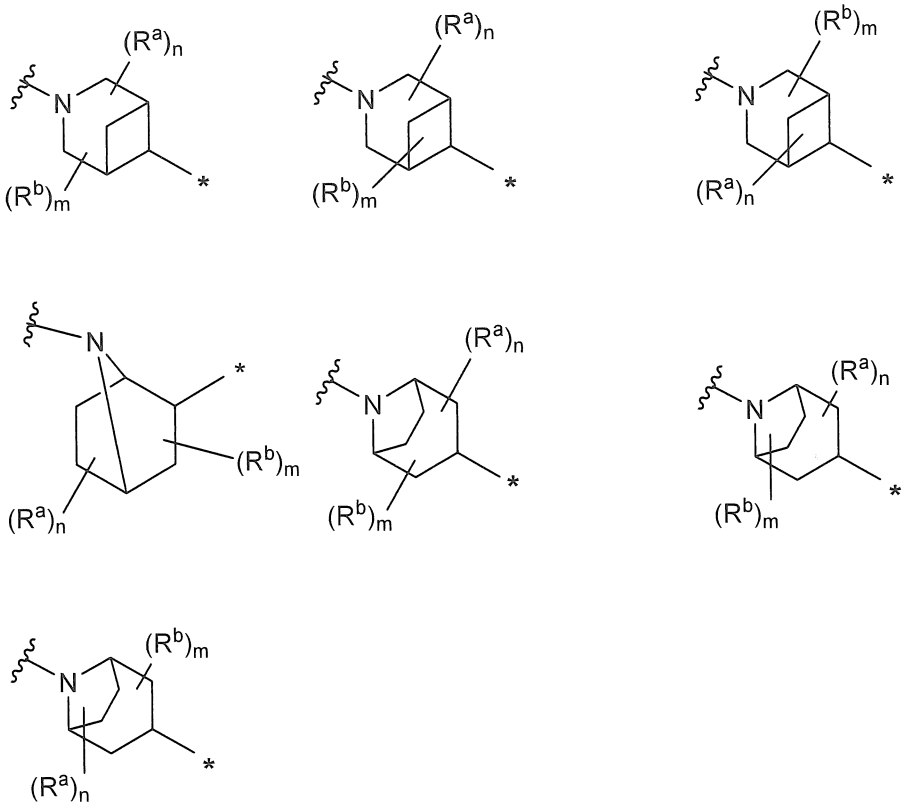
(C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc hetCyc^c trong đó hetCyc^c là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là (C1-C6 alkyl)C(=O)NR^{g}CH$_2$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:



Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) hetCyc^{b}CH$_2$-, (d) R^{i}R^{j}NC(=O)CH$_2$OCH$_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^{c}R^{d}N-, (f) R^{c}R^{d}NCH$_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hetCyc^b, hetAr^a, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy(CH$_2$)$_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) hetCyc^b(C1-C3 alkyl)OCH$_2$-; hetCyc^b là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, PhCH$_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc hetCyc^c trong đó hetCyc^c là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là C1-C6 alkyl)SO$_2$NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:

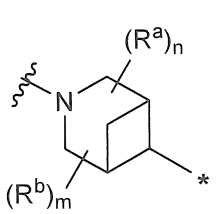
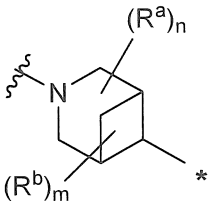
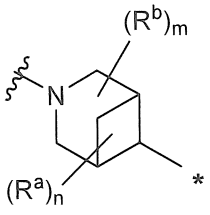


Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Cụm từ "có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ" khi vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có nghĩa là một nguyên tử nitơ trong vòng là nguyên tử nitơ được thể hiện trong vòng D của công thức I. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các vòng như



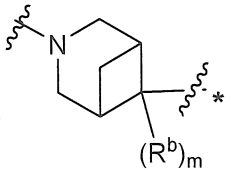
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0. Theo một phương án, n bằng 1. Theo một phương án, m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, m bằng 0. Theo một phương án, m bằng 1. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0 hoặc 1.

Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu, có 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:

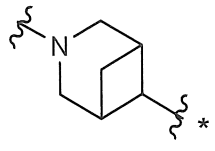
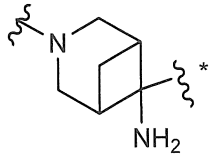




trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, R^b là R^cR^dN- trong đó R^c là H hoặc C1-C6 alkyl và R^d là H hoặc C1-C6 alkyl. Theo một phương án, R^b là R^cR^dN- trong đó R^c và R^d là H.

Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu, có 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ có cấu trúc



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^b và m là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, m bằng 0. Theo một phương án, m bằng 1. Theo một phương án, R^b là R^cR^dN- trong đó R^c là H hoặc C1-C6 alkyl và R^d là H hoặc C1-C6 alkyl. Theo một phương án, R^b là R^cR^dN- trong đó R^c và R^d là H. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

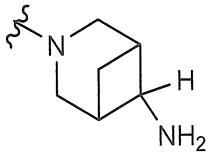



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết với nhóm E.

Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ, và nhóm E được chọn từ (a) hydro, (b) hydroxy, (f) (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkoxy, (h) $hetAr^2O$-, (j) $hetAr^2NR^g$- trong đó R^g là H

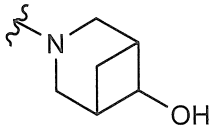
hoặc C1-C6 alkyl, (n) $R^4R^5NC(=O)$-, (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, và (p) $hetAr^2NR^gC(=O)$-, trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, trong đó Ar^1, $hetAr^2$, R^4 và R^5 là như được xác định đối với công thức I.

Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ, mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là hydro. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu, có 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, R^b là R^cR^dN- trong đó R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl và R^d là hydro, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C(=O)-. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:



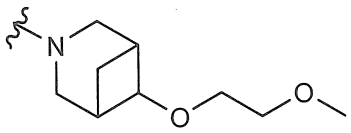
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy

ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) hetCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hetCyc^b, hetAr^a, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) hetCyc^b(C1-C3 alkyl)OCH$_2$-; hetCyc^b là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, PhCH$_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc hetCyc^c trong đó hetCyc^c là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là hydroxy. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu, có 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:



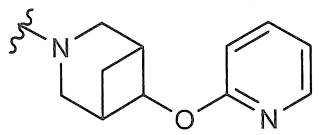
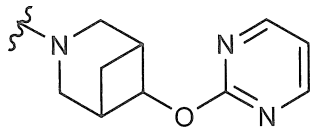
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) hetCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hetCyc^b, hetAr^a, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1

và R' và R" độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkoxy. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu, có 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:



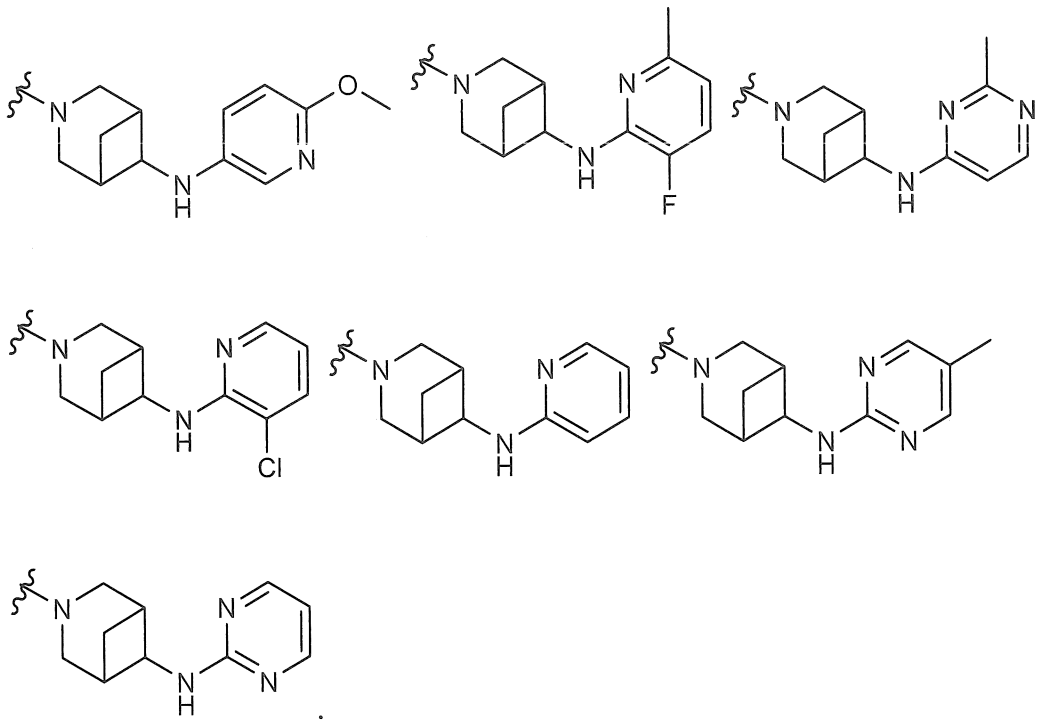
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R"N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R"N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R" độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R"N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R" độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6

alkyl, $PhCH_2$, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là $hetAr^2O$- trong đó $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án $hetAr^2$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ C1-C6 alkoxy và halogen. Theo một phương án, $hetAr^2$ không được thế. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu, có 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1 và m bằng 0. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

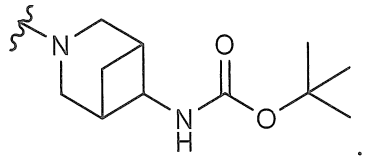
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý

được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là $hetAr^2NH$- trong đó $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án $hetAr^2$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ C1-C6 alkoxy, halogen và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu, có 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:



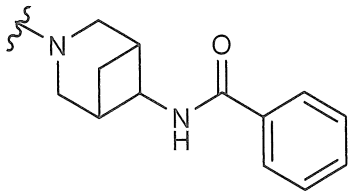
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-;

hetCyc^b là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, PhCH$_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc hetCyc^c trong đó hetCyc^c là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là R^{3}C(=O)NR^g- trong đó R^3 và R^g là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:

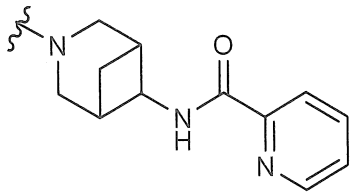


Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) hetCyc^{b}CH$_2$-, (d) R^{i}R^{j}NC(=O)CH$_2$OCH$_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^{c}R^{d}N-, (f) R^{c}R^{d}NCH$_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hetCyc^b, hetAr^a, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy(CH$_2$)$_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) hetCyc^b(C1-C3 alkyl)OCH$_2$-; hetCyc^b là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^{k}R^{l}N)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, R^{m}R^{n}NC(=O)C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, PhCH$_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc hetCyc^c trong đó hetCyc^c là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý

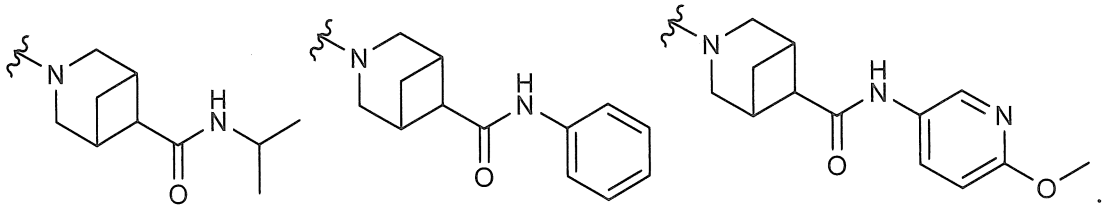
được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là $Ar^1C(=O)NH$- trong đó Ar^1 là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, Ar^1 không được thế. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:



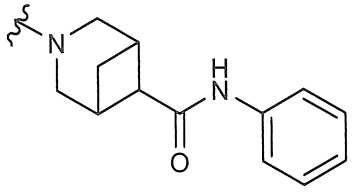
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là $hetAr^2C(=O)NR'$- trong đó $hetAr^2$ và R' là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, $hetAr^2$ không được thế. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:



Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là $R^4R^5NC(=O)$- trong đó R^4 và R^5 là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu, có 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:

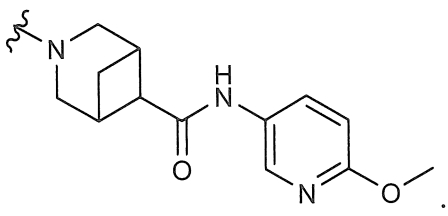


Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; $hetCyc^b$ là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là $Ar^1NR^gC(=O)$-, trong đó Ar^1 và R^g là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, Ar^1 được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, CN và C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo). Theo một phương án, Ar^1 không được thế. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu, có 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:



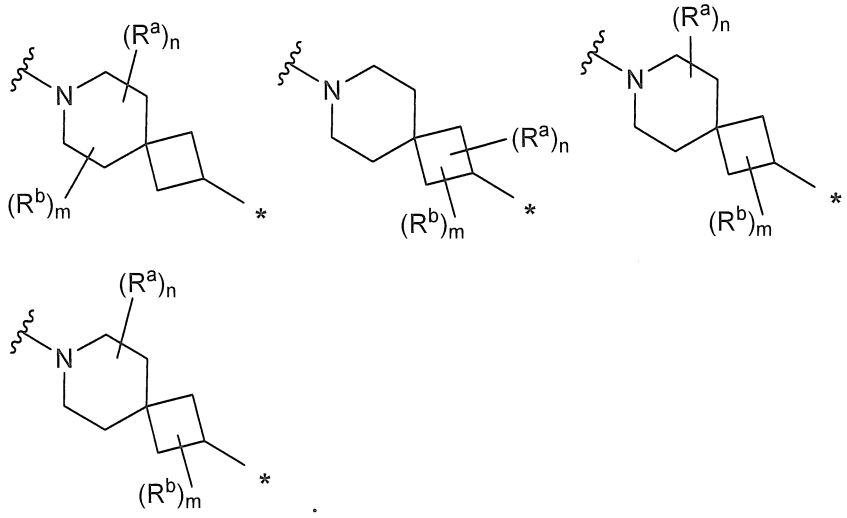
Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy

ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) hetCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hetCyc^b, hetAr^a, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) hetCyc^b(C1-C3 alkyl)OCH$_2$-; hetCyc^b là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, PhCH$_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc hetCyc^c trong đó hetCyc^c là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là hetAr^{2}NR^{g}C(=O)- trong đó hetAr^2 và R^g là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án hetAr^2 là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ halogen và C1-C6 alkoxy. Theo một phương án, vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu, có 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0. Ví dụ không làm giới hạn bao gồm cấu trúc:



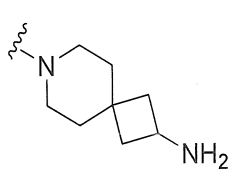
Theo một phương án, vòng D là hệ vòng dị vòng xoắn no có từ 7 đến 11 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6

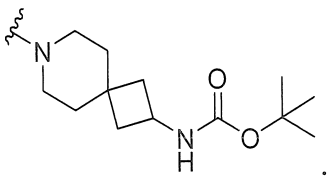
alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) hetCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hetCyc^b, hetAr^a, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) hetCyc^b(C1-C3 alkyl)OCH_2-; hetCyc^b là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, R^mR^nNC(=O)C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc hetCyc^c trong đó hetCyc^c là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1. Cụm từ "có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ" khi vòng D là hệ vòng dị vòng xoắn no có từ 7 đến 11 cạnh mà một nguyên tử nitơ trong vòng nêu trên là nguyên tử nitơ trong vòng được thể hiện trong vòng D của công thức I. Theo một phương án, vòng D là hệ vòng dị vòng xoắn no có 9 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Theo một phương án, vòng D là vòng 7-azaspiro[3.5]nonanyl, ví dụ, vòng 7-azaspiro[3.5]nonan-2-yl. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức I. Theo một phương án, n bằng 0, 1 hoặc 2 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0. Theo một phương án, n bằng 1. Theo một phương án, m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, m bằng 0. Theo một phương án, m bằng 1. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0.

Theo một phương án, vòng D là hệ vòng dị vòng xoắn no có từ 7 đến 11 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ; mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) hetCyc^{b}CH$_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hetCyc^b, hetAr^a, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (j) hetCyc^b(C1-C3 alkyl)OCH$_2$-; hetCyc^b là như được xác định đối với công thức I; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, PhCH$_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc hetCyc^c trong đó hetCyc^c là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; m bằng 0 hoặc 1; và E là hydro. Theo một phương án, vòng D là vòng 7-azaspiro[3.5]nonanyl, ví dụ, vòng 7-azaspiro[3.5]nonan-2-yl. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, R^b là R^cR^dN- trong đó R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl và R^d là hydro, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C(=O)-. Các ví dụ không làm giới hạn bao gồm các cấu trúc:





.

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

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

A là H, CN, Cl, metyl, etyl hoặc xyclopropyl;

B là

(a) hydro,

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

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

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

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

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

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

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

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

(j) $hetCyc^a$,

(k) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 alkyl- trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C1-C6 alkyl,

(l) (R^1R^2N)C(=O)-, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C1-C6 alkyl, hoặc

(m) $hetCyc^a$C(=O)C1-C6 alkyl-;

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

vòng D là nhân dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ;

mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-;

R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, (h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng $hetCyc^b$, $hetAr^a$, C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-, (k) $hetCyc^bC(=O)NH$- hoặc (l) $hetAr^aC(=O)NH$-;

$hetCyc^b$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh, nhân dị vòng có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh, hoặc nhân dị vòng xoắn có từ 7 đến 10 cạnh, mỗi nhân này có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O, trong đó $hetCyc^b$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ OH, flo, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, C1-C6 alkoxy, và R'R''N- trong đó R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl;

$hetAr^a$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S ở đây $hetAr^a$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo);

R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl;

R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl;

n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

m bằng 0 hoặc 1;

E là

(a) hydro,

(b) hydroxy,

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

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

(e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-,

(f) (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkoxy-,

(g) Ar^1O-,

(h) $hetAr^2O$-,

(i) Ar^1NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(j) $hetAr^2NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(k) $R^3C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(n) $R^4R^5NC(=O)$-,

(o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(p) $hetAr^2NR^gC(=O)$-, trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(r) $hetCyc^5C(=O)$-,

(s) $R^4R^5NC(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(t) (C1-C6 alkyl)SO_2-;

(u) Ar^1(C1-C6 alkyl)$C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(v) $hetAr^4C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(w) $hetAr^2$-S(=O)-,

(x) (C3-C6 xycloalkyl)CH_2SO_2-,

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

(z) $hetAr^2SO_2$-,

(aa) Ar^1,

(bb) $hetAr^2$,

(cc) $hetCyc^5$,

(dd) C1-C6 alkoxy,

(ee) Ar^1(C1-C6 alkyl)-O-,

(ff) hetAr^2(C1-C6 alkyl)-O-,

(gg) hetAr^2-O-C1-C6 alkyl-,

(hh) Ar^1(C1-C6 alkyl)NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc

(ii) hetAr^2-S-,

(jj) $Ar^2SO_2NR^g(CH_2)_p$- trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

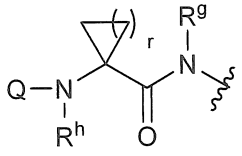
(kk) (C1-C6 alkoxy)C(=O)-,

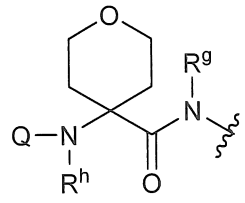
(ll) (C1-C6 alkyl)$NR^gC(=O)O$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

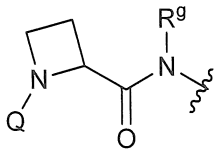
(mm) (C1-C6 alkyl)NR^gSO_2- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(nn) het$Cyc^5C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(oo) Q-NR^h(C1-C3 alkyl)$C(=O)NR^g$- trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl và Q là H, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkyl)OC(=O)-,

(pp)  trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, Q là H, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkyl)OC(=O)- và r bằng 1, 2, 3 hoặc 4,

(qq)  trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl và Q là H, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkyl)OC(=O)-,

(rr)  trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl và Q là H, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkyl)OC(=O)-, hoặc

(ss) R^gR^hN- trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl,

(tt) (C3-C6 xycloalkyl)$C(=O)NR^g$- trong đó xycloalkyl tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc nhiều halogen,

(uu) (C1-C6 alkyl)$C(=O)NR^gCH_2$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc

(vv) C1-C6 alkyl)SO_2NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl;

Ar^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- (tùy ý

được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C3-C6 xycloalkyl, hydroxyC1-C6 alkyl, (C1-C6 alkyl)SO_2-, R^eR^fN- và (R^eR^fN)C1-C6 alkyl- trong đó mỗi nhóm R^e và R^f độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl;

$hetAr^2$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S, hoặc heteroaryl dạng vòng đôi có từ 9 đến 10 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó $hetAr^2$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo) và hydroxyC1-C6 alkoxy-;

$hetCyc^5$ là nhân dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S trong đó nhân dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ C1-C6 alkoxy và oxo;

R^3 là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl-, C1-C6 alkoxy, C3-C6 xycloalkyl, (C3-C6 xycloalkyl)CH_2-, (C3-C6 xycloalkyl)O-, (C3-C6 xycloalkyl)CH_2O-, $hetCyc^7$O-, Ph-O-, hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; trong đó mỗi gốc trong số các gốc C3-C6 xycloalkyl nêu trên tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy, OH hoặc R'R''N- trong đó R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl;

R^4 là H hoặc C1-C6 alkyl;

R^5 là Ar^2, $hetAr^3$, Ar^2CH_2-, $hetCyc^6$-CH_2-, hydroxyC1-C6 alkyl-, (C3-C6 xycloalkyl)CH_2-, hoặc C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo;

Ar^2 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C3-C6 xycloalkyl, và R^gR^hN- trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc Ar^2 là phenyl được ngưng tụ với nhân dị vòng có 6 cạnh có nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl;

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

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

$hetAr^4$ là pyridin-4(1H)-onyl hoặc pyridin-2(1H)-onyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ C1-C6 alkyl và halogen;

$hetCyc^6$ là nhân dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S; và

$hetCyc^7$ là nhân dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S.

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

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

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

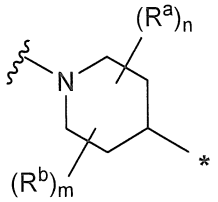
Theo một phương án của công thức **I-A**, B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden. Theo một phương án của công thức **I-A**, B là C1-C6 alkyl hoặc hydroxyC2-C6 alkyl-.

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

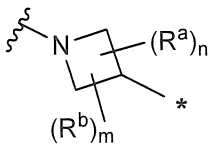
Theo một phương án của công thức **I-A**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; và B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án, B là C1-C6 alkyl.

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

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



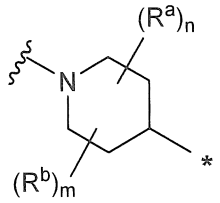
hoặc



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

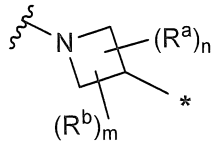
n, R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-A**. Theo một phương án, n bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4. Theo một phương án, n bằng 0. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 1. Theo một phương án, R^b là hydroxy, hoặc R^cR^dN- trong đó R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl và R^d là hydro hoặc C1-C6 alkyl.

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



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-A**. Theo một phương án, n bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4. Theo một phương án, n bằng 0. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 1. Theo một phương án, R^b là hydroxy, hoặc R^cR^dN- trong đó R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl và R^d là hydro hoặc C1-C6 alkyl.

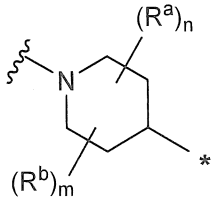
Theo một phương án của công thức **I-A**, vòng D là:



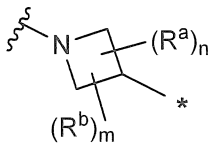
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-A**. Theo một phương án, n bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4. Theo một phương án, n bằng 0. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 1. Theo một phương án, R^b là hydroxy, hoặc R^cR^dN- trong đó R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl và R^d là hydro hoặc C1-C6 alkyl.

Theo một phương án của công thức **I-A**, E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và Ar^1, $hetAr^2$ và R^g là như được xác định đối với công thức I-A.

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

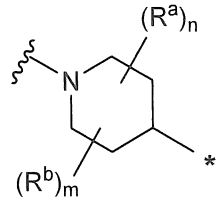


hoặc



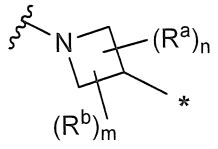
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-A**.

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



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-A**.

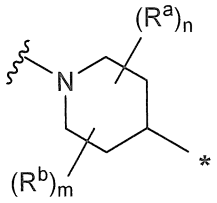
Theo một phương án của công thức **I-A**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo hoặc hydroxyC2-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; và vòng D là:



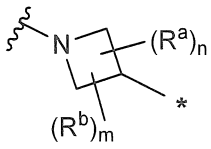
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-A**.

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

C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; và vòng D là

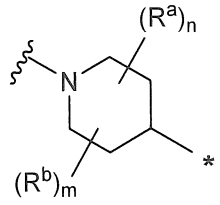


hoặc



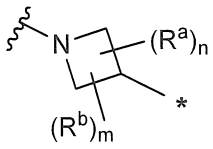
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-A**.

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



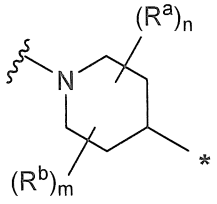
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-A**.

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

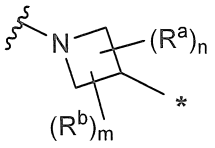


trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-A**.

Theo một phương án của công thức **I-A**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; và vòng D là vòng piperidin-4-yl có cấu trúc:

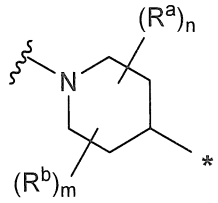


hoặc



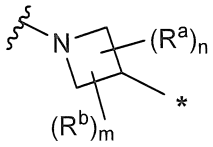
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-A**.

Theo một phương án của công thức **I-A**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; và vòng D là vòng piperidin-4-yl có cấu trúc:



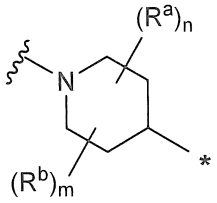
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-A**.

Theo một phương án của công thức **I-A**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; và vòng D là vòng piperidin-4-yl có cấu trúc:

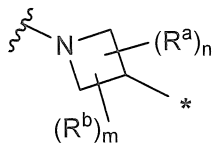


trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-A**.

Theo một phương án của công thức **I-A**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo hoặc hydroxyC2-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; vòng D là vòng piperidin-4-yl có cấu trúc:

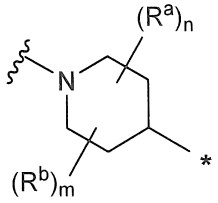


hoặc



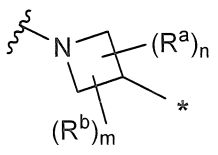
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-A**; và E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và Ar^1, $hetAr^2$ và R^g là như được xác định đối với công thức I-**A**.

Theo một phương án của công thức **I-A**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo hoặc hydroxyC2-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; vòng D là vòng piperidin-4-yl có cấu trúc:



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-A**; và E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và Ar^1, $hetAr^2$ và R^g là như được xác định đối với công thức I-**A**.

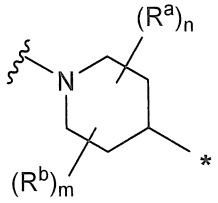
Theo một phương án của công thức **I-A**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo hoặc hydroxyC2-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; vòng D là vòng piperidin-4-yl có cấu trúc:



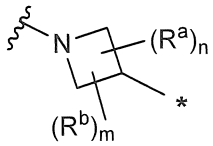
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-A**; và E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2C1$-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và Ar^1, $hetAr^2$ và R^g là như được xác định đối với công thức I-A.

Theo một phương án của công thức **I-A**, E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2C1$-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và Ar^1, $hetAr^2$ và R^g là như được xác định đối với công thức **I-A**.

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

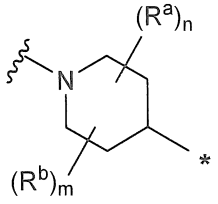


hoặc



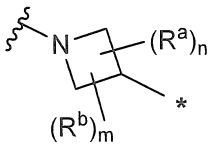
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-A**; và E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2C1$-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và Ar^1, $hetAr^2$ và R^g là như được xác định đối với công thức **I-A**.

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



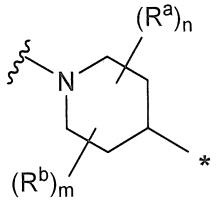
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-A**; và E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và Ar^1, $hetAr^2$ và R^g là như được xác định đối với công thức **I-A**.

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

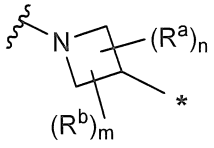


trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-A**; và E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và Ar^1, $hetAr^2$ và R^g là như được xác định đối với công thức **I-A**.

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

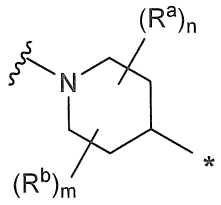


hoặc



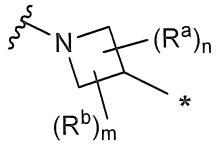
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-A**; và E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và Ar^1, $hetAr^2$ và R^g là như được xác định đối với công thức **I-A**.

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



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-A**; và E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và Ar^1, $hetAr^2$ và R^g là như được xác định đối với công thức **I-A**.

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



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-A**; và E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-,

(g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và Ar^1, $hetAr^2$ và R^g là như được xác định đối với công thức **I-A**.

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

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

A là H, CN, Cl, metyl, etyl hoặc xyclopropyl;

B là

(a) hydro,

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

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

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

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

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

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

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

(i) $(hetCyc^a)$C1-C3 alkyl-, hoặc

(j) $hetCyc^a$;

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

vòng D là nhân dị vòng no có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ;

mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo) hoặc hydroxyC1-C6 alkyl;

R^b là hydroxy, xyclopropyl, hoặc R^cR^dN- trong đó R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl và R^d là hydro, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C(=O)-;

n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

m bằng 0 hoặc 1;

E là

(a) hydro,

(b) hydroxy,

(f) (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkoxy,

(h) $hetAr^2O$-,

(j) $hetAr^2NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(n) $R^4R^5NC(=O)$-,

(o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc

(p) $hetAr^2NR^gC(=O)$-, trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl;

Ar^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C3-C6 xycloalkyl, và R^eR^fN- trong đó R^e và R^f độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl;

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

R^4 là H hoặc C1-C6 alkyl;

R^5 là Ar^2, $hetAr^3$ hoặc C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo;

Ar^2 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C3-C6 xycloalkyl, và R^gR^hN- trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl; và

$hetAr^3$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong

vòng độc lập được chọn từ N, O và S và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo).

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

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

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

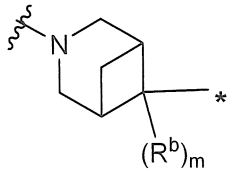
Theo một phương án của công thức **I-B**, B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden. Theo một phương án của công thức **I-B**, B là C1-C6 alkyl hoặc hydroxyC2-C6 alkyl-.

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

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

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

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

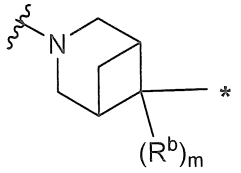


trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-B**. Theo một phương án, n bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4. Theo một phương án, n bằng 0. Theo một phương án, n bằng 0 hoặc 1 và m bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án, n bằng 0 và m bằng 1. Theo một phương án, R^b là R^cR^dN- trong đó R^c là H hoặc C1-C6 alkyl và R^d là H hoặc C1-C6 alkyl. Theo một phương án, R^b

là R^cR^dN- trong đó R^c và R^d là H.

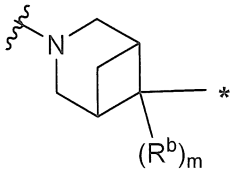
Theo một phương án của công thức I-B, E là $R^4R^5NC(=O)$-, trong đó R^4 và R^5 là như được xác định đối với công thức **I-B**.

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



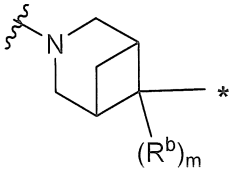
trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-B**. Theo một phương án, m bằng 0. Theo một phương án, m bằng 1. Theo một phương án, R^b là R^cR^dN- trong đó R^c là H hoặc C1-C6 alkyl và R^d là H hoặc C1-C6 alkyl. Theo một phương án, R^b là R^cR^dN- trong đó R^c và R^d là H.

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



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E, và R^a, n, R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-A**; và E là (n) $R^4R^5NC(=O)$-, trong đó R^4 và R^5 là như được xác định đối với công thức I-B.

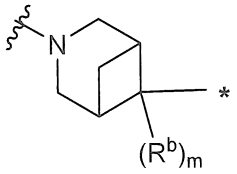
Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo hoặc hydroxyC2-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; vòng D là



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

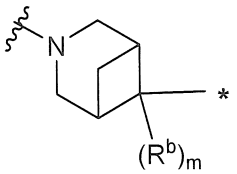
nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E; E là (h) $hetAr^2O$-, (j) $hetAr^2NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (p) $hetAr^2NR^gC(=O)$-, trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl; và R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-B**. Theo một phương án, m bằng 0. Theo một phương án, m bằng 1. Theo một phương án, R^b là R^cR^dN- trong đó R^c là H hoặc C1-C6 alkyl và R^d là H hoặc C1-C6 alkyl. Theo một phương án, R^b là R^cR^dN- trong đó R^c và R^d là H.

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



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E; E là (h) $hetAr^2O$-, (j) $hetAr^2NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (p) $hetAr^2NR^gC(=O)$-, trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl; và R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-B**. Theo một phương án, m bằng 0. Theo một phương án, m bằng 1. Theo một phương án, R^b là R^cR^dN- trong đó R^c là H hoặc C1-C6 alkyl và R^d là H hoặc C1-C6 alkyl. Theo một phương án, R^b là R^cR^dN- trong đó R^c và R^d là H.

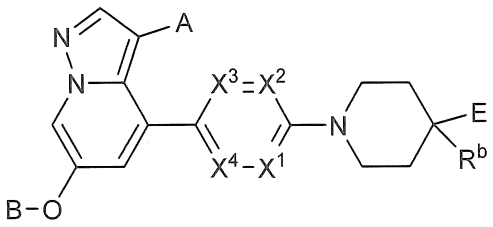
Theo một phương án của công thức **I-B**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B hydroxyC1-C6 alkyl trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; và vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E; E là (h) $hetAr^2O$-, (j) $hetAr^2NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (p) $hetAr^2NR^gC(=O)$-, trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl; và R^b và m là như được xác định đối với công thức **I-B**. Theo một phương án, m bằng 0. Theo một phương án, m bằng 1. Theo một phương án, R^b là R^cR^dN- trong

đó R^c là H hoặc C1-C6 alkyl và R^d là H hoặc C1-C6 alkyl. Theo một phương án, R^b là R^cR^dN- trong đó R^c và R^d là H.

Theo một phương án, Công thức I bao gồm các hợp chất có công thức I-C,



I-C

trong đó:

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

A là H, CN, Cl, metyl, etyl hoặc xyclopropyl;

B là

(a) hydro,

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

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

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

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

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

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

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

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

(j) $hetCyc^a$,

(k) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 alkyl- trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C1-C6

alkyl, hoặc

(l) $(R^1R^2N)C(=O)$-, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C1-C6 alkyl;

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

R^b là (a) hydroxy, (b) xyclopropyl, (c) hetCyc[b]CH_2-, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, (e) R^cR^dN-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-,(h) (C1-C4 alkyl)-C(=O)NH- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hetCyc[b], hetAr[a], C1-C6 alkoxy- hoặc R'R''N-, hoặc phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hai nhóm thế độc lập được chọn từ R'R''N- và OH, trong đó mỗi nhóm R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (i) (R'R''N)C1-C6 alkoxy$(CH_2)_n$- trong đó n bằng 0 hoặc 1 và R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl, (j) hetCyc[b](C1-C3 alkyl)OCH_2-, (k) hetCyc[b]C(=O)NH- hoặc (l) hetAr[a]C(=O)NH-;

hetCyc[b] là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh, nhân dị vòng có liên kết cầu có từ 7 đến 8 cạnh, hoặc nhân dị vòng xoắn có từ 7 đến 10 cạnh, mỗi nhân này có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O, trong đó hetCyc[b] tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ OH, flo, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, C1-C6 alkoxy, và R'R''N- trong đó R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl;

hetAr[a] là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S trong đó hetAr[a] tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo);

R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl;

R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc hetCyc[c] trong đó

$hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl;

E là

(a) hydro,

(b) hydroxy,

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

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

(e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-,

(f) (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkoxy-,

(g) Ar^1O-,

(h) $hetAr^2O$-,

(i) Ar^1NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(j) $hetAr^2NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(k) $R^3C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(n) $R^4R^5NC(=O)$-,

(o) $Ar^1NR^gC(=O)$-, trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(p) $hetAr^2NR^gC(=O)$-, trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(r) $hetCyc^5C(=O)$-,

(s) $R^4R^5NC(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(t) (C1-C6 alkyl)SO_2-;

(u) Ar^1(C1-C6 alkyl)$C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(v) $hetAr^4C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(w) $hetAr^2$-S(=O)-,

(x) (C3-C6 xycloalkyl)CH_2SO_2-,

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

(z) $hetAr^2SO_2$-,

(aa) Ar^1,

(bb) $hetAr^2$,

(cc) $hetCyc^5$,

(dd) C1-C6 alkoxy,

(ee) Ar^1(C1-C6 alkyl)-O-,

(ff) $hetAr^2$(C1-C6 alkyl)-O-,

(gg) $hetAr^2$-O-C1-C6 alkyl-,

(hh) Ar^1(C1-C6 alkyl)NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl-,

(ii) $hetAr^2$-S-,

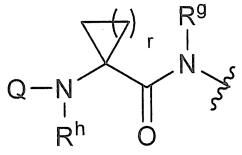
(jj) $Ar^2SO_2NR^g(CH_2)_p$- trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

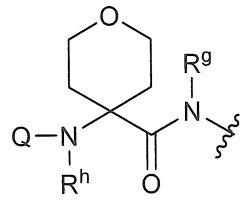
(kk) (C1-C6 alkoxy)C(=O)-,

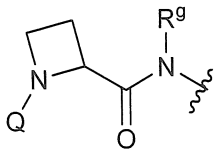
(ll) (C1-C6 alkyl)$NR^gC(=O)O$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(mm) (C1-C6 alkyl)NR^gSO_2- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

(oo) Q-NR^h(C1-C3 alkyl)$C(=O)NR^g$- trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl và Q là H, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkyl)OC(=O)-,

(pp)  trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, Q là H, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkyl)OC(=O)- và r bằng 1, 2, 3 hoặc 4,

(qq)  trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl và Q là H, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkyl)OC(=O)-,

(rr)  trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl và Q là H, C1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkyl)OC(=O)-, hoặc

(ss) R^gR^hN- trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl;

Ar^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C3-C6 xycloalkyl, hydroxyC1-C6 alkyl, (C1-C6 alkyl)SO_2-, R^eR^fN- và (R^eR^fN)C1-C6 alkyl- trong đó mỗi nhóm R^e và R^f độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl;

$hetAr^2$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong

vòng độc lập được chọn từ N, O và S, hoặc heteroaryl dạng vòng đôi có từ 9 đến 10 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó $hetAr^2$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo) và hydroxyC1-C6 alkoxy-;

$hetCyc^5$ là nhân dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S trong đó nhân dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ C1-C6 alkoxy và oxo;

R^3 là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl-, C1-C6 alkoxy, C3-C6 xycloalkyl, (C3-C6 xycloalkyl)CH_2-, (C3-C6 xycloalkyl)O-, (C3-C6 xycloalkyl)CH_2O-, $hetCyc^7$O-, Ph-O-, hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-; trong đó mỗi gốc C3-C6 xycloalkyl nêu trên tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy, OH hoặc R'R''N- trong đó R' và R'' độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl;

R^4 là H hoặc C1-C6 alkyl;

R^5 là Ar^2, $hetAr^3$, Ar^2CH_2-, $hetCyc^6$-CH_2-, hydroxyC1-C6 alkyl-, (C3-C6 xycloalkyl)CH_2-, hoặc C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo;

Ar^2 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C3-C6 xycloalkyl, và R^gR^hN- trong đó R^g và R^h độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc Ar^2 là phenyl được ngưng tụ với nhân dị vòng có 6 cạnh có nguyên tử nitơ trong vòng và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl;

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

$hetAr^4$ là pyridin-4(1H)-onyl hoặc pyridin-2(1H)-onyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ C1-C6 alkyl và halogen;

$hetCyc^6$ là nhân dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong

vòng độc lập được chọn từ N, O và S; và

hetCyc^7 là nhân dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S.

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

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

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

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

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

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

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

Theo một phương án của công thức **I-C**, E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) hetAr^{2}C1-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) hetAr^{2}O-, (i) Ar^1NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (k) $R^3C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) hetAr^{2}C(=O)NR^g$(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^3, R^g, Ar^1 và hetAr^2 là như được xác định đối với công thức I-C.

Theo một phương án của công thức **I-C**, A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; và E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) hetAr^{2}C1-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) hetAr^{2}O-, (i) Ar^1NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (k) $R^3C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) hetAr^{2}C(=O)NR^g$(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^3, R^g, Ar^1 và hetAr^2 là như được

xác định đối với công thức I-C.

Theo một phương án của công thức **I-C**, A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; và E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (k) $R^3C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và Ar^1, $hetAr^2$ và R^g là như được xác định đối với công thức I-C.

Theo một phương án của công thức **I-C**, R^b là (c) $hetCyc^bCH_2$- trong đó $hetCyc^b$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O, trong đó $hetCyc^b$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ OH, flo, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, (e) R^cR^dN-, hoặc (f) $R^cR^dNCH_2$-; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; và R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 al $hetCyc^b$ là nhân dị vòng kyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl.

Theo một phương án của công thức **I-C**, R^b là $hetCyc^bCH_2$- trong đó $hetCyc^b$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O, trong đó $hetCyc^b$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ OH, flo, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-.

Theo một phương án của công thức **I-C**, R^b là R^cR^dN-; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; và R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập

là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl.

Theo một phương án của công thức **I-C**, R^b là $R^cR^dNCH_2$-; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; và R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl.

Theo một phương án của công thức **I-C**, A là CN, B là hydroxyC2-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (k) $R^3C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^3, R^g, Ar^1 và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức I-C; và R^b là (c) $hetCyc^bCH_2$- trong đó $hetCyc^b$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O, trong đó $hetCyc^b$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ OH, flo, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-.

Theo một phương án của công thức **I-C**, A là CN, B là hydroxyC2-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (k) $R^3C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^3, R^g, Ar^1 và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức I-C; R^b là (e) R^cR^dN-; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; và R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H

hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl.

Theo một phương án của công thức **I-C**, A là CN, B là hydroxyC2-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (k) $R^3C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^3, R^g, Ar^1 và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức I-C; R^b là (f) $R^cR^dNCH_2$-; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; và R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl.

Theo một phương án của công thức **I-C**, A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (k) $R^3C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^3, R^g, Ar^1 và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức I-C; và R^b là (c) $hetCyc^bCH_2$- trong đó $hetCyc^b$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O, trong đó $hetCyc^b$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ OH, flo, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-.

Theo một phương án của công thức **I-C**, A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i)

Ar^1NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (k) $R^3C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^3, R^g, Ar^1 và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức I-C; R^b là (e) R^cR^dN-; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; và R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl.

Theo một phương án của công thức **I-C**, A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (k) $R^3C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^3, R^g, Ar^1 và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức I-C; R^b là (f) $R^cR^dNCH_2$-; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; và R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl.

Theo một phương án của công thức **I-C**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (k) $R^3C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^3, R^g, Ar^1 và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức I-C; và R^b là (c)

$hetCyc^bCH_2$- trong đó $hetCyc^b$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O, trong đó $hetCyc^b$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ OH, flo, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-.

Theo một phương án của công thức **I-C**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2$O-, (i) Ar^1NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (k) $R^3C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^3, R^g, Ar^1 và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức I-C; R^b là (e) R^cR^dN-; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; và R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl.

Theo một phương án của công thức **I-C**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là hydroxyC2-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2$O-, (i) Ar^1NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (k) $R^3C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^3, R^g, Ar^1 và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức I-C; R^b là (f) $R^cR^dNCH_2$-; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; và R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong

vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl.

Theo một phương án của công thức **I-C**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (k) $R^3C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^3, R^g, Ar^1 và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức I-C; và R^b là (c) $hetCyc^bCH_2$- trong đó $hetCyc^b$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O, trong đó $hetCyc^b$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ OH, flo, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), và (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-.

Theo một phương án của công thức **I-C**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (k) $R^3C(=O$ $hetCyc^b$ là nhân dị vòng)NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^3, R^g, Ar^1 và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức I-C; R^b là (e) R^cR^dN-; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; và R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl.

Theo một phương án của công thức **I-C**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (i) Ar^1NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (k) $R^3C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl,

hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$-, trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^3, R^g, Ar^1 và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức I-C; R^b là (f) $R^cR^dNCH_2$-; R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; và R^d là hydro, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, hydroxyC1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (hydroxyC1-C6 alkyl)C(=O)-, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, (R^kR^lN)C1-C6 alkyl- trong đó R^k và R^l độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $R^mR^nNC(=O)$C1-C6 alkyl- trong đó R^m và R^n độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, $PhCH_2$-, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, hoặc $hetCyc^c$ trong đó $hetCyc^c$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có nguyên tử khác loại trong vòng được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl.

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

X^1 và X^3 là N, và X^2 và X^4 là CH hoặc CF; và A, B, E, R^a, R^b, m và n là như được xác định đối với công thức I.

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

Theo một phương án của công thức **I-D**, B là (c) hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden, (f) (R^1R^2N)C1-C6 alkyl- trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, (C1-C6 alkyl)C(=O)- và (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, (g) $hetAr^1$C1-C3 alkyl-, trong đó $hetAr^1$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế C1-C6 alkyl được chọn độc lập, hoặc (i) ($hetCyc^a$)C1-C3 alkyl-; và $hetCyc^a$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ OH, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl, halogen, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, C1-C6 alkoxy, oxo và (C1-C6 alkoxy)C(=O)-.

Theo một phương án của công thức **I-D**, A là CN; B là (c) hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden, (f) (R^1R^2N)C1-C6 alkyl- trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, (C1-C6 alkyl)C(=O)- và (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, (g) $hetAr^1$C1-C3 alkyl-, trong đó $hetAr^1$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S và tùy

ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế C1-C6 alkyl được chọn độc lập, hoặc (i) (hetCyc^a)C1-C3 alkyl-; và hetCyc^a là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ OH, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl, halogen, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, C1-C6 alkoxy, oxo và (C1-C6 alkoxy)C(=O)-.

Theo một phương án của công thức **I-D**, E là (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^g là H hoặc C1-C6 alkyl.

Theo một phương án của công thức **I-D**, A là CN; B là (c) hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden, (f) (R^1R^2N)C1-C6 alkyl- trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, (C1-C6 alkyl)C(=O)- và (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, (g) $hetAr^1$C1-C3 alkyl-, trong đó $hetAr^1$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế C1-C6 alkyl được chọn độc lập, hoặc (i) (hetCyc^a)C1-C3 alkyl-; hetCyc^a là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ OH, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl, halogen, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, C1-C6 alkoxy, oxo và (C1-C6 alkoxy)C(=O)-; và E là (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^g là H hoặc C1-C6 alkyl.

Theo một phương án của công thức **I-D**, m bằng 1; và n bằng 0 hoặc 1.

Theo một phương án của công thức **I-D**, m bằng 1; và n bằng 0.

Theo một phương án của công thức **I-D**, m bằng 1; n bằng 0; và R^b là hydroxy.

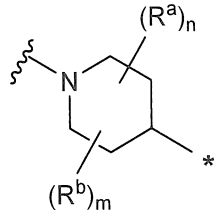
Theo một phương án của công thức **I-D**, m bằng 0; và n bằng 0 hoặc 1.

Theo một phương án của công thức **I-D**, m bằng 0; n bằng 0 hoặc 1; và R^a là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo.

Theo một phương án của công thức **I-D**, A là CN; B là (c) hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden, (f) (R^1R^2N)C1-C6 alkyl- trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, (C1-C6 alkyl)C(=O)- và (C1-C6

alkoxy)C(=O)-, (g) hetAr^{1}C1-C3 alkyl-, trong đó hetAr^1 là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế C1-C6 alkyl được chọn độc lập, hoặc (i) (hetCyc^a)C1-C3 alkyl-; hetCyc^a là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ OH, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl, halogen, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, C1-C6 alkoxy, oxo và (C1-C6 alkoxy)C(=O)-; E là (l) Ar^{1}C(=O)NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) hetAr^{2}C(=O)NR^g(CH$_2$)$_p$- trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^g là H hoặc C1-C6 alkyl; m bằng 0 hoặc 1; n bằng 0 hoặc 1; R^a là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; và R^b là hydroxy. Theo một phương án, m bằng 1, n bằng 0, và R^b là hydroxy. Theo một phương án, m bằng 0, n bằng 1, và R^b là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo.

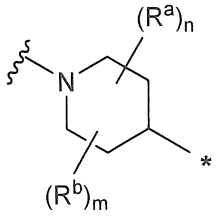
Theo một phương án của công thức **I-D**, vòng D là



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

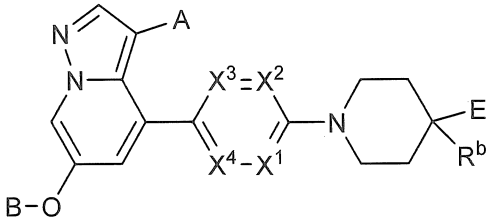
Theo một phương án của công thức **I-D**, A là CN; B là (c) hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden, (f) (R^{1}R^{2}N)C1-C6 alkyl- trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, (C1-C6 alkyl)C(=O)- và (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, (g) hetAr^{1}C1-C3 alkyl-, trong đó hetAr^1 là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế C1-C6 alkyl được chọn độc lập, hoặc (i) (hetCyc^a)C1-C3 alkyl-; hetCyc^a là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ OH, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl, halogen, (C1-C6 alkyl)C(=O)-, C1-C6 alkoxy, oxo và (C1-C6 alkoxy)C(=O)-; E là (l) Ar^{1}C(=O)NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc

(m) hetAr^{2}C(=O)NR^g(CH$_2$)$_p$- trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^g là H hoặc C1-C6 alkyl; m bằng 0 hoặc 1; n bằng 0 hoặc 1; R^a là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; và vòng D là



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4, dấu hoa thị thể hiện điểm gắn kết của vòng D với nhóm E. Theo một phương án, m bằng 1, n bằng 0, và R^b là hydroxy. Theo một phương án, m bằng 0, n bằng 1, và R^b là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo.

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



I-E

trong đó nhóm E là (k) R^{3}C(=O)NR^g- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl; R^b là (c) hetCyc^{b}CH$_2$-; và R^3, A, B, X^1, X^2, X^3 và X^4 là như được xác định đối với công thức **I**.

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

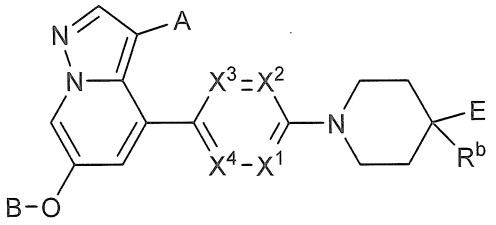
Theo một phương án của công thức **I-E**, A là CN.

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

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

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

Theo một phương án, hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất có công thức **I-F**



I-F

trong đó nhóm E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo hoặc (e) $hetAr^2C1$-C6 alkyl-; R^b là (a) hydroxy, (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (e) R^cR^dN-; và X^1, X^1, X^3, X^4, A, B, Ar^1, $hetAr^2$, R^c và R^d là như được xác định đối với công thức **I**.

Theo một phương án của công thức **I-F**, X^1 là N; và X^2, X^3 và X^4 là CH. Theo một phương án, E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án, E là (e) $hetAr^2C1$-C6 alkyl-.

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

Theo một phương án của công thức **I-F**, B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden. Theo một phương án của công thức **I-F**, B là C1-C6 alkyl hoặc hydroxyC2-C6 alkyl-. Theo một phương án, E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án, E là (e) $hetAr^2C1$-C6 alkyl-.

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

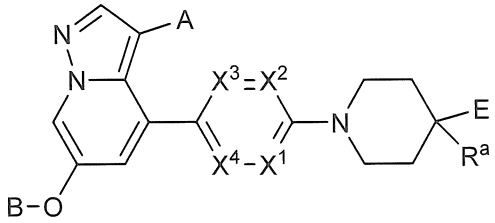
Theo một phương án của công thức **I-F**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; và R^b là (a) hydroxy. Theo một phương án, E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án, E là (e) $hetAr^2C1$-C6 alkyl-.

Theo một phương án của công thức **I-F**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; và R^b là (d) $R^iR^jNC(=O)CH_2OCH_2$- trong đó R^i và R^j độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl. Theo một phương án, E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án, E là (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-.

Theo một phương án của công thức **I-F**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; và R^b là (e) R^cR^dN- trong đó R^c và R^d là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án, E là (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-.

Theo một phương án của công thức **I-F**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hoặc hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden; và R^b là (e) R^cR^dN- trong đó R^c và R^d là như được xác định đối với công thức **I**. Theo một phương án, E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án, E là (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-.

Theo một phương án, hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất có công thức **I-G**



I-G

trong đó nhóm E là (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^g là H hoặc C1-C6 alkyl; R^a là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; và Ar^1, $hetAr^2$, X^1, X^1, X^3, X^4, A và B là như được xác định đối với công thức **I**.

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

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

Theo một phương án của công thức **I-G**, B là (b) C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng

từ 1 đến 3 nhóm flo, (c) hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden, (f) (R^1R^2N)C1-C6 alkyl- trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-, (C1-C6 alkyl)C(=O)- và (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, (g) $hetAr^1$C1-C3 alkyl-, trong đó $hetAr^1$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế C1-C6 alkyl được chọn độc lập, hoặc (i) ($hetCyc^a$)C1-C3 alkyl-, trong đó $hetCyc^a$ là như được xác định đối với công thức **I**.

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

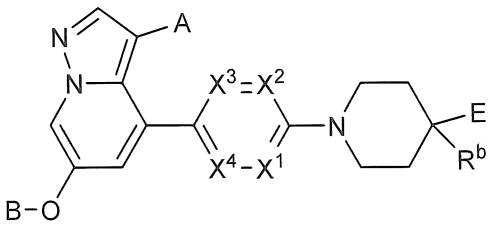
Theo một phương án của công thức **I-G**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; và B là hydroxyC2-C6 alkyl- tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden. Theo một phương án, B là hydroxyC2-C6 alkyl-.

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

Theo một phương án của công thức **I-G**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; và B là $hetAr^1$C1-C3 alkyl-, trong đó $hetAr^1$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế C1-C6 alkyl được chọn độc lập.

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

Theo một phương án, hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất có công thức **I-H**



I-H

trong đó nhóm E là (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^g là H hoặc C1-C6 alkyl; R^b là (a) hydroxy, (c) $hetCyc^bCH_2$-, (f) $R^cR^dNCH_2$-, (g) C1-C6 alkoxy-, hoặc (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-; và Ar^1, $hetAr^2$, X^1, X^1, X^3, X^4, A, B, $hetCyc^b$, R^c và R^d là như được xác định đối với công thức **I**.

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

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

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

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

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

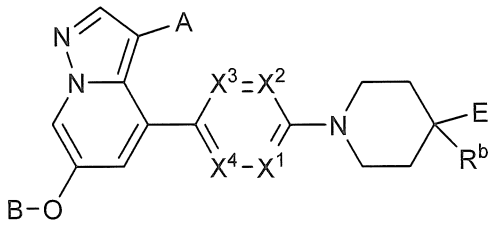
Theo một phương án của công thức **I-H**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; và R^b là (c) $hetCyc^bCH_2$-.

Theo một phương án của công thức **I-H**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; và R^b là (f) $R^cR^dNCH_2$-.

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

Theo một phương án của công thức **I-H**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; và R^b là (j) $hetCyc^b$(C1-C3 alkyl)OCH_2-.

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



I-I

trong đó nhóm E là (n) $R^4R^5NC(=O)$-; R^b là (c) $hetCyc^bCH_2$-, (f) $R^cR^dNCH_2$- hoặc

(j) hetCyc^b(C1-C3 alkyl)OCH$_2$-; và X^1, X^1, X^3, X^4, A, B, hetCyc^b, R^c, R^d, R^4 và R^5 là như được xác định đối với công thức **I**.

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

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

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

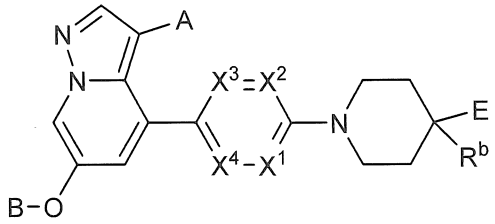
Theo một phương án của công thức **I-I**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; và B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo. Theo một phương án, B là C1-C6 alkyl.

Theo một phương án của công thức **I-H**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; và R^b là (c) hetCyc^{b}CH$_2$-.

Theo một phương án của công thức **I-H**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; và R^b là (f) R^{c}R^{d}NCH$_2$-.

Theo một phương án của công thức **I-H**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; và R^b là (j) hetCyc^b(C1-C3 alkyl)OCH$_2$-.

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



I-I

trong đó nhóm E là (n) R^{4}R^{5}NC(=O)-; R^b là (c) hetCyc^{b}CH$_2$-, (f) R^{c}R^{d}NCH$_2$-, hoặc (j) hetCyc^b(C1-C3 alkyl)OCH$_2$-; và X^1, X^1, X^3, X^4, A, B, R^4, R^5, hetCyc^b, R^c và R^d là như được xác định đối với công thức **I**.

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

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

Theo một phương án của công thức **I-I**, B là (b) C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo hoặc (i) (hetCyc^a)C1-C3 alkyl-.

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

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

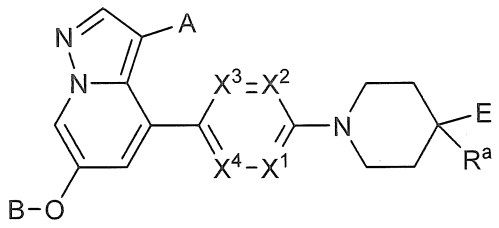
Theo một phương án của công thức **I-I**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; và B là (i) (hetCyc^a)C1-C3 alkyl-.

Theo một phương án của công thức **I-I**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là (b) C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo hoặc (i) (hetCyc^a)C1-C3 alkyl-; và R^b là (c) hetCyc^{b}CH$_2$-.

Theo một phương án của công thức **I-I**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là (b) C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo hoặc (i) (hetCyc^a)C1-C3 alkyl-; và R^b là (f) $R^cR^dNCH_2$-.

Theo một phương án của công thức **I-I**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; B là (b) C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo hoặc (i) (hetCyc^a)C1-C3 alkyl-; và R^b là (j) hetCyc^b(C1-C3 alkyl)OCH$_2$-.

Theo một phương án, hợp chất có công thức **I** bao gồm các hợp chất có công thức **I-J**



I-J

trong đó nhóm E là (n) $R^4R^5NC(=O)$-; R^a là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; và X^1, X^1, X^3, X^4, A, B, R^4 và R^5 là như được xác định đối với công thức **I.**

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

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

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

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

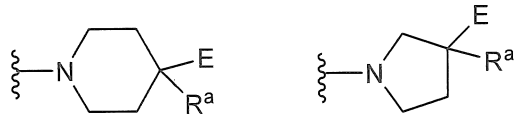
Theo một phương án của công thức **I-J**, B là (c) hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden. Theo một phương án của công thức **I-J**, B là (c) hydroxyC2-C6 alkyl-.

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

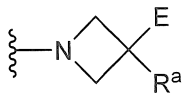
(b) C1-C6 alkyl.

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

Theo một phương án, hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất có công thức **I-K** trong đó nhóm E là (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- trong đó p bằng 0 hoặc 1 và R^g là H hoặc C1-C6 alkyl; vòng D là



hoặc



trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4; R^a là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo; và X^1, X^1, X^3, X^4, A, B, Ar^1 và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức **I**.

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

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

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

Theo một phương án của công thức **I-K**, B là (a) hydro, (b) C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (c) hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden, (f) (R^1R^2N)C1-C6 alkyl- trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- và (C1-C6 alkoxy)C(=O)-, (g) $hetAr^1$C1-C3 alkyl-, trong đó $hetAr^1$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế C1-C6 alkyl được chọn độc lập, hoặc (i) $(hetCyc^a)$C1-C3 alkyl-, trong đó $hetCyc^a$ là như được xác định đối với công thức **I**.

Theo một phương án của công thức **I-K**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; và B là (a) hydro.

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

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

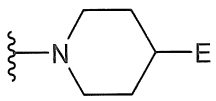
xycloalkyliden.

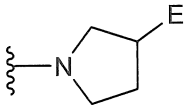
Theo một phương án của công thức **I-K**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; và B là (f) (R^1R^2N)C1-C6 alkyl- trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- và (C1-C6 alkoxy)C(=O)-.

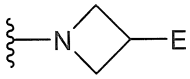
Theo một phương án của công thức **I-K**, X^1 là N; X^2, X^3 và X^4 là CH; A là CN; và B là (g) $hetAr^1$C1-C3 alkyl-, trong đó $hetAr^1$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế C1-C6 alkyl được chọn độc lập.

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

Theo một phương án, hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất có công thức **I-L** trong đó nhóm E là (g) Ar^1O- hoặc (h) $hetAr^2$-O-; vòng D là





hoặc


trong đó đường dạng sóng thể hiện điểm gắn kết của vòng D với vòng chứa các nhóm X^1, X^2, X^3 và X^4; và X^1, X^1, X^3, X^4, A, B, Ar^1 và $hetAr^2$ là như được xác định đối với công thức **I**.

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

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

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

Theo một phương án của công thức **I-L**, B là (b) C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (c) hydroxyC2-C6 alkyl- trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden, (i) ($hetCyc^a$)C1-C3 alkyl- hoặc (k) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 alkyl- trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C1-C6 alkyl.

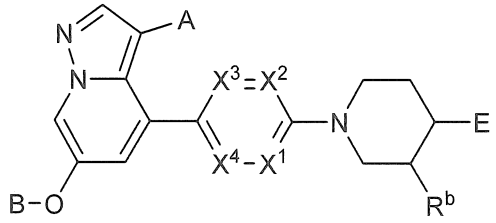
Theo một phương án của công thức **I-L**, X^1 là N; X^2, X^3 X^4 là CH; và A là CN; và B là (b) C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo.

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

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

B là (i) (hetCyc[a])C1-C3 alkyl- hoặc (k) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 alkyl- trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C1-C6 alkyl.

Theo một phương án, hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất có công thức **I-M**



I-M

trong đó nhóm E là (k) $R^3C(=O)NR^g$ trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl; R^b là (a) hydroxy; và X^1, X^1, X^3, X^4, R^3, A và B, là như được xác định đối với công thức **I**.

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

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

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

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

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

Theo một phương án của công thức **I-M**, R^3 là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy, hoặc C3-C6 xycloalkyl, trong đó nhóm C3-C6 xycloalkyl này tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy, OH, hoặc R'R"N- trong đó R' và R" độc lập là hydro hoặc C1-C6 alkyl.

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

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

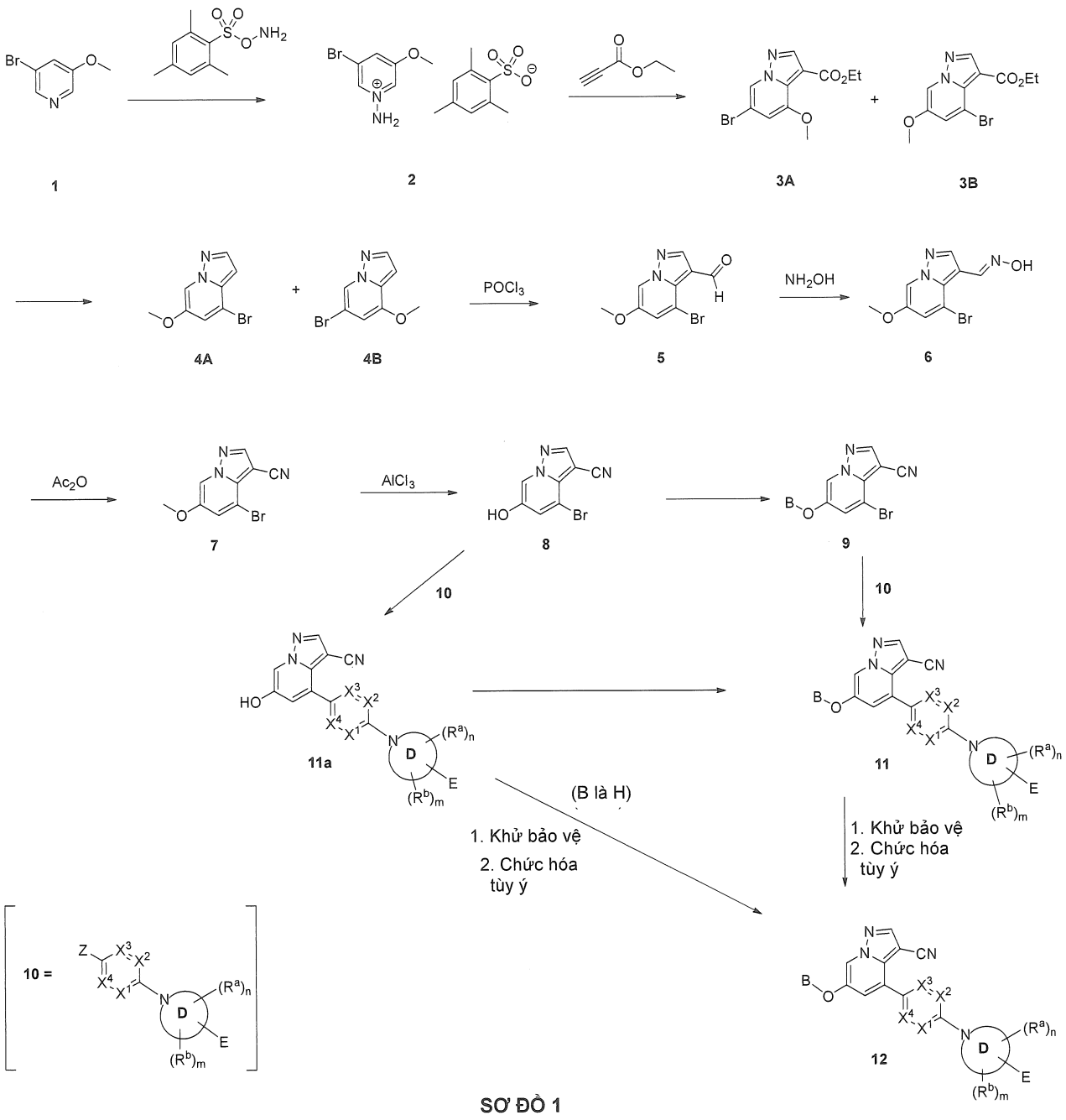
Theo một phương án, các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất của các ví dụ từ 1 đến 819 và các chất đồng phân lập thể và các muối dược dụng và solvat của chúng. Theo một phương án, các hợp chất của các ví dụ từ 1 đến 819 ở dạng bazơ tự do. Theo một phương án, các hợp chất của các Ví dụ từ 1 đến 819 là muối dihydroclorua hoặc muối của axit trifloaxetic.

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

Các hợp chất được đề xuất ở đây cũng có thể chứa tỷ lệ không tự nhiên của các chất đồng vị nguyên tử ở một hoặc nhiều nguyên tử tạo thành các hợp chất này. Nghĩa là, nguyên tử, cụ thể là khi được đề cập liên quan đến hợp chất có công thức I, bao gồm tất cả các chất đồng vị và hỗn hợp chất đồng vị của nguyên tử này, có trong tự nhiên hoặc được tạo ra bằng phương pháp tổng hợp, có nhiều trong tự nhiên hoặc ở dạng được làm giàu về mặt chất đồng vị. Ví dụ, khi hydro được đề cập, nó được hiểu là để chỉ ^{1}H, ^{2}H, ^{3}H hoặc hỗn hợp của chúng; khi cacbon được đề cập, nó cần được hiểu là để chỉ ^{11}C, ^{12}C, ^{13}C, ^{14}C hoặc hỗn hợp của chúng; khi nitơ được đề cập, nó cần được hiểu là để chỉ ^{13}N, ^{14}N, ^{15}N hoặc hỗn hợp của chúng; khi oxy được đề cập, nó cần được hiểu là để chỉ ^{14}O, ^{15}O, ^{16}O, ^{17}O, ^{18}O hoặc hỗn hợp của chúng; và khi flo được đề cập, nó cần được hiểu là để chỉ ^{18}F, ^{19}F hoặc hỗn hợp của chúng. Do đó, các hợp chất được đề xuất ở đây còn bao gồm các hợp chất có một hoặc nhiều chất đồng vị của một hoặc nhiều nguyên tử, và hỗn hợp của chúng, bao gồm cả các hợp chất có tính phóng xạ, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử không có tính phóng xạ được thay thế bằng nguyên tử của chất đồng vị được làm giàu tính phóng xạ của nó. Các hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ hữu ích làm các chất điều trị, ví dụ, các chất điều trị bệnh ung thư, các chất phản ứng để nghiên cứu, ví dụ, các chất phản ứng dùng cho thử nghiệm, và các chất để chẩn đoán, ví dụ, các chất để chụp ảnh *in vivo*. Tất cả các phương án của chất đồng vị của các hợp chất được đề xuất ở đây, bất kể có tính phóng xạ hoặc không có tính phóng xạ, đều được dự

định bao hàm trong phạm vi của sáng chế này.

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



SƠ ĐỒ 1

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

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

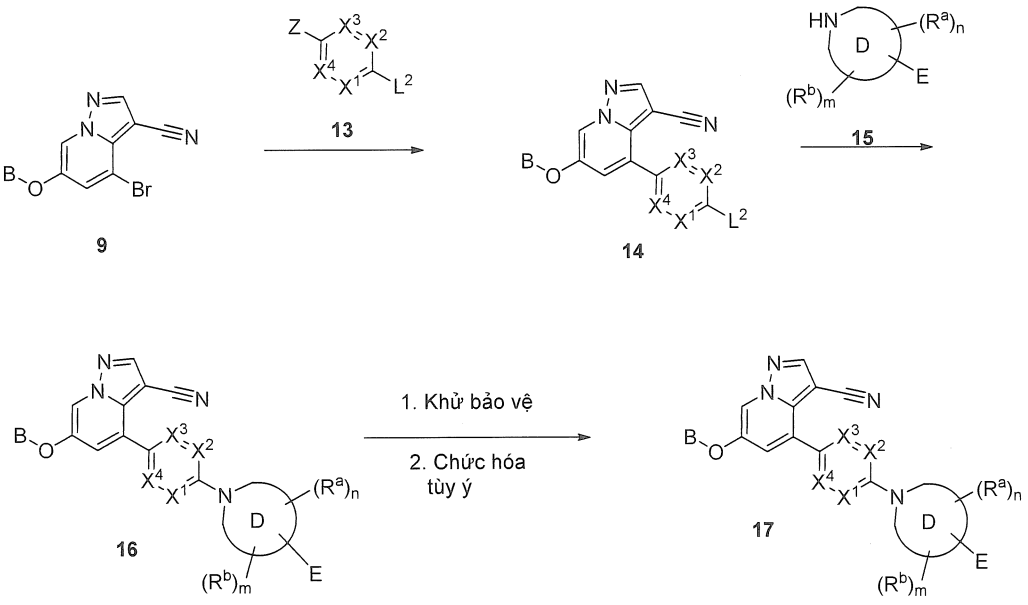
được với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 2:1 đến 9:1 tương ứng. Hỗn hợp của các hợp chất có công thức **3A** và **3B** có thể được xử lý bằng HBr 48% ở nhiệt độ tăng, sau đó tinh chế bằng cách tái kết tinh hoặc sắc ký, để tách hợp chất có công thức **4A** dưới dạng chất đồng phân phụ và hợp chất có công thức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

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

Theo cách khác, khi nhóm B là như được xác định đối với công thức **I** không là hydro, hợp chất có công thức **11a** có thể được cho phản ứng với chất phản ứng như C1-C6 alkyl-OH, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-OH tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

$hetAr^1C1$-C3 alkyl-OH, (C3-C6 xycloalkyl)C1-C3 alkyl-OH, $(hetCyc^a)$C1-C3 alkyl-OH, $hetCyc^aOH$ hoặc $hetCyc^aC(=O)$C1-C6 alkyl-OH, trong đó $hetAr^1$ và $hetCyc^a$ là như được xác định đối với công thức I, trong điều kiện phản ứng Mitsunobu (PPh_3 và diisopropyl azodicarboxylat) để tạo ra hợp chất có công thức **11**. Sau đó, hợp chất có công thức **12** có thể được điều chế từ hợp chất có công thức **11** như đã mô tả trên đây.

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



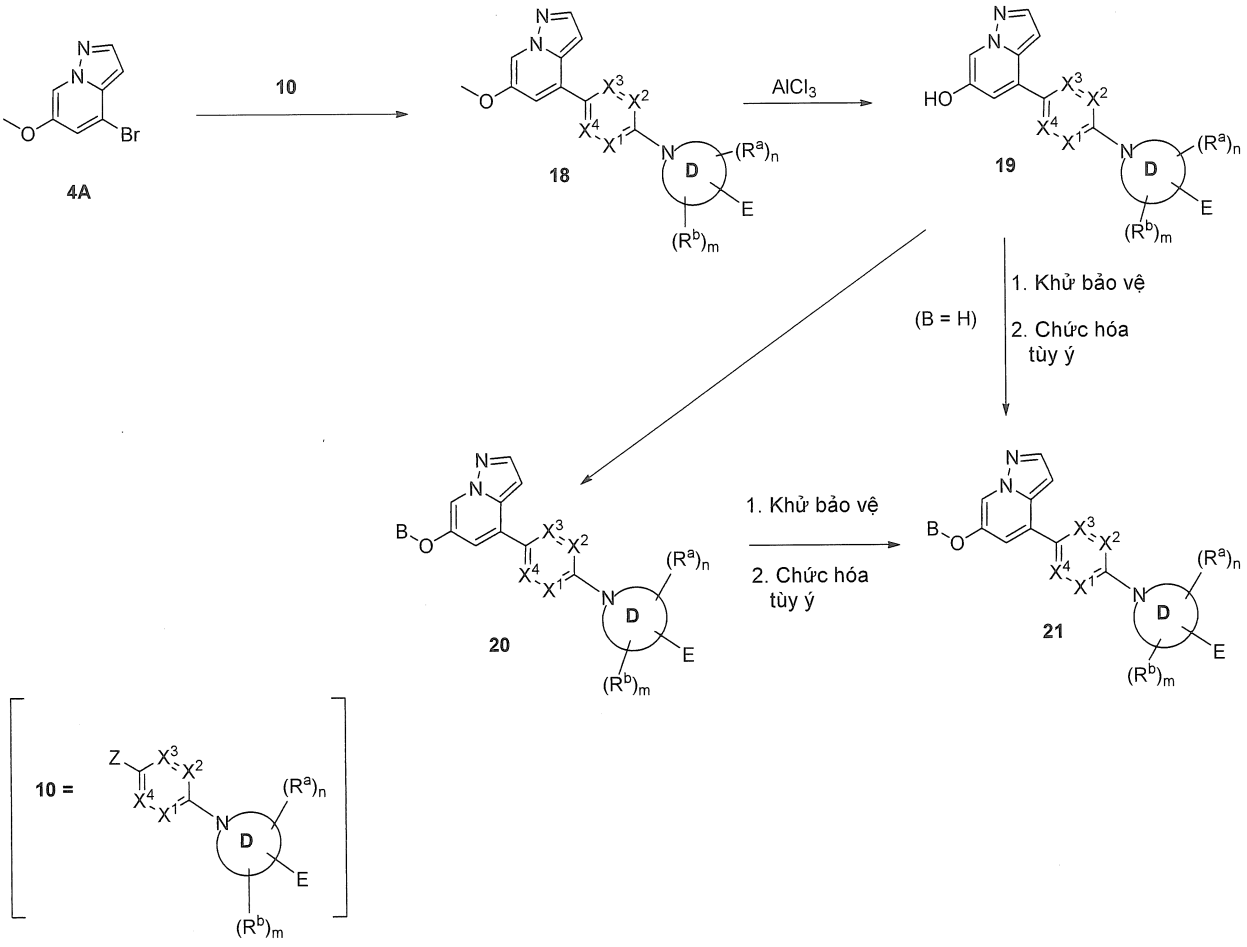
SƠ ĐỒ 2

Sơ đồ 2 thể hiện sơ đồ chung khác để tổng hợp hợp chất có công thức **17** trong đó A là CN, và B, X^1, X^2, X^3, X^4, vòng D, R^a, R^b, n, m và E là như được xác định đối với công thức **I**.

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

nhóm Boc có thể được loại bỏ bằng cách xử lý hợp chất có công thức **1** với điều kiện axit, ví dụ, HCl) để tạo ra hợp chất có công thức **17** trong đó nhóm E là H.

Theo cách khác, nhóm E có thể được chức hóa (nghĩa là được cho phản ứng với hoặc được xử lý bằng chất phản ứng thích hợp) trong các điều kiện tiêu chuẩn như được mô tả dưới đây để tạo ra hợp chất có công thức **17** trong đó nhóm E là như được xác định đối với công thức **I** ngoại trừ việc nhóm E không là H.



SƠ ĐỒ 3

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

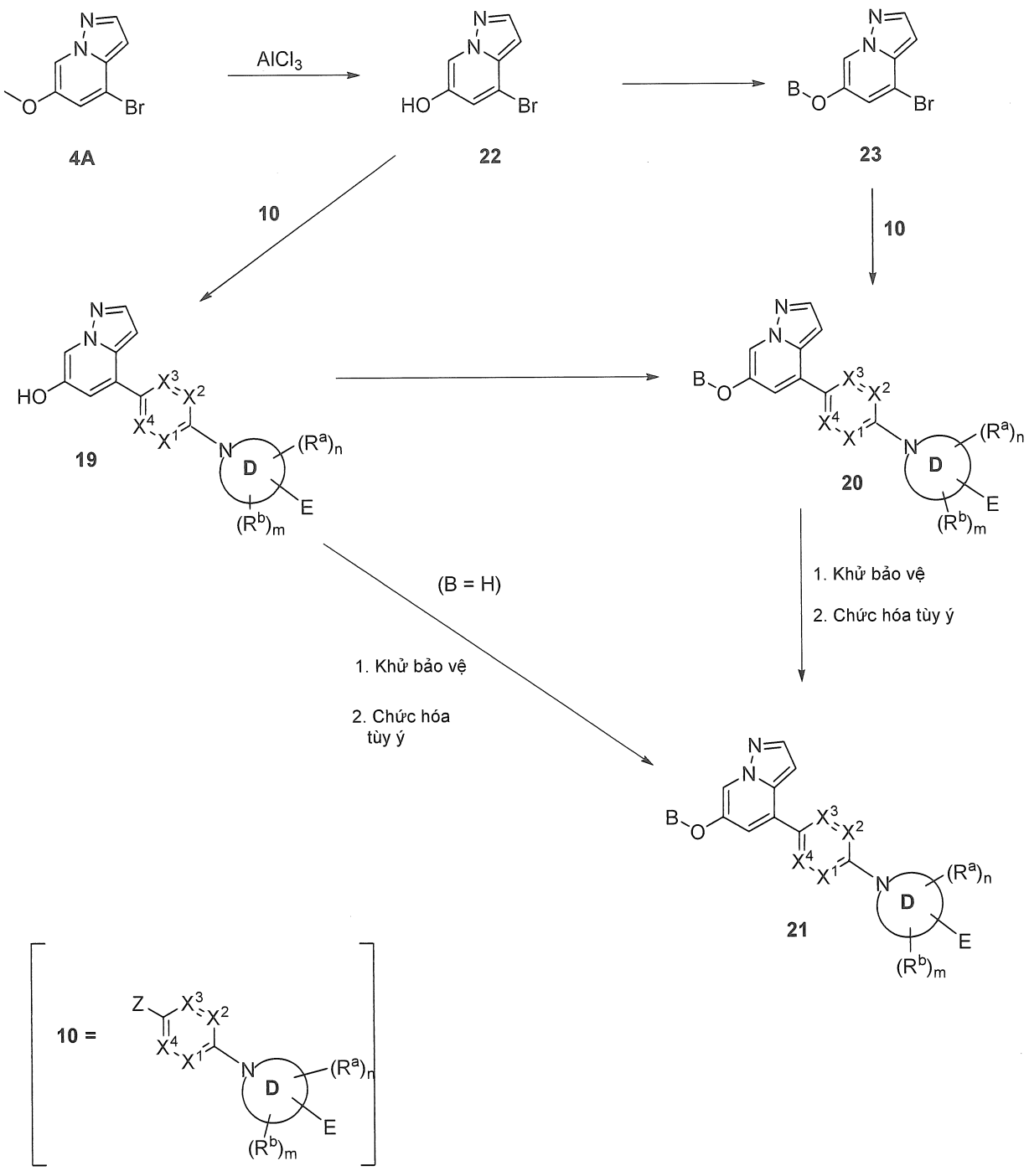
Hợp chất có công thức **18** có thể được điều chế bằng cách liên kết hợp chất có công thức **4A** (được điều chế ví dụ, như được mô tả trong Sơ đồ 1) với este boronic tương ứng có công thức **10** (khi vòng D, X^1, X^2, X^3 và X^4 là như được xác định đối với công thức **I**; Z là $-B(OR^x)(OR^y)$ và R^z và R^y là H hoặc (1-6C)alkyl, hoặc R^x và R^y cùng với các nguyên tử mà chúng được liên kết với tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế

bằng từ 1 đến 4 nhóm thế được chọn từ (C1-C3 alkyl)) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng liên kết ngang có xúc tác paladi thích hợp, ví dụ, điều kiện phản ứng liên kết Suzuki (ví dụ, chất xúc tác paladi và tùy ý, phối tử với sự có mặt của bazơ vô cơ, ví dụ, $Pd(PPh_3)_4$ và Na_2CO_3 trong dioxan ở nhiệt độ tăng), trong đó nếu vòng D của hợp chất có công thức **10** được thế bằng nhóm thế R^b là R^cR^dN- trong đó một hoặc cả hai nhóm R^c và R^d là hydro, nguyên tử nitơ của nhóm R^b có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ amino thích hợp trước khi liên kết. Hợp chất có công thức **19** có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức **18** bằng nhôm triclorua.

Khi B là như được xác định đối với công thức **I** không là hydro, hợp chất có công thức **20** có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức **19** phản ứng với chất phản ứng như C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hydroxyC2-C6 alkyl-X trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden, dihydroxyC3-C6 alkyl-X trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (R^1R^2N)C1-C6 alkyl-X, $hetAr^1$C1-C3 alkyl-X, (C3-C6 xycloalkyl)C1-C3 alkyl-X, $(hetCyc^a)$C1-C3 alkyl-X, $hetCyc^a$-X hoặc $hetCyc^aC(=O)$C1-C6 alkyl-X, trong đó R^1, R^2, $hetAr^1$, và $hetCyc^a$ là như được xác định đối với công thức I và X là nguyên tử hoặc nhóm rời chuyển (như halogenua hoặc triflat), trong đó mỗi chất phản ứng trong số các chất phản ứng nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm bảo vệ (ví dụ, nhóm t-butyldimetylsilyl nếu B có một hoặc hai nhóm hydroxy bổ sung). Ví dụ, khi B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hợp chất có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức **19** phản ứng với C1-C6 alkyl-X, trong đó X là halogen như Br hoặc Cl, hoặc nhóm rời chuyển như triflat. Sau đó, hợp chất có công thức **21** có thể được điều chế từ hợp chất có công thức **20**. Nếu vòng D chứa nhóm thế có nhóm bảo vệ amino, nhóm bảo vệ amino này có thể được loại bỏ trong các điều kiện tiêu chuẩn (ví dụ, nhóm Boc có thể được loại bỏ bằng cách xử lý hợp chất có công thức **20** với điều kiện axit, ví dụ, HCl) để tạo ra hợp chất có công thức **21** trong đó nhóm E là H.

Theo cách khác, nhóm E của hợp chất có công thức **20** có thể được chức hóa (nghĩa là được cho phản ứng với hoặc được xử lý bằng chất phản ứng thích hợp) trong các điều kiện tiêu chuẩn như được mô tả dưới đây để tạo ra hợp chất có công thức **21** trong đó nhóm E là như được xác định đối với công thức **I** ngoại trừ việc nhóm E không là H.

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



SƠ ĐỒ 4

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

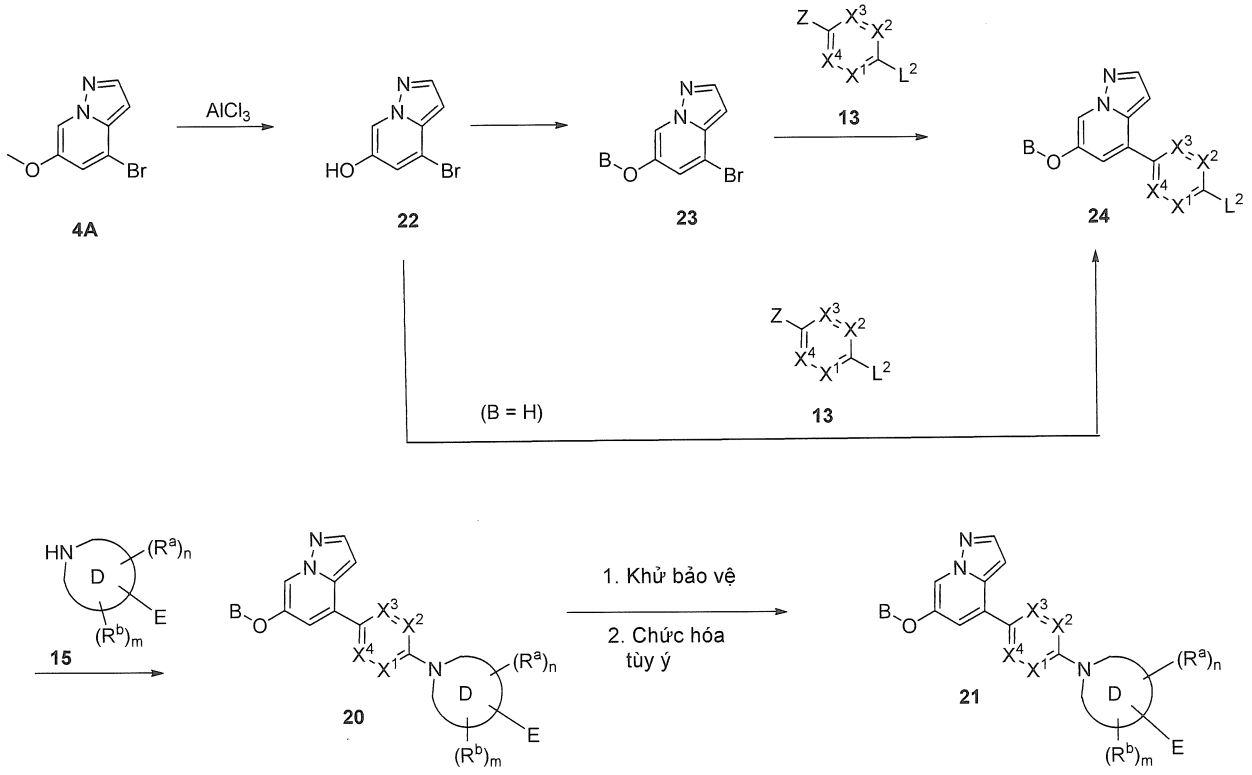
Hợp chất có công thức **22** có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức **4A** (được điều chế, ví dụ, như được mô tả trong Sơ đồ 1) bằng nhôm triclorua.

Khi nhóm B là hydro, hợp chất có công thức **19** có thể được điều chế bằng cách liên kết hợp chất có công thức **22** với este boronic tương ứng có công thức **10** (khi vòng D, X^1, X^2, X^3 và X^4 là như được xác định đối với công thức **I**; Z là $-B(OR^x)(OR^y)$ và R^z và R^y là H hoặc (1-6C)alkyl, hoặc R^x và R^y cùng với các nguyên tử mà chúng được liên kết với tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế được chọn từ (C1-C3 alkyl)) bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng liên kết ngang có xúc tác paladi thích hợp, ví dụ, điều kiện phản ứng liên kết Suzuki (ví dụ, chất xúc tác paladi và tùy ý, phối tử với sự có mặt của bazơ vô cơ, ví dụ, $Pd(PPh_3)_4$ và Na_2CO_3 trong dioxan ở nhiệt độ tăng), trong đó nếu vòng D của hợp chất có công thức **10** được thế bằng nhóm thế R^b là R^cR^dN- trong đó một hoặc cả hai nhóm R^c và R^d là hydro, nguyên tử nitơ của nhóm R^b có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ amino thích hợp trước khi liên kết. Hợp chất có công thức **21** có thể được điều chế từ hợp chất có công thức **19** theo quy trình được mô tả đối với Sơ đồ 3.

Theo cách khác, khi nhóm B là như được xác định đối với công thức **I** không là hydro, hợp chất có công thức **23** có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức **22** phản ứng với chất phản ứng như C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hydroxyC2-C6 alkyl-X trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden, dihydroxyC3-C6 alkyl-X trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (R^1R^2N)C1-C6 alkyl-X, $hetAr^1$C1-C3 alkyl-X, (C3-C6 xycloalkyl)C1-C3 alkyl-X, $(hetCyc^a)$C1-C3 alkyl-X, $hetCyc^a$-X hoặc $hetCyc^aC(=O)$C1-C6 alkyl-X, trong đó R^1, R^2, $hetAr^1$, và $hetCyc^a$ là như được xác định đối với công thức I và X là nguyên tử hoặc nhóm rời chuyển (như halogenua hoặc triflat), trong đó mỗi chất phản ứng trong số các chất phản ứng nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm bảo vệ (ví dụ, nhóm t-butyldimetylsilyl nếu B có một hoặc hai nhóm hydroxy bổ sung). Ví dụ, khi B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hợp chất có thể được điều chế bằng cách

cho hợp chất có công thức **22** phản ứng với C1-C6 alkyl-X, trong đó X là halogen như Br hoặc Cl, hoặc nhóm rời chuyển như triflat. Hợp chất có công thức **20** có thể được điều chế bằng cách liên kết hợp chất có công thức 23 với hợp chất có công thức **10** như được mô tả trong Sơ đồ 3. Hợp chất có công thức **21** có thể được điều chế từ hợp chất có công thức **20** theo quy trình được mô tả đối với Sơ đồ 3.

Theo cách khác, khi nhóm B là như được xác định đối với công thức **I** không là hydro, hợp chất có công thức **20** có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức **19** phản ứng với nhóm như (C1-C6 alkyl)OH, (C1-C3 alkyl)OH được thế theo cách thích hợp, (C1-C6 alkyl)OH được thế theo cách thích hợp, hoặc hetCyc^{a}OH (nghĩa là trong đó hetCyc^a là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và tùy ý được thế bằng nhóm OH, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo) hoặc hydroxyC1-C6 alkyl) trong điều kiện phản ứng Mitsunobu (PPh_3 và diisopropyl azodicarboxylat). Hợp chất có công thức **21** có thể được điều chế từ hợp chất có công thức **20** theo quy trình được mô tả đối với Sơ đồ 3.



SƠ ĐỒ 5

Sơ đồ 5 thể hiện sơ đồ chung khác để tổng hợp hợp chất có công thức **21** trong đó A là H, và B, X^1, X^2, X^3, X^4, vòng D, R^a, R^b, n, m và E là như được xác định đối với công thức **I**.

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

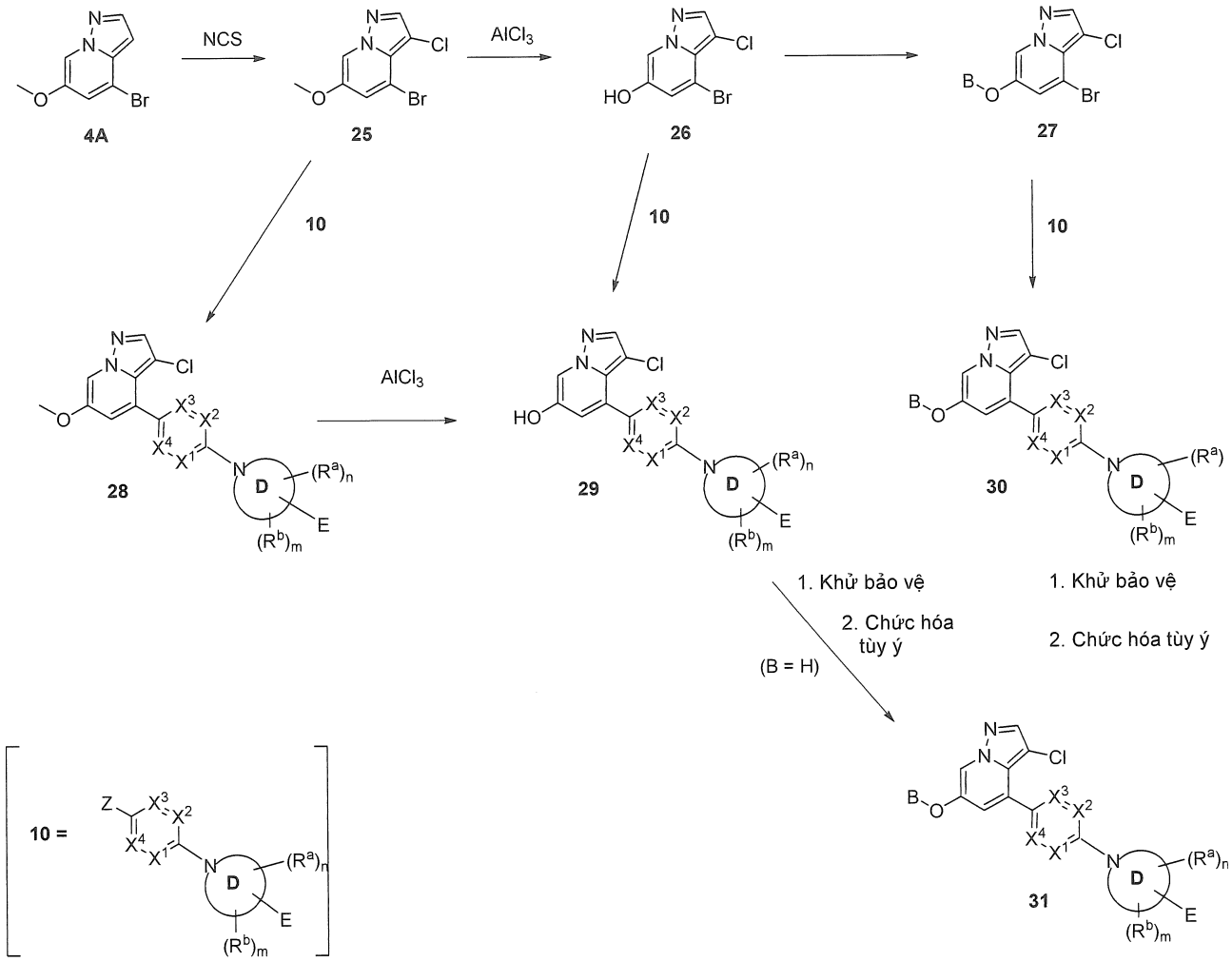
Khi nhóm B là như được xác định đối với công thức **I** không là hydro, hợp chất có công thức **23** có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức **22** phản ứng với chất phản ứng như C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hydroxyC2-C6 alkyl-X trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden, dihydroxyC3-C6 alkyl-X trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (R^1R^2N)C1-C6 alkyl-X, $hetAr^1$C1-C3 alkyl-X, (C3-C6 xycloalkyl)C1-C3 alkyl-X, ($hetCyc^a$)C1-C3 alkyl-X, $hetCyc^a$-X hoặc $hetCyc^aC(=O)$C1-C6 alkyl-X, trong đó R^1, R^2, $hetAr^1$, và $hetCyc^a$ là như được xác định đối với công thức I và X là nguyên tử hoặc nhóm rời chuyển (như halogenua hoặc triflat), trong đó mỗi chất phản ứng trong số các chất phản ứng nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm bảo vệ (ví dụ, nhóm t-butyldimetylsilyl nếu B có một hoặc hai nhóm hydroxy bổ sung). Ví dụ, khi B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hợp chất có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức **22** phản ứng với C1-C6 alkyl-X, trong đó X là halogen như Br hoặc Cl, hoặc nhóm rời chuyển như triflat.

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

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

Hợp chất có công thức **20** có thể được điều chế bằng cách liên kết hợp chất có công thức **24** với hợp chất có công thức **15** khi vòng D và E là như được xác định đối với công thức **I** trong điều kiện S_NAr thích hợp (ví dụ, tùy ý với sự có mặt của bazơ như K_2CO_3 và ở nhiệt độ tăng). Nếu vòng D của hợp chất có công thức **15** chứa nhóm thế có nguyên tử nitơ trong vòng bậc một hoặc bậc hai, nguyên tử nitơ này được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ amino thích hợp trước khi liên kết, và sau đó nhóm bảo vệ amino này có thể được loại bỏ sau khi liên kết như đã mô tả trên đây.

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



SƠ ĐỒ 6

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

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

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

Khi nhóm B là như được xác định đối với công thức **I** không là hydro, hợp chất có công thức **27** có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức **26** phản ứng với chất phản ứng như C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hydroxyC2-C6 alkyl-X trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden, dihydroxyC3-C6 alkyl-X trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (R^1R^2N)C1-C6 alkyl-X, $hetAr^1$C1-C3 alkyl-X, (C3-C6 xycloalkyl)C1-C3 alkyl-X, ($hetCyc^a$)C1-C3 alkyl-X, $hetCyc^a$-X hoặc $hetCyc^a$C(=O)C1-C6 alkyl-X, trong đó R^1, R^2, $hetAr^1$, và $hetCyc^a$ là như được xác định đối với công thức I và X là nguyên tử hoặc nhóm rời chuyển (như halogenua hoặc triflat), trong đó mỗi chất phản ứng trong số các chất phản ứng nêu trên tùy ý được thế bằng nhóm bảo vệ (ví dụ, nhóm t-butyldimetylsilyl nếu B có một hoặc hai nhóm hydroxy bổ sung). Ví dụ, khi B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hợp chất có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức **26** phản ứng với C1-C6 alkyl-X, trong đó X là halogen như Br hoặc Cl, hoặc nhóm rời chuyển như triflat.

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

D được thế bằng nhóm thế R^b là R^cR^dN- trong đó một hoặc cả hai nhóm R^c và R^d là hydro, nguyên tử nitơ của nhóm R^b có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ amino thích hợp trước khi liên kết. Nhóm bảo vệ amino, nếu có mặt, trên nhóm thế của vòng D của hợp chất có công thức **29** hoặc **30** có thể được loại bỏ trong điều kiện tiêu chuẩn (ví dụ, nhóm Boc có thể được loại bỏ bằng cách xử lý hợp chất có công thức **1** với điều kiện axit, ví dụ, HCl) để tạo ra hợp chất có công thức **31** trong đó nhóm E là H.

Theo cách khác, nhóm E có thể được chức hóa (nghĩa là được cho phản ứng với hoặc được xử lý bằng chất phản ứng thích hợp) trong các điều kiện tiêu chuẩn như được mô tả dưới đây để tạo ra hợp chất có công thức **31** trong đó nhóm E là như được xác định đối với công thức **I** ngoại trừ việc nhóm E không là H.

Nhóm E của các hợp chất có công thức **11, 11a, 16, 19, 20, 29** và **30** được mô tả trong các Sơ đồ từ 1 đến 6 có thể được chức hóa (nghĩa là được cho phản ứng với hoặc được xử lý bằng chất phản ứng thích hợp) để đưa nhóm E vào, trong đó E là nhóm bất kỳ trong số các nhóm E được xác định đối với công thức **I** với sự ngoại trừ hydro, bằng cách sử dụng phương pháp hóa học tiêu chuẩn đã được biết rõ với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "được chức hóa" để chỉ bước của quy trình trong nhóm E của hợp chất có công thức chung I được cho phản ứng với hoặc được xử lý bằng chất phản ứng thích hợp để tạo ra hợp chất có công thức **I** trong đó nhóm E là như được xác định đối với công thức I ngoại trừ việc E là không là hydro.

Ví dụ, dẫn xuất amit (ví dụ, trong đó nhóm E là $Ar^1C(=O)NR^g$-, $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- p bằng 0 hoặc 1, hoặc $R^4R^5NC(=O)NR^g$-, có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức **11** trong đó nhóm E là $-NH_2$ phản ứng với dẫn xuất của axit carboxylic như clorua axit bằng cách sử dụng các điều kiện tạo ra liên kết amit thông thường, ví dụ, với sự có mặt của bazơ (ví dụ, bazơ amin như DIEA) trong dung môi thích hợp (như DCM) để tạo ra hợp chất có công thức **12** được chức hóa. Theo cách khác, hợp chất có công thức **11** trong đó nhóm E là $-NH_2$ có thể được cho phản ứng với axit carboxylic bằng cách sử dụng các điều kiện tạo ra liên kết amit thông thường, ví dụ bằng cách xử lý axit carboxylic bằng chất hoạt hóa (ví dụ, HATU) sau đó cho thêm hợp chất có công thức **11** với sự có mặt của bazơ (ví dụ, bazơ amin như DIEA) trong dung môi thích hợp (như DMA) để tạo ra hợp chất có công thức **12** được chức hóa. Chính phương

pháp hóa học này có thể được sử dụng với các hợp chất có công thức **11a**, **16**, **19**, **20**, **29** và **30** để điều chế các hợp chất có công thức **12**, **17**, **21** và **31** được chức hóa.

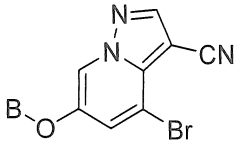
Theo ví dụ khác, dẫn xuất ure, (ví dụ, trong đó nhóm E là $R^4R^5NHC(=O)NR^g$-) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức **11** trong đó nhóm E là -NH_2 phản ứng với hợp chất có công thức $R^4R^5N=C(=O)$ trong đó R^4 và R^5 là như được xác định đối với công thức **I** với sự có mặt của bazơ thích hợp (ví dụ, DIEA) để tạo ra hợp chất có công thức **12** được chức hóa. Chính phương pháp hóa học này có thể được sử dụng với hợp chất có công thức **11a**, **16**, **19**, **20**, **29** và **30** để điều chế các hợp chất có công thức **12**, **17**, **21** và **31** được chức hóa.

Theo ví dụ khác, dẫn xuất alkoxy, aryloxy hoặc heteroaryloxy (ví dụ, trong đó nhóm E là (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkoxy, Ar^1O- hoặc $hetAr^2O$-), có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức **11** trong đó nhóm E là hydroxy phản ứng với hợp chất có công thức (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-X, Ar^1-X hoặc $hetAr^2$-X, trong đó X là halogen, với sự có mặt của bazơ vô cơ (ví dụ, hydrua kim loại kiềm, như natri hydrua hoặc kali hydrua) trong dung môi thích hợp (ví dụ, dung môi không proton như DMA). Chính phương pháp hóa học này có thể được sử dụng với các hợp chất có công thức **11a**, **16**, **19**, **20**, **29** và **30** để điều chế các hợp chất có công thức **12**, **17**, **21** và **31** được chức hóa.

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

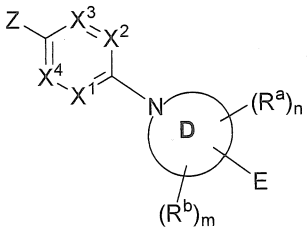
Theo đó, sáng chế cũng đề xuất ở đây quy trình điều chế hợp chất có công thức **I** hoặc muối dược dụng của nó như được xác định ở đây, quy trình này bao gồm các bước:

(a) đối với hợp chất có công thức **I**, trong đó nhóm E là H, A là CN, và B, X^1, X^2, X^3, X^4, vòng D, R^a, R^b, m và n là như được xác định đối với công thức **I**, liên kết hợp chất tương ứng có công thức **9**



9

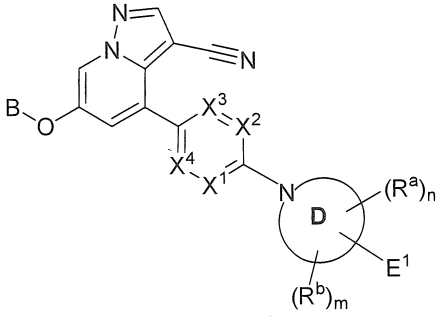
trong đó B là như được xác định đối với công thức **I**, với este boronat tương ứng có công thức **10**



10

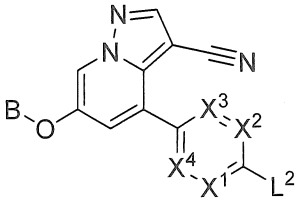
trong đó Z là $-B(OR^x)(OR^y)$ và R^x và R^y là H hoặc (1-6C)alkyl, hoặc R^x và R^y cùng với các nguyên tử mà chúng được liên kết với tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế được chọn từ (C1-C3 alkyl), và vòng D, E, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a, R^b, m và n là như được xác định đối với công thức **I**, trong đó nếu vòng D được thế bằng nhóm thế R^b là R^cR^dN- trong đó một hoặc cả hai nhóm R^c và R^d là hydro, nguyên tử nitơ của nhóm R^b có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ amino trước khi liên kết, với sự có mặt của chất xúc tác paladi và tùy ý, phối tử và với sự có mặt của bazơ, tùy ý sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ amino nếu có mặt; hoặc

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



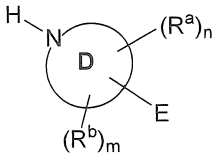
trong đó vòng D, B, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a, R^b, m và n là như được xác định đối với công thức **I** và E^1 là $-NH_2$ hoặc OH; hoặc

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



14

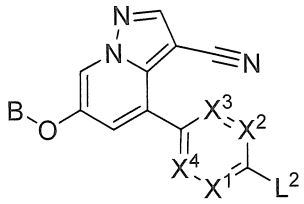
trong đó vòng D, B, X^1, X^2, X^3, và X^4 là như được xác định đối với công thức **I** và L^2 là nhóm rời chuyển như halogen hoặc triflat, phản ứng với hợp chất có công thức 15



15

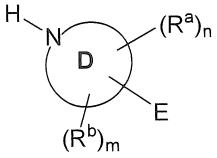
trong đó vòng D, R^a, R^b, m, n, và E là như được xác định đối với công thức **I** và trong đó nếu vòng D được thế bằng nhóm thế R^b là R^cR^dN- trong đó một hoặc cả hai nhóm R^c và R^d là hydro, nguyên tử nitơ của nhóm R^b có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ amino thích hợp trước khi liên kết, với sự có mặt của bazơ, tùy ý sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ amino nếu có mặt; hoặc

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



14

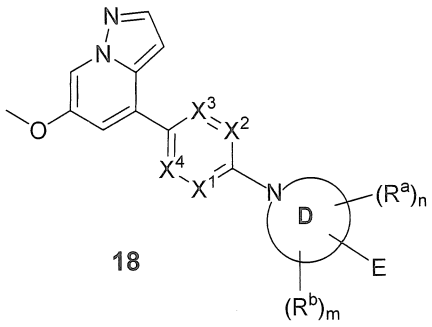
trong đó L^2 là nhóm rời chuyển và B, X^1, X^2, X^3, và X^4 là như được xác định đối với công thức **I**, với hợp chất có công thức 15



15

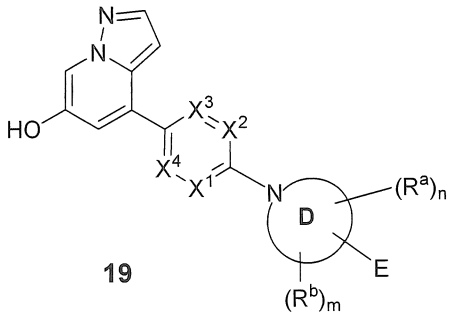
khi vòng D, R^a, R^b, m và n là như được xác định đối với công thức I và E là hydro, trong đó nếu vòng D được thế bằng nhóm thế R^b là R^cR^dN- trong đó một hoặc cả hai nhóm R^c và R^d là hydro, nguyên tử nitơ của nhóm R^b có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ amino thích hợp trước khi liên kết, với sự có mặt của bazơ, tùy ý sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ amino nếu có mặt; hoặc

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



18

trong đó A là H, B là H, và X^1, X^2, X^3, X^4, vòng D, R^a, R^b, m, n, và E là như được xác định đối với công thức **I** trong đó nếu vòng D được thế bằng nhóm thế R^b là R^cR^dN- trong đó một hoặc cả hai nhóm R^c và R^d là hydro, nguyên tử nitơ của nhóm R^b có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ amino, bằng nhôm triclorua để tạo ra hợp chất có công thức **19**

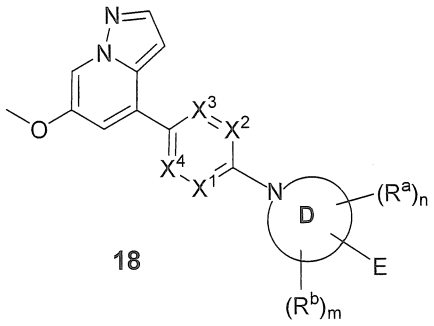


19

tùy ý sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ amino nếu có mặt; hoặc

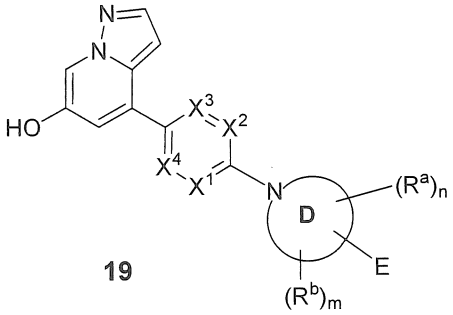
(f) đối với hợp chất có công thức **I** khi A là H, và B, X^1, X^2, X^3, X^4, vòng D, R^a, R^b, m, n, và E là như được xác định đối với công thức **I**,

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



18

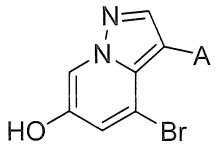
trong đó A là H, và X^1, X^2, X^3, X^4, vòng D, R^a, R^b, m, n, và E là như được xác định đối với công thức **I**, trong đó nếu vòng D được thế bằng nhóm thế R^b là R^cR^dN- trong đó một hoặc cả hai nhóm R^c và R^d là hydro, nguyên tử nitơ của nhóm R^b có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ amino thích hợp, bằng nhôm triclorua để tạo ra hợp chất có công thức **19**



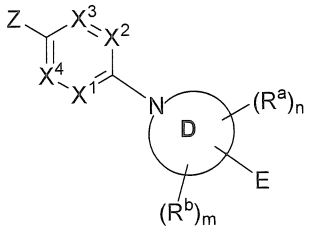
19 ;

(ii) cho hợp chất có công thức **19** phản ứng với C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, hydroxyC2-C6 alkyl-X trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden, dihydroxyC3-C6 alkyl-X trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng vòng C3-C6 xycloalkyliden, (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-X tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (R^1R^2N)C1-C6 alkyl-X, $hetAr^1$C1-C3 alkyl-X, (C3-C6 xycloalkyl)C1-C3 alkyl-X, $(hetCyc^a)$C1-C3 alkyl-X, $hetCyc^a$-X hoặc $hetCyc^aC(=O)$C1-C6 alkyl-X, trong đó R^1, R^2, $hetAr^1$, và $hetCyc^a$ là như được xác định đối với công thức I và X là nguyên tử hoặc nhóm rời chuyển, tùy ý sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ amino nếu có mặt; hoặc

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



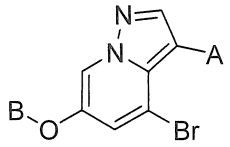
trong đó A là H hoặc Cl, với este boronat có công thức **10**



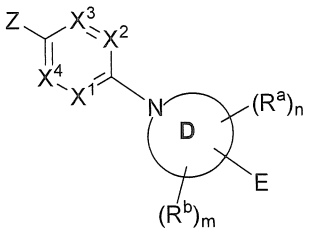
10

trong đó Z là -B(OR^x)(OR^y) và R^x và R^y là H hoặc (1-6C)alkyl, hoặc R^x và R^y cùng với các nguyên tử mà chúng được liên kết với tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế được chọn từ (C1-C3 alkyl), và vòng D, E, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a, R^b, m và n là như được xác định đối với công thức **I**, trong đó nếu vòng D được thế bằng nhóm thế R^b là R^{c}R^{d}N- trong đó một hoặc cả hai nhóm R^c và R^d là hydro, nguyên tử nitơ của nhóm R^b có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ amino trước khi liên kết nêu trên, với sự có mặt của chất xúc tác paladi và tùy ý, phối tử và với sự có mặt của bazơ, tùy ý sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ amino nếu có mặt; hoặc

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



trong đó A là H hoặc Cl, với este boronat tương ứng có công thức **10**

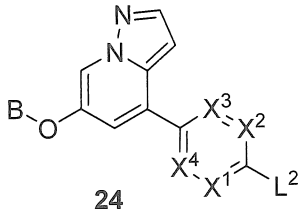


10

trong đó Z là -B(OR^x)(OR^y) và R^x và R^y là H hoặc (1-6C)alkyl, hoặc R^x và R^y cùng với các nguyên tử mà chúng được liên kết với tạo thành vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế được chọn từ (C1-C3 alkyl), và vòng D, E, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a, R^b, m và n là như được xác định đối với công thức **I**, trong đó nếu vòng D được thế bằng nhóm thế R^b là R^{c}R^{d}N- trong đó một hoặc cả hai nhóm R^c và R^d là hydro,

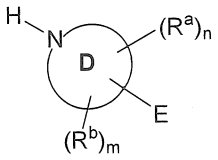
nguyên tử nitơ của nhóm R^b có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ amino trước khi liên kết nêu trên, với sự có mặt của chất xúc tác paladi và tùy ý, phối tử và với sự có mặt của bazơ, và tùy ý sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ amino nếu có mặt; hoặc

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



24

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



15

khi vòng D, R^a, R^b, m, n, và E là như được xác định đối với công thức I trong đó nếu vòng D được thế bằng nhóm thế R^b là R^cR^dN- trong đó một hoặc cả hai nhóm R^c và R^d là hydro, nguyên tử nitơ của nhóm R^b có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ amino, tùy ý sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ amino nếu có mặt; và

loại bỏ các nhóm bảo vệ bổ sung bất kỳ nếu có mặt và tùy ý tạo ra muối dược dụng của nó.

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

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

Các nguyên tử nitơ trong hợp chất được mô tả trong phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp trên đây có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ nitơ thuận tiện bất kỳ, ví dụ như được mô tả trong tài liệu: Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups Organic Synthesis", 2nd ed. New York; John Wiley & Sons, Inc., 1991. Ví dụ về các nhóm bảo vệ bao gồm nitơ bao gồm các nhóm axyl và alkoxycarbonyl, như t-butoxycarbonyl (BOC), phenoxycarbonyl, và [2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl (SEM).

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

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

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

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, có tính chọn lọc đối với RET kinaza cao hơn ít nhất 30 lần so với kinaza khác. Ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, có tính chọn lọc, đối với RET kinaza, cao hơn ít nhất 40 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 50 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 60 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 70 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 80 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 90 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 100 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 200 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 300 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 400 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 500 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 600 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 700 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 800 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 900 lần; hoặc tính chọn lọc cao hơn ít nhất 1000 lần, so với

kinaza khác. Theo một số phương án, tính chọn lọc đối với RET kinaza cao hơn so với kinaza khác được xác định trong thử nghiệm tế bào (ví dụ, thử nghiệm tế bào như được đề xuất ở đây).

Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất ở đây có thể có tính chọn lọc đối với RET kinaza cao hơn so với KDR kinaza (ví dụ, VEGFR2). Theo một số phương án, quan sát được tính chọn lọc đối với RET kinaza so với KDR kinaza mà không bị mất hiệu quả của thể đột biến gen gác cổng. Theo một số phương án, tính chọn lọc cao hơn ít nhất 10 lần so với KDR kinaza (ví dụ, tính chọn lọc cao hơn ít nhất 40 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 50 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 60 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 70 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 80 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 90 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 100 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 150 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 200 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 250 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 300 lần; tính chọn lọc cao hơn ít nhất 350 lần; hoặc tính chọn lọc cao hơn ít nhất 400 lần) so với mức độ ức chế KIF5B-RET (nghĩa là các hợp chất có hiệu quả đối với KIF5B-RET tốt hơn so với KDR). Theo một số phương án, tính chọn lọc đối với RET kinaza cao hơn khoảng 30 lần so với KDR kinaza. Theo một số phương án, tính chọn lọc đối với RET kinaza cao hơn ít nhất 100 lần so với KDR kinaza. Theo một số phương án, tính chọn lọc đối với RET kinaza cao hơn ít nhất 150 lần so với KDR kinaza. Theo một số phương án, tính chọn lọc đối với RET kinaza cao hơn ít nhất 400 lần so với KDR kinaza. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết bất kỳ, sự ức chế KDR hữu hiệu được cho là dấu hiệu chung trong số các chất ức chế multikinaza (multikinase inhibitors: MKIs) hướng đích RET và có thể là nguồn độc tính giới hạn liều quan sát được với các hợp chất này.

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

Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất ở đây có khả năng thâm nhập vào não và/hoặc hệ thần kinh trung ương (central nervous system: CNS). Các hợp chất

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

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

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

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

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ “đối tượng”, “cá thể" hoặc “bệnh nhân" được sử dụng thay thế lẫn nhau, để chỉ động vật bất kỳ, bao gồm cả các động vật có vú như chuột nhắt, chuột thường, các động vật gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, trâu-bò, cừu, ngựa, động vật linh trưởng và người. Theo một số phương án, bệnh nhân là người. Theo một số phương án, đối tượng đã có và/hoặc có ít nhất một triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị và/hoặc phòng ngừa. Theo một số phương án, đối tượng đã được xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư có sự rối loạn của

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

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

bao gồm, sinh nhật lần thứ hai mươi hai). Theo một số phương án, bệnh nhân trẻ em ở độ tuổi từ mới sinh đến 28 ngày tuổi, từ 29 ngày tuổi đến ít hơn 1 tuổi, từ 1 tháng tuổi đến ít hơn bốn tháng tuổi, từ 3 tháng tuổi đến ít hơn bảy tháng tuổi, từ 6 tháng tuổi đến ít hơn 1 tuổi, từ 1 tuổi đến ít hơn 2 tuổi, từ 2 tuổi đến ít hơn 3 tuổi, từ 2 tuổi đến ít hơn 7 tuổi, từ 3 tuổi đến ít hơn 5 tuổi, từ 5 tuổi đến ít hơn 10 tuổi, từ 6 tuổi đến ít hơn 13 tuổi, từ 10 tuổi đến ít hơn 15 tuổi, hoặc từ 15 tuổi đến ít hơn 22 tuổi.

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

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

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

Cụm từ "sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này" để chỉ sự đột biến di truyền (ví dụ, gen RET sự chuyển đoạn dẫn đến sự biểu hiện của protein dung hợp, sự khuyết đoạn trong gen RET dẫn đến sự biểu hiện của protein RET bao gồm sự khuyết đoạn của ít nhất một axit amin so với protein RET kiểu dại, sự đột biến trong gen RET dẫn đến sự biểu hiện của protein RET có một hoặc nhiều sự đột biến điểm, hoặc biến thể ghép khác của ARN thông tin của RET để tạo ra protein RET có sự khuyết đoạn của ít

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

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

Thuật ngữ "cơ quan có thẩm quyền" để chỉ cơ quan của một nước có thẩm quyền chấp thuận việc sử dụng chất có hoạt tính dược lý trong y tế của nước đó. Ví dụ, ví dụ không làm giới hạn của cơ quan có thẩm quyền là Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược

phẩm Mỹ (the U.S. Food and Drug Administration: FDA).

Sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET) ở bệnh nhân cần điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó hoặc dược phẩm chứa nó. Ví dụ, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở bệnh nhân cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: a) phát hiện sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này trong mẫu lấy từ bệnh nhân; và b) sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này bao gồm một hoặc nhiều protein dung hợp. Các ví dụ không làm giới hạn của protein dung hợp của gen RET được mô tả trong Bảng 1. Theo một số phương án, protein dung hợp là KIF5B-RET. Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này bao gồm một hoặc nhiều sự đột biến điểm/sự chèn đoạn của protein RET kinaza. Các ví dụ không làm giới hạn của sự đột biến điểm/sự chèn đoạn/sự khuyết đoạn của protein RET kinaza được mô tả trong Bảng 2. Theo một số phương án, sự đột biến điểm/sự chèn đoạn/sự khuyết đoạn của protein RET kinaza được chọn từ nhóm bao gồm M918T, M918V, C634W, V804L, và V804M. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I được chọn từ i) Các ví dụ 1 đến 20; ii) Các ví dụ từ 21 đến 40; iii) Các ví dụ từ 41 đến 49; iv) Các ví dụ từ 50 đến 70; v) Các ví dụ từ 71 đến 89; vi) Các ví dụ từ 90 đến 109; vii) Các ví dụ từ 110 đến 129; viii) Các ví dụ từ 130 đến 149; ix) Các ví dụ từ 150 đến 169; x) Các ví dụ từ 170 đến 189; xi) Các ví dụ từ 190 đến 209; xii) Các ví dụ từ 210 đến 229; xiii) Các ví dụ từ 230 đến 249; xiv) Các ví dụ từ 250 đến 259; xv) Các ví dụ từ 270 đến 289; xvi) Các ví dụ từ 290 đến 309; xvii) Các ví dụ từ 310 đến 329; xviii) Các ví dụ từ 330 đến 349; xix) Các ví dụ từ 350 đến 369; xx) Các ví dụ từ 370 đến 384; xxi) Các ví dụ từ 385 đến 394; xxii) Các ví dụ từ 395 đến 407; xxiii) Các ví dụ từ 408 đến 427; xxiii) Các ví dụ từ 428 đến 447; xxiv) Các ví dụ từ 448 đến 467; hoặc xxvi) Các ví dụ từ 468 đến 488; xxvii) Các ví dụ từ 489 đến 509; xxviii) Các ví dụ từ 510 đến 530; xxvix) Các ví dụ từ 531 đến 551; xxx) Các ví dụ từ 552 đến 572; xxxi) Các ví dụ từ 573 đến 593; xxxii) Các ví dụ từ 594 đến 614; xxxiii) Các ví dụ từ 615

đến 635; xxxiv) Các ví dụ từ 636 đến 686; xxxv) Các ví dụ từ 687 đến 707; xxxvi) Các ví dụ từ 708 đến 728; xxxvii) Các ví dụ từ 729 đến 749; xxxviii) Các ví dụ từ 750 đến 770; xxxix) Các ví dụ từ 771 đến 791; xl) Các ví dụ từ 792 đến 812; xli) Các ví dụ từ 813 đến 819.

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

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

ung thư âm đạo, bệnh ung thư âm hộ, và khối u Wilms.

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

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

Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư

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

Theo một số phương án, bệnh nhân là người.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Đối tác dung hợp	(Các) bệnh ung thư liên quan đến RET- làm ví dụ không giới hạn
ACBD5	Bệnh caxinom tuyến giáp thể nhú
MYH13	Bệnh caxinom tuyến giáp thể tủy [1]
Không đặc trưng	Khối u nguyên bào sợi cơ viêm[6]
PIBF1	Caxinom tế bào phổi tiểu phế quản[9]
KIAA1217 (còn được gọi là SKT)	Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú[10, 13] Bệnh caxinom tuyến phổi[14] NSCLC[14]
MPRIP	NSCLC[11]
HRH4-RET	Bệnh ung thư tuyến giáp và/hoặc caxinom tuyến giáp thể nhú[17]
Ria-RET	Bệnh ung thư tuyến giáp và/hoặc caxinom tuyến giáp thể nhú[17]
RFG8	Bệnh caxinom tuyến giáp thể nhú[18]
FOXP4	Bệnh caxinom tuyến phổi[19]
MYH10	Bệnh u xơ cơ ở trẻ em[20]
HTIF1	Nhiều bệnh khác nhau[22]
TIF1G	Nhiều bệnh khác nhau[22]
H4L	Nhiều bệnh khác nhau[22]
PTC4 (sự sắp xếp lại NCO4/ELE1 mới)	Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú[23]
FRMD4A	NSCLC[24]
SQSTM1	Bệnh caxinom tuyến giáp thể nhú[25]
AFAP1L2	Bệnh caxinom tuyến giáp thể nhú[25]
AFAP1	NSCLC[31]
PPFIBP2	Bệnh caxinom tuyến giáp thể nhú[25]
EML4	Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú[26]
PARD3	NSCLC[27]
UVELD	Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú[29]
RASGEF1A	Bệnh ung thư vú[30]
TEL	*In vitro*[34]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2017.

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

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

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

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

Các đột biến điểm của RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 2
Vị trí axit amin 3
Vị trí axit amin 4
Vị trí axit amin 5
Vị trí axit amin 6
Vị trí axit amin 7
Vị trí axit amin 8
Vị trí axit amin 11
Vị trí axit amin 12
Vị trí axit amin 13
Vị trí axit amin 20
Vị trí axit amin 32 (ví dụ, S32L)
Vị trí axit amin 34 (ví dụ, D34S)
Vị trí axit amin 40 (ví dụ, L40P)

Các đột biến điểm của RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 56 (ví dụ, L56M)[30]
Vị trí axit amin 64 (ví dụ, P64L)
Vị trí axit amin 67 (ví dụ, R67H)
Vị trí axit amin 114 (ví dụ, R114H)
Vị trí axit amin 136 (ví dụ, axit glutamic với codon kết thúc)
Vị trí axit amin 145 (ví dụ, V145G)
Vị trí axit amin 180 (ví dụ, arginin với codon kết thúc)
Vị trí axit amin 200
Vị trí axit amin 292 (ví dụ, V292M)
Vị trí axit amin 294
Vị trí axit amin 321 (ví dụ, G321R)
Vị trí axit amin 330 (ví dụ, R330Q)
Vị trí axit amin 338 (ví dụ, T338I)
Vị trí axit amin 360 (ví dụ, R360W)
Vị trí axit amin 373 (ví dụ, alanin với sự xê dịch khung)
Vị trí axit amin 393 (ví dụ, F393L)
Vị trí axit amin 423 (ví dụ, G423R)[27]
Vị trí axit amin 432
Vị trí axit amin 446 (ví dụ, G446R)[28]
Δ Các gốc axit amin 505-506 (sự khuyết đoạn 6 cặp bazơ trong khung dòng mầm trong Exon 7)[3]
Vị trí axit amin 510 (ví dụ, A510V)
Vị trí axit amin 511 (ví dụ, E511K)
Vị trí axit amin 513 (ví dụ, G513D)[7*]
Vị trí axit amin 515 (ví dụ, C515S, C515W[4])
Vị trí axit amin 525 (ví dụ, R525W)[7*]
Vị trí axit amin 531 (ví dụ, C531R, hoặc sự nhân đôi 9 cặp bazơ[2])
Vị trí axit amin 532 (ví dụ, sự nhân đôi)[2]
Vị trí axit amin 533 (ví dụ, G533C, G533S)
Vị trí axit amin 550 (ví dụ, G550E)

Các đột biến điểm của RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 591 (ví dụ, V591I)
Vị trí axit amin 593 (ví dụ, G593E)
Vị trí axit amin 595 (ví dụ, E595D và E595A)[18]
Vị trí axit amin 600 (ví dụ, R600Q)
Vị trí axit amin 602 (ví dụ, I602V)[6]
Vị trí axit amin 603 (ví dụ, K603Q, K603E[2])
Vị trí axit amin 606 (ví dụ, Y606C)
Vị trí axit amin 609 (ví dụ, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C690C[32])
Vị trí axit amin 611 (ví dụ, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W)
Vị trí axit amin 616 (ví dụ, E616Q)[23]
Vị trí axit amin 618 (ví dụ, C618S, C618Y, C618R, C618Y, C618G, C618F, C618W)
Vị trí axit amin 619 (ví dụ, F619F)
Vị trí axit amin 620 (ví dụ, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F)
Vị trí axit amin 623 (ví dụ, E623K)
Vị trí axit amin 624 (ví dụ, D624N)
Vị trí axit amin 630 (ví dụ, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W)
Vị trí axit amin 631 (ví dụ, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E,)
Vị trí axit amin 632 (ví dụ, E632K, E632G[5, 11])
Δ Các gốc axit amin 632-633 (sự khuyết đoạn 6 cặp bazơ trong khung dòng mầm trong Exon 11)[9]
Vị trí axit amin 633 (ví dụ, sự nhân đôi 9 cặp bazơ[2])
Vị trí axit amin 634 (ví dụ, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, hoặc C634T, hoặc sự chèn đoạn ELCR[2], hoặc sự nhân đôi 12 cặp bazơ[2]) (ví dụ, gây ra MTC)
Vị trí axit amin 635 (ví dụ, R635G)
Vị trí axit amin 636 (ví dụ, T636P[2], T636M[4])
Vị trí axit amin 640 (ví dụ, A640G)

Các đột biến điểm của RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 641 (ví dụ, A641S, A641T[8])
Vị trí axit amin 648 (ví dụ, V648I)
Vị trí axit amin 649 (ví dụ, S649L)[28]
Vị trí axit amin 664 (ví dụ, A664D)
Vị trí axit amin 665 (ví dụ, H665Q)
Vị trí axit amin 666 (ví dụ, K666E, K666M, K666N, K666R)
Vị trí axit amin 675 (T675T, sự thay đổi nucleotit câm)[18]
Vị trí axit amin 686 (ví dụ, S686N)
Vị trí axit amin 689 (ví dụ, S689T)[18]
Vị trí axit amin 691 (ví dụ, G691S)
Vị trí axit amin 694 (ví dụ, R694Q)
Vị trí axit amin 700 (ví dụ, M700L)
Vị trí axit amin 706 (ví dụ, V706M, V706A)
Vị trí axit amin 713 biến thể ghép (ví dụ, E713K)[6]
Vị trí axit amin 732 (ví dụ, E732K)[20]
Vị trí axit amin 736 (ví dụ, G736R)[6]
Vị trí axit amin 748 (ví dụ, G748C)
Vị trí axit amin 750 (ví dụ, A750P)
Vị trí axit amin 765 (ví dụ, S765P)
Vị trí axit amin 766 (ví dụ, P766S, P766M[6])
Vị trí axit amin 768 (ví dụ, E768Q, E768D)
Vị trí axit amin 769 (ví dụ, L769L)
Vị trí axit amin 770 (ví dụ, R770Q)
Vị trí axit amin 771 (ví dụ, D771N)
Vị trí axit amin 777 (ví dụ, N777S)
Vị trí axit amin 778 (ví dụ, V778I)
Vị trí axit amin 781 (ví dụ, Q781R)
Vị trí axit amin 788 (ví dụ, I788I[32])
Vị trí axit amin 790 (ví dụ, L790F)
Vị trí axit amin 791 (ví dụ, Y791F, Y791N[24])

Các đột biến điểm của RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 802
Vị trí axit amin 804 (ví dụ, V804L[15, 16], V804M[15, 16], V804E[12]) (ví dụ, gây ra MTC)
Vị trí axit amin 805 (ví dụ, E805K)
Vị trí axit amin 804/805 (ví dụ, V804M/E805K)[17]
Vị trí axit amin 806 (ví dụ, Y806F, Y806S[12], Y806G, Y806C[2, 12, 14], Y806E[14], Y806H[12], Y806N[12], Y806Y[32])
Vị trí axit amin 810 (ví dụ, G810R[12], G810S[12], G810A[13])
Vị trí axit amin 818 (ví dụ, E818K)
Vị trí axit amin 819 (ví dụ, S819I)
Vị trí axit amin 823 (ví dụ, G823E)
Vị trí axit amin 826 (ví dụ, Y826M, Y826S)[10]
Vị trí axit amin 833 (ví dụ, R833C)
Vị trí axit amin 836 (ví dụ, S836S)[19]
Vị trí axit amin 841 (ví dụ, P841L, P841P)
Vị trí axit amin 843 (ví dụ, E843D)
Vị trí axit amin 844 (ví dụ, R844W, R844Q, R844L)
Vị trí axit amin 848 (ví dụ, M848T)
Vị trí axit amin 852 (ví dụ, I852M)
Vị trí axit amin 865 (ví dụ, L865V)[12]
Vị trí axit amin 870 (ví dụ, L870F)[12]
Vị trí axit amin 873 (ví dụ, R873W)
Vị trí axit amin 876 (ví dụ, A876V)
Vị trí axit amin 881 (ví dụ, L881V)
Vị trí axit amin 882
Vị trí axit amin 883 (ví dụ, A883F, A883S, A883T)
Vị trí axit amin 884 (ví dụ, E884K)
Vị trí axit amin 886 (ví dụ, R886W)
Vị trí axit amin 891 (ví dụ, S891A, S891S[32])
Vị trí axit amin 897 (ví dụ, R897Q)
Vị trí axit amin 898 (ví dụ, D898V)

Các đột biến điểm của RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 900 (ví dụ, Y900F)[22]
Vị trí axit amin 901 (ví dụ, E901K)
Vị trí axit amin 904 (ví dụ, S904F, S904S, S904C[2])
Vị trí axit amin 905 (ví dụ, Y905F)[22]
Vị trí axit amin 907 (ví dụ, K907E, K907M)
Vị trí axit amin 908 (ví dụ, R908K)
Vị trí axit amin 911 (ví dụ, G911D)
Vị trí axit amin 912 (ví dụ, R912P, R912Q)
Vị trí axit amin 918 (ví dụ, M918T[2], M918V, M918L[6]) (ví dụ, gây ra MTC)
Vị trí axit amin 919 (ví dụ, A919V)
Vị trí axit amin 921 (ví dụ, E921K)
Vị trí axit amin 922 (ví dụ, S922P, S922Y)
Vị trí axit amin 930 (ví dụ, T930M)
Vị trí axit amin 961 (ví dụ, F961L)
Vị trí axit amin 972 (ví dụ, R972G)
Vị trí axit amin 981 (ví dụ, Y981F)[22]
Vị trí axit amin 982 (ví dụ, R982C)
Vị trí axit amin 1009 (ví dụ, M1009V)
Vị trí axit amin 1015 (ví dụ, Y1015F)[22]
Vị trí axit amin 1017 (ví dụ, D1017N)
Vị trí axit amin 1041 (ví dụ, V1041G)
Vị trí axit amin 1064 (ví dụ, M1064T)
Vị trí axit amin 1096 (ví dụ, Y1096F)[21]
RET+3[1]
(Sự khuyết đoạn trong khung trong Exon 6 và 11)[25]
(Sự khuyết đoạn 3 bp trong khung trong Exon 15)[26]
Vị trí nucleotit 2136+2 (ví dụ, 2136+2T>G)[29]
(del632-636 ins6)[31]
Vị trí axit amin 791 và 852 (ví dụ, Y791F + I852M)[31]
Vị trí axit amin 634 và 852 (ví dụ, C634R + I852M)[31]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[24] De Almeida et al., *Endocrine Reviews*, 2016, Vol. 37, No. 2, Supp. Supplement 1. Abstract Number: SUN-068; 98th Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society, ENDO 2016. Boston, MA, US. 01 Apr 2016-04 Apr 2016.

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

Copenhagen, Denmark. 07 Oct 2016-11 Oct 2016.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sự đột biến điểm RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 20
Vị trí axit amin 32 (ví dụ, S32L)
Vị trí axit amin 34 (ví dụ, D34S)
Vị trí axit amin 40 (ví dụ, L40P)
Vị trí axit amin 64 (ví dụ, P64L)

Sự đột biến điểm RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 67 (ví dụ, R67H)
Vị trí axit amin 114 (ví dụ, R114H)
Vị trí axit amin 145 (ví dụ, V145G)
Vị trí axit amin 200
Vị trí axit amin 292 (ví dụ, V292M)
Vị trí axit amin 294
Vị trí axit amin 321 (ví dụ, G321R)
Vị trí axit amin 330 (ví dụ, R330Q)
Vị trí axit amin 338 (ví dụ, T338I)
Vị trí axit amin 360 (ví dụ, R360W)
Vị trí axit amin 393 (ví dụ, F393L)
Vị trí axit amin 432
Δ Các gốc axit amin 505-506 (sự khuyết đoạn 6 cặp bazơ trong khung dòng mầm trong Exon 7)
Vị trí axit amin 510 (ví dụ, A510V)
Vị trí axit amin 511 (ví dụ, E511K)
Vị trí axit amin 513 (ví dụ, G513D)
Vị trí axit amin 515 (ví dụ, C515S, C515W[4])
Vị trí axit amin 525 (ví dụ, R525W)
Vị trí axit amin 531 (ví dụ, C531R, hoặc sự nhân đôi 9 cặp bazơ)
Vị trí axit amin 532 (ví dụ, sự nhân đôi)
Vị trí axit amin 533 (ví dụ, G533C, G533S)
Vị trí axit amin 550 (ví dụ, G550E)
Vị trí axit amin 591 (ví dụ, V591I)
Vị trí axit amin 593 (ví dụ, G593E)
Vị trí axit amin 595 (ví dụ, E595D và E595A)
Vị trí axit amin 600 (ví dụ, R600Q)
Vị trí axit amin 602 (ví dụ, I602V)
Vị trí axit amin 603 (ví dụ, K603Q, K603E)
Vị trí axit amin 606 (ví dụ, Y606C)

Sự đột biến điểm RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 609 (ví dụ, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W)
Vị trí axit amin 611 (ví dụ, C611R, C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W)
Vị trí axit amin 616 (ví dụ, E616Q)
Vị trí axit amin 618 (ví dụ, C618S, C618Y, C618R, C618G, C618F, C618W)
Vị trí axit amin 620 (ví dụ, C620S, C620W, C620R, C620G, C620L, C620Y, C620F)
Vị trí axit amin 623 (ví dụ, E623K)
Vị trí axit amin 624 (ví dụ, D624N)
Vị trí axit amin 630 (ví dụ, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W)
Vị trí axit amin 631 (ví dụ, D631N, D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E,)
Vị trí axit amin 632 (ví dụ, E632K, E632G)
Δ Các gốc axit amin 632-633 (sự khuyết đoạn 6 cặp bazơ trong khung dòng mầm trong Exon 11)
Vị trí axit amin 633 (ví dụ, sự nhân đôi 9 cặp bazơ)
Vị trí axit amin 634 (ví dụ, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A, hoặc C634T, hoặc sự chèn đoạn ELCR, hoặc sự nhân đôi 12 cặp bazơ) (ví dụ, gây ra MTC)
Vị trí axit amin 635 (ví dụ, R635G)
Vị trí axit amin 636 (ví dụ, T636P, T636M)
Vị trí axit amin 640 (ví dụ, A640G)
Vị trí axit amin 641 (ví dụ, A641S, A641T)
Vị trí axit amin 648 (ví dụ, V648I)
Vị trí axit amin 649 (ví dụ, S649L)
Vị trí axit amin 664 (ví dụ, A664D)
Vị trí axit amin 665 (ví dụ, H665Q)
Vị trí axit amin 666 (ví dụ, K666E, K666M, K666N, K666R)
Vị trí axit amin 686 (ví dụ, S686N)
Vị trí axit amin 689 (ví dụ, S689T)
Vị trí axit amin 691 (ví dụ, G691S)
Vị trí axit amin 694 (ví dụ, R694Q)

Sự đột biến điểm RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 700 (ví dụ, M700L)
Vị trí axit amin 706 (ví dụ, V706M, V706A)
Vị trí axit amin 713 biến thể ghép (ví dụ, E713K)
Vị trí axit amin 732 (ví dụ, E732K)
Vị trí axit amin 736 (ví dụ, G736R)
Vị trí axit amin 748 (ví dụ, G748C)
Vị trí axit amin 750 (ví dụ, A750P)
Vị trí axit amin 765 (ví dụ, S765P)
Vị trí axit amin 766 (ví dụ, P766S, P766M)
Vị trí axit amin 768 (ví dụ, E768Q, E768D)
Vị trí axit amin 769 (ví dụ, L769L)
Vị trí axit amin 770 (ví dụ, R770Q)
Vị trí axit amin 771 (ví dụ, D771N)
Vị trí axit amin 777 (ví dụ, N777S)
Vị trí axit amin 778 (ví dụ, V778I)
Vị trí axit amin 781 (ví dụ, Q781R)
Vị trí axit amin 790 (ví dụ, L790F)
Vị trí axit amin 791 (ví dụ, Y791F, Y791N)
Vị trí axit amin 802
Vị trí axit amin 804 (ví dụ, V804L, V804M, V804E) (ví dụ, gây ra MTC)
Vị trí axit amin 805 (ví dụ, E805K)
Vị trí axit amin 804/805 (ví dụ, V804M/E805K)
Vị trí axit amin 806 (ví dụ, Y806F, Y806S, Y806G, Y806C, Y806E, Y806H, Y806N)
Vị trí axit amin 810 (ví dụ, G810R, G810S, G810A)
Vị trí axit amin 818 (ví dụ, E818K)
Vị trí axit amin 819 (ví dụ, S819I)
Vị trí axit amin 823 (ví dụ, G823E)
Vị trí axit amin 826 (ví dụ, Y826M, Y826S)
Vị trí axit amin 833 (ví dụ, R833C)

Sự đột biến điểm RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 836 (ví dụ, S836S)
Vị trí axit amin 841 (ví dụ, P841L, P841P)
Vị trí axit amin 843 (ví dụ, E843D)
Vị trí axit amin 844 (ví dụ, R844W, R844Q, R844L)
Vị trí axit amin 848 (ví dụ, M848T)
Vị trí axit amin 852 (ví dụ, I852M)
Vị trí axit amin 865 (ví dụ, L865V)
Vị trí axit amin 870 (ví dụ, L870F)
Vị trí axit amin 873 (ví dụ, R873W)
Vị trí axit amin 876 (ví dụ, A876V)
Vị trí axit amin 881 (ví dụ, L881V)
Vị trí axit amin 882
Vị trí axit amin 883 (ví dụ, A883F, A883S, A883T)
Vị trí axit amin 884 (ví dụ, E884K)
Vị trí axit amin 886 (ví dụ, R886W)
Vị trí axit amin 891 (ví dụ, S891A)
Vị trí axit amin 897 (ví dụ, R897Q)
Vị trí axit amin 898 (ví dụ, D898V)
Vị trí axit amin 900 (ví dụ, Y900F)
Vị trí axit amin 901 (ví dụ, E901K)
Vị trí axit amin 904 (ví dụ, S904F, S904S, S904C)
Vị trí axit amin 907 (ví dụ, K907E, K907M)
Vị trí axit amin 908 (ví dụ, R908K)
Vị trí axit amin 911 (ví dụ, G911D)
Vị trí axit amin 912 (ví dụ, R912P, R912Q)
Vị trí axit amin 918 (ví dụ, M918T, M918V, M918L) (ví dụ, gây ra MTC)
Vị trí axit amin 919 (ví dụ, A919V)
Vị trí axit amin 921 (ví dụ, E921K)
Vị trí axit amin 922 (ví dụ, S922P, S922Y)
Vị trí axit amin 930 (ví dụ, T930M)

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

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

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

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ "chất ức chế RET kinaza thứ nhất" hoặc "chất ức chế RET thứ nhất" là chất ức chế RET kinaza như được xác định ở đây, nhưng không bao gồm hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó

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

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

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

RET kinaza không có sự đột biến này với sự có mặt của cùng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó.

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

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

MAKATSGAAG LRLLLLLLLP LLGKVALGLY FSRDAYWEKL YVDQAAGTPL
LYVHALRDAP EEVPSFRLGQ HLYGTYRTRL HENNWICIQE DTGLLYLNRS
LDHSSWEKLS VRNRGFPLLT VYLKVFLSPT SLREGECQWP GCARVYFSFF
NTSFPACSSL KPRELCFPET RPSFRIRENR PPGTFHQFRL LPVQFLCPNI
SVAYRLLEGE GLPFRCAPDS LEVSTRWALD REQREKYELV AVCTVHAGAR
EEVVMVPFPV TVYDEDDSAP TFPAGVDTAS AVVEFKRKED TVVATLRVFD
ADVVPASGEL VRRYTSTLLP GDTWAQQTFR VEHWPNETSV QANGSFVRAT
VHDYRLVLNR NLSISENRTM QLAVLVNDSD FQGPGAGVLL LHFNVSVLPV
SLHLPSTYSL SVSRRARRFA QIGKVCVENC QAFSGINVQY KLHSSGANCS
TLGVVTSAED TSGILFVNDT KALRRPKCAE LHYMVVATDQ QTSRQAQAQL
LVTVEGSYVA EEAGCPLSCA VSKRRLECEE CGGLGSPTGR CEWRQGDGKG
ITRNFSTCSP STKTCPDGHC DVVETQDINI CPQDCLRGSI VGGHEPGEPR
GIKAGYGTCN CFPEEEKCFC EPEDIQDPLC DELCRTVIAA AVLFSFIVSV
LLSAFCIHCY HKFAHKPPIS SAEMTFRRPA QAFPVSYSSS GARRPSLDSM

ENQVSVDAFK ILEDPKWEFP RKNLVLGKTL GEGEFGKVVK ATAFHLKGRA
GYTTVAVKML KENASPSELR DLLSEFNVLK QVNHPHVIKL YGACSQDGPL
LLIVEYAKYG SLRGFLRESR KVGPGYLGSG GSRNSSSLDH PDERALTMGD
LISFAWQISQ GMQYLAEMKL VHRDLAARNI LVAEGRKMKI SDFGLSRDVY
EEDSYVKRSQ GRIPVKWMAI ESLFDHIYTT QSDVWSFGVL LWEIVTLGGN
PYPGIPPERL FNLLKTGHRM ERPDNCSEEM YRLMLQCWKQ EPDKRPVFAD
ISKDLEKMMV KRRDYLDLAA STPSDSLIYD DGLSEEETPL VDCNNAPLPR
ALPSTWIENK LYGMSDPNWP GESPVPLTRA DGTNTGFPRY PNDSVYANWM
LSPSAAKLMD TFDS

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

Theo một số phương án, các hợp chất có công thức I hoặc các muối dược dụng và solvat của chúng hữu ích để điều trị bệnh ung thư là bệnh đã được xác định là có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET (dẫn đến làm tăng tính kháng với chất ức chế RET thứ nhất hoặc thứ hai, ví dụ, sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E). Các ví dụ không làm giới hạn của sự đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4.

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

Các đột biến kháng lại RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 732 (ví dụ, E732K)[7]
Vị trí axit amin 788 (ví dụ, I788N)[8]
Vị trí axit amin 804 (ví dụ, V804M[1, 2], V804L[1, 2], V804E[6])
Vị trí axit amin 804/805 (ví dụ, V804M/E805K)[3]

Các đột biến kháng lại RET làm ví dụ
Vị trí axit amin 806 (ví dụ, Y806C[4, 6], Y806E[4], Y806S[6], Y806H[6], Y806N[6])
Vị trí axit amin 810 (ví dụ, G810A[5], G810R[6], G810S[6])
Vị trí axit amin 865 (ví dụ, L865V[6])
Vị trí axit amin 870 (ví dụ, L870F[6])

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vị trí và axit amin RET	Sự đột biến làm ví dụ	Nguyên nhân chính của sự kháng lại theo cơ chế
L730	P	Ảnh hưởng của sự án ngữ không gian và/hoặc cấu dạng hoạt hóa
G731	V	Ảnh hưởng của sự án ngữ không gian và/hoặc cấu dạng hoạt hóa
E732	K	Ảnh hưởng của sự án ngữ không gian và/hoặc cấu dạng hoạt hóa
G733	V	Ảnh hưởng của sự án ngữ không gian và/hoặc cấu dạng hoạt hóa
E734	K	Ảnh hưởng của sự án ngữ không gian và/hoặc cấu dạng hoạt hóa
L760	M	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa

K761	E	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa
E762	K	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa
N763	D	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa
A764	V	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa
S765	N	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa
P766	A	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa
S767	C	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa
E768	K	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa
L779	M	Ảnh hưởng của sự án ngữ không gian và/hoặc cấu dạng hoạt hóa
I788	M	Ảnh hưởng của sự án ngữ không gian và/hoặc cấu dạng hoạt hóa
M868	R	Ảnh hưởng của sự án ngữ không gian và/hoặc cấu dạng hoạt hóa
K869	E	Ảnh hưởng của sự án ngữ không gian và/hoặc cấu dạng hoạt hóa
L870	Q	Ảnh hưởng của sự án ngữ không gian và/hoặc cấu dạng hoạt hóa
V871	M	Ảnh hưởng của sự án ngữ không gian và/hoặc cấu dạng hoạt hóa
H872	R	Ảnh hưởng của sự án ngữ không gian và/hoặc cấu dạng hoạt hóa
R873	P	Ảnh hưởng của sự án ngữ không gian và/hoặc cấu dạng hoạt hóa
D874	Y	Ảnh hưởng của sự án ngữ không gian và/hoặc cấu dạng hoạt hóa
L881	R	Ảnh hưởng của sự án ngữ không gian và/hoặc cấu dạng hoạt hóa
L895	M	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa
S896	N	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa
R897	C	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa

D898	Y	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa
V899	G	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa
Y900	D	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa
E901	K	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa
E902	K	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa
D903	Y	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa
S904	C	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa
Y905	D	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa
V906	M	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa
K907	E	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa
R908	P	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa
S909	C	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa
Q910	R	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa
G911	C	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa
R912	P	Ảnh hưởng của cấu dạng hoạt hóa

Vai trò gây ung thư của RET được mô tả trước tiên trong caxinom tuyến giáp thể nhú (papillary thyroid carcinoma: PTC) (Grieco et al., *Cell*, 1990, 60, 557-63), do các tế bào nang tuyến giáp và là bệnh ác tính tuyến giáp phổ biến nhất. Khoảng từ 20 đến 30% số ca bệnh PTC có sự sắp xếp lại nhiễm sắc thể soma (sự chuyển đoạn hoặc đảo đoạn) liên kết gen khởi đầu và các vị trí ở đầu 5' của các gen không liên quan, được biểu hiện cơ bản với vùng RET tyrosin kinaza (Greco et al., Q. *J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2009, 53, 440-54), do đó định hướng sự biểu hiện lệch vị trí của nó trong các tế bào tuyến giáp. Cho đến nay, nhiều loại đối tác dung hợp đã được xác định, tất cả các loại này đều tạo ra vùng tương tác protein/protein để kích thích sự dime hóa RET phụ thuộc phối tử và hoạt tính kinaza cơ bản (ví dụ, xem Bảng 1). Vai trò của sự sắp xếp lại RET-PTC trong sinh bệnh học của PTC đã được khẳng định ở chuột chuyển gen (Santoro et al., *Oncogene*, 1996, 12, 1821-6). Gần đây, sự đảo đoạn quanh tâm 10,6Mb trong nhiễm sắc thể 10, mà trong đó bản đồ gen RET, đã được xác định ở khoảng 2% bệnh nhân mắc bệnh caxinom tuyến phổi, tạo ra các biến thể khác nhau của gen thể khảm KIF5B-RET (Ju et al., *Genome Res.*, 2012, 22, 436-45; Kohno et al., 2012, *Nature Med.*, 18, 375-7; Takeuchi et al., *Nature Med.*, 2012, 18, 378-81; Lipson et al., 2012, *Nature Med.*, 18, 382-4). Các sản

phẩm phiên mã dung hợp được biểu hiện ở mức cao và tất cả các protein thể khảm tạo thành đều chứa phần ở đầu tận cùng N của vùng vòng xoắn được cuộn xoắn của KIF5B, làm trung gian cho sự homodime hóa, và toàn bộ vùng RET kinaza. Không bệnh nhân nào trong số các bệnh nhân dương tính với RET có sự biến đổi gây ung thư khác đã biết (như EGFR hoặc sự đột biến K-Ras, sự chuyển đoạn ALK), điều này chứng minh khả năng là sự dung hợp KIF5B-RET có thể là sự đột biến định hướng của caxinom tuyến phổi. Khả năng gây ung thư của KIF5B-RET đã được khẳng định bằng cách chuyển nhiễm gen dung hợp thành dòng tế bào nuôi cấy: tương tự với kết quả quan sát được với protein dung hợp RET-PTC, KIF5B-RET được phosphoryl hóa chủ yếu và gây ra sự biến nạp NIH-3T3 và sự phát triển độc lập với IL-3 của các tế bào BA-F3. Tuy nhiên, các protein dung hợp RET khác đã được xác định ở các bệnh nhân mắc bệnh caxinom tuyến phổi, như các protein dung hợp CCDC6-RET, đã được phát hiện là đóng vai trò quan trọng trong sự tăng sinh của dòng tế bào caxinom tuyến phổi ở người LC-2/ad (*Journal of Thoracic Oncology*, 2012, 7(12):1872-1876). Các chất ức chế RET đã được chứng minh là hữu ích trong việc điều trị bệnh ung thư phổi liên quan đến sự sắp xếp lại RET (Drilon, A.E. et al. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 8007)). Các protein dung hợp RET cũng đã được xác định ở các bệnh nhân mắc bệnh ung thư kết-trực tràng (Song Eun-Kee, et al. *International Journal of Cancer*, 2015, 136: 1967-1975).

Bên cạnh sự sắp xếp lại của trình tự RET, đột biến điểm làm tăng chức năng của gen gây ung thư nguyên thủy cũng định hướng các sự kiện gây ung thư, như được thể hiện trong bệnh caxinom tuyến giáp thể tủy (medullary thyroid carcinoma: MTC), do đó các tế bào sản sinh ra calcitonin quang nang (de Groot, et al., *Endocrine Rev.*, 2006, 27, 535-60; Wells and Santoro, *Clin. Cancer Res.*, 2009, 15, 7119-7122). Khoảng 25% số ca bệnh MTC có liên quan với u đa tuyến nội tiết typ 2 (multiple endocrine neoplasia type 2: MEN2), nhóm hội chứng bệnh ung thư có tính di truyền ảnh hưởng đến các cơ quan thần kinh-nội tiết do sự đột biến điểm của RET hoạt hóa dòng mầm gây ra. Trong các kiểu phụ của MEN2 (MEN2A, MEN2B và MTC/FMTC có tính gia đình), sự đột biến gen RET có sự tương quan kiểu hình-kiểu gen chặt chẽ xác định mức độ xâm lấn của bệnh MTC khác nhau và sự biểu hiện lâm sàng của bệnh. Trong sự đột biến của hội chứng MEN2A liên quan đến một trong sáu gốc xystein (chủ yếu là C634) nằm ở vùng ngoại bào giàu xystein, dẫn đến sự homodime hóa phụ thuộc phối tử và sự hoạt hóa RET cơ bản. Các bệnh nhân phát triển bệnh MTC ở độ tuổi còn trẻ (khởi phát ở độ tuổi từ 5 đến

25 tuổi) và cũng có thể phát triển u tế bào ưa crom (50%) và chứng tăng năng tuyến cận giáp. MEN2B chủ yếu là do sự đột biến M918T gây ra, sự đột biến này nằm ở vùng kinaza. Sự đột biến này chủ yếu hoạt hóa RET ở trạng thái monome của nó và làm thay đổi sự nhận biết cơ chất bởi kinaza. Hội chứng MEN2B được đặc trưng bởi sự khởi phát sớm (< 1 năm) và dạng có tính xâm lấn cao của MTC, u tế bào ưa crom (50% số bệnh nhân) và u hạch thần kinh. Ở bệnh FMTC, sự biểu hiện bệnh duy nhất là MTC, thường xuất hiện ở tuổi trưởng thành. Nhiều đột biến khác nhau đã được phát hiện, bao gồm toàn bộ gen RET. 75% số ca bệnh MTC còn lại là bệnh đơn phát và khoảng 50% trong số đó có sự đột biến soma RET: sự đột biến thường gặp nhất là M918T, như trong bệnh MEN2B, có liên quan với kiểu hình có mức độ xâm lấn cao nhất. Các đột biến điểm soma của RET cũng đã được mô tả trong các khối u khác như bệnh ung thư kết-trực tràng (Wood et al., *Science*, 2007, 318, 1108-13) và caxinom phổi tế bào nhỏ (*Jpn. J. Cancer Res.*, 1995, 86, 1127-30).

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

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

Việc xác định sự sắp xếp lại RET đã được thông báo trong tập hợp con của mô hình PDX (mô ghép khác loài có nguồn gốc từ bệnh nhân) được thiết lập từ bệnh ung thư kết-trực tràng. Mặc dù tần suất của các sự kiện này ở bệnh nhân ung thư kết-trực tràng vẫn cần được xác định, các số liệu này gợi ý vai trò của RET làm đích trong chỉ định này (Gozgit et al., AACR Annual Meeting 2014). Các nghiên cứu đã chứng minh rằng gen khởi đầu RET được metyl hóa thường xuyên trong bệnh ung thư kết-trực tràng, và sự đột

biến sai nghĩa dị hợp tử, được dự đoán là làm giảm mức độ biểu hiện của RET, đã được xác định trong 5-10% số ca bệnh, điều này gợi ý rằng RET có thể có một số đặc điểm của gen ức chế khối u trong bệnh ung thư ruột kết đơn phát (Luo, Y., et al., *Oncogene*, 2013, 32, 2037-2047; Sjoblom, T., et al., *Science*, 2006, 268-274; Cancer Genome Atlas Network, *Nature*, 2012, 487, 330 - 337).

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

Ở các khối u của dòng tế bào tạo máu, RET được biểu hiện ở bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (acute myeloid leukemia: AML) có sự biệt hóa của tế bào đơn nhân to, cũng như ở bệnh CMML (Gattei, V. et al., *Blood*, 1997, 89, 2925-2937; Gattei, V., et al., *Ann. Hematol*, 1998, 77, 207-210; Camos, M., *Cancer Res.* 2006, 66, 6947-6954). Các nghiên cứu gần đây đã xác định sự sắp xếp lại nhiễm sắc thể hiếm gặp liên quan đến RET ở các bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu đơn nhân dòng tủy bào mạn tính (chronic myelomonocytic leukemia: CMML). CMML thường có liên quan với sự sắp xếp lại của một vài tyrosin kinaza, điều này dẫn đến sự biểu hiện của các protein gây ung thư của phần bào tan thể khảm gây ra sự hoạt hóa con đường RAS (Kohlmann, A., et al., *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 2858-2865). Trong trường hợp RET, sự dung hợp gen liên kết RET với BCR (BCR-RET) hoặc với đối tác của gen gây ung thư của thụ thể yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi 1 (fibroblast growth factor receptor 1 oncogene partner: FGFR1OP-RET) được biến nạp trong các tế bào tiền thân tạo máu giai đoạn sớm và có thể làm thay đổi sự trưởng thành của các tế bào này về phía con đường bạch cầu đơn nhân to, có thể bằng cách khơi mào sự truyền tín hiệu RAS qua trung gian RET (Ballerini, P., et al., *Leukemia,* 2012, 26, 2384-2389).

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

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

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

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

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp để điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) xác định xem bệnh ung thư ở bệnh nhân có là bệnh ung thư liên quan đến RET hay không; và (b) nếu bệnh ung thư được xác định là bệnh ung thư liên quan đến RET, cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó hoặc dược phẩm chứa nó. Một số phương án của các phương pháp này còn bao gồm bước cho đối

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

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

Pyro, phương pháp hóa mô miễn dịch, hoặc phương pháp phân tích phá vỡ FISH. Theo một số phương án, thử nghiệm này là thử nghiệm đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, kit đã được FDA chấp thuận. Các thử nghiệm bổ sung không làm giới hạn có thể được sử dụng trong các phương pháp này được mô tả ở đây. Các thử nghiệm bổ sung là cũng đã biết trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET.

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

hoặc phương pháp phân tích phá vỡ FISH. Theo một số phương án, thử nghiệm này là thử nghiệm đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, kit đã được FDA chấp thuận. Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET.

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

Theo một số phương án của phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ trong số các phương pháp hoặc việc sử dụng được mô tả ở đây, bệnh nhân đã được xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này. Theo một số phương án của phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ trong số các phương pháp hoặc việc sử dụng được mô tả ở đây, bệnh nhân có khối u nghĩa là dương tính với sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này. Theo một số phương án của phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ trong số các phương pháp hoặc việc sử dụng được mô tả ở đây, bệnh nhân có thể là bệnh nhân có (các) khối u dương tính với sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này. Theo một số phương án của phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ trong số các phương pháp hoặc việc sử dụng được mô tả ở đây, bệnh nhân có thể là

bệnh nhân có các khối u có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này. Theo một số phương án của phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ trong số các phương pháp hoặc việc sử dụng được mô tả ở đây, bệnh nhân bị nghi ngờ là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET (ví dụ, bệnh ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET). Theo một số phương án, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở bệnh nhân cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: a) phát hiện sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này trong mẫu lấy từ bệnh nhân; và b) sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này bao gồm một hoặc nhiều protein dung hợp. Các ví dụ không làm giới hạn của protein dung hợp của gen RET được mô tả trong Bảng 1. Theo một số phương án, protein dung hợp là KIF5B-RET. Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này bao gồm một hoặc nhiều sự đột biến điểm/sự chèn đoạn/sự khuyết đoạn của protein RET kinaza. Các ví dụ không làm giới hạn của sự đột biến điểm/sự chèn đoạn/sự khuyết đoạn của protein RET kinaza được mô tả trong Bảng 2. Theo một số phương án, sự đột biến điểm/sự chèn đoạn/sự khuyết đoạn của protein RET kinaza được chọn từ nhóm bao gồm M918T, M918V, C634W, V804L, và V804M. Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Các ví dụ không làm giới hạn của sự đột biến kháng lại chất ức chế RET được mô tả trong các Bảng 3 và 4. Theo một số phương án, sự đột biến kháng lại chất ức chế RET là V804M. Theo một số phương án, bệnh ung thư có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này được xác định bằng cách sử dụng kit hoặc thử nghiệm đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, đã được FDA chấp thuận. Theo một số phương án, khối u dương tính với sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này là khối u dương tính với một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, khối u có sự

rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này được xác định bằng cách sử dụng kit hoặc thử nghiệm đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, đã được FDA chấp thuận.

Theo một số phương án của phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ trong số các phương pháp hoặc việc sử dụng được mô tả ở đây, bệnh nhân có hồ sơ lâm sàng thể hiện rằng bệnh nhân có khối u có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này (ví dụ, khối u có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET). Theo một số phương án, hồ sơ lâm sàng thể hiện rằng bệnh nhân cần được điều trị bằng một hoặc nhiều hợp chất trong số các hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó hoặc chế phẩm được đề xuất ở đây. Theo một số phương án, bệnh ung thư có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này là bệnh ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, bệnh ung thư có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này được xác định bằng cách sử dụng kit hoặc thử nghiệm đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, đã được FDA chấp thuận. Theo một số phương án, khối u dương tính với sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này là khối u dương tính với một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, khối u có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này được xác định bằng cách sử dụng kit hoặc thử nghiệm đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, đã được FDA chấp thuận.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho bệnh nhân bao gồm bước cho bệnh nhân, có hồ sơ lâm sàng thể hiện rằng bệnh nhân này có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở bệnh nhân có hồ sơ lâm sàng thể hiện rằng bệnh nhân này có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này. Một số phương án của các phương

pháp và việc sử dụng này có thể còn bao gồm: bước tiến hành đối với mẫu thu được từ bệnh nhân để xác định xem bệnh nhân có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này hay không, và ghi lại thông tin trong hồ sơ lâm sàng của bệnh nhân (ví dụ, phương tiện có thể đọc được trên máy tính) rằng bệnh nhân này đã được xác định là có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này. Theo một số phương án, thử nghiệm này là thử nghiệm *in vitro*. Ví dụ, thử nghiệm sử dụng phương pháp giải trình tự thế hệ mới, phương pháp hóa mô miễn dịch, hoặc phương pháp phân tích phá vỡ FISH. Theo một số phương án, thử nghiệm này là kit đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, kit đã được FDA chấp thuận. Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh cho đối tượng. Phương pháp này bao gồm bước tiến hành thử nghiệm đối với mẫu thu được từ đối tượng này để xác định xem đối tượng có sự rối loạn của gen RET, protein RET, hoặc sự biểu hiện hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này hay không. Phương pháp này còn bao gồm bước cho đối tượng đã được xác định là có sự rối loạn của gen RET, protein RET, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, sự rối loạn trong gen RET, protein RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính của các thành phần này là sự chuyển đoạn gen hoặc nhiễm sắc thể dẫn đến sự biểu hiện của protein dung hợp RET (ví dụ, protein bất kỳ trong số các protein dung hợp RET được mô tả ở đây). Theo một số phương án, sự dung hợp RET có thể được chọn từ sự dung hợp KIF5B-RET và sự dung hợp CCDC6-RET. Theo một số phương án, sự rối loạn trong gen RET, protein RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này là một hoặc nhiều sự đột biến điểm trong gen RET (ví dụ, đột biến điểm bất kỳ trong số một hoặc nhiều sự đột biến điểm RET được mô tả ở đây). Một hoặc nhiều sự đột biến điểm trong gen RET có thể dẫn đến, ví dụ, sự dịch mã của protein RET có một hoặc nhiều sự thay thế axit amin sau đây: M918T, M918V, C634W, V804L, và V804M. Theo một số phương án, sự rối loạn trong gen RET, protein RET kinaza, hoặc sự

biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này là một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET (ví dụ, chế phẩm bất kỳ của một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được mô tả ở đây). Một số phương án của các phương pháp này còn bao gồm bước cho đối tượng sử dụng chất trị bệnh ung thư khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai, hợp chất thứ hai có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, hoặc liệu pháp miễn dịch).

Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất ở đây có khả năng thâm nhập vào não và/hoặc hệ thần kinh trung ương (CNS). Các hợp chất này có khả năng vượt qua hàng rào máu não và ức chế RET kinaza ở não và/hoặc các cấu trúc CNS khác. Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất ở đây có khả năng vượt qua hàng rào máu não với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị. Ví dụ, việc điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET như bệnh ung thư não hoặc bệnh ung thư liên quan đến RET) có thể bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng (ví dụ, sử dụng qua đường miệng) hợp chất này. Theo một số phương án này, các hợp chất được đề xuất ở đây hữu ích để điều trị khối u não nguyên phát hoặc khối u não di căn. Ví dụ, các hợp chất có thể được sử dụng trong việc điều trị một hoặc nhiều u thần kinh đệm như u nguyên bào xốp (còn được gọi là u nguyên bào xốp đa dạng), u tế bào hình sao, u tế bào thần kinh đệm ít gai, u tế bào màng ống nội tủy, và u thần kinh đệm hỗn hợp, u màng não, u nguyên tủy bào, u thần kinh đệm, u bao sợi thần kinh (u bao Schwann), và u sọ-hầu (ví dụ, xem các khối u được liệt kê trong tài liệu: Louis, D.N. et al. *Acta Neuropathol* 131(6), 803-820 (June 2016)). Theo một số phương án, khối u não là khối u não nguyên phát. Theo một số phương án, bệnh nhân đã được điều trị trước đó bằng chất trị bệnh ung thư khác, ví dụ, chất ức chế RET khác (ví dụ, hợp chất không là hợp chất có công thức chung I) hoặc chất ức chế multi-kinaza. Theo một số phương án, khối u não là khối u não di căn. Theo một số phương án, bệnh nhân đã được điều trị trước đó bằng chất trị bệnh ung thư khác, ví dụ, chất ức chế RET khác (ví dụ, hợp chất không là hợp chất có công thức chung I) hoặc chất ức chế multi-kinaza.

Sáng chế còn mô tả các phương pháp (ví dụ, các phương pháp *in vitro*) để chọn lọc chế độ điều trị cho bệnh nhân đã xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET. Một số phương án còn bao gồm bước cho bệnh nhân đã xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET sử dụng chế độ điều trị chọn lọc. Ví dụ, chế độ điều trị chọn lọc có thể bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của

hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Một số phương án có thể còn bao gồm bước tiến hành thử nghiệm đối với mẫu thu được từ bệnh nhân để xác định xem bệnh nhân có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này hay không, và xác định và chẩn đoán bệnh nhân đã xác định là có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư liên quan đến RET có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, bệnh nhân đã được xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET thông qua việc sử dụng kit đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, kit đã được FDA chấp thuận, để xác định sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, ở bệnh nhân hoặc mẫu sinh thiết lấy từ bệnh nhân. Theo một số phương án, bệnh ung thư liên quan đến RET là bệnh ung thư được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, thử nghiệm này là thử nghiệm *in vitro*. Ví dụ, thử nghiệm sử dụng phương pháp giải trình tự thế hệ mới, phương pháp hóa mô miễn dịch, hoặc phương pháp phân tích phá vỡ FISH. Theo một số phương án, thử nghiệm này là kit đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, kit đã được FDA chấp thuận.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp chọn lọc chế độ điều trị bệnh nhân, trong đó phương pháp này bao gồm bước tiến hành thử nghiệm đối với mẫu thu được từ bệnh nhân để xác định xem bệnh nhân có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này hay không (ví dụ, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET), và xác định và chẩn đoán bệnh nhân đã xác định là có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET. Một số phương án còn bao gồm sử dụng chế độ điều trị chọn lọc cho bệnh nhân đã xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET. Ví dụ, chế độ điều trị chọn lọc có thể bao gồm việc cho bệnh nhân đã xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, thử nghiệm này là thử nghiệm *in vitro*. Ví dụ, thử nghiệm sử

dụng phương pháp giải trình tự thế hệ mới, phương pháp hóa mô miễn dịch, hoặc phương pháp phân tích phá vỡ FISH. Theo một số phương án, thử nghiệm này là kit đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, kit đã được FDA chấp thuận.

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp chọn lọc bệnh nhân để điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm bước chọn lọc, xác định, hoặc chẩn đoán bệnh nhân mắc bệnh ung thư liên quan đến RET, và chọn lọc bệnh nhân để điều trị bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, bước xác định và chẩn đoán bệnh nhân là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET có thể bao gồm bước tiến hành thử nghiệm đối với mẫu thu được từ bệnh nhân để xác định xem bệnh nhân có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này hay không, và xác định và chẩn đoán bệnh nhân đã xác định là có sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET. Theo một số phương án, phương pháp chọn lọc chế độ điều trị có thể được sử dụng làm một phần của nghiên cứu lâm sàng bao gồm việc sử dụng các chế độ điều trị khác nhau của bệnh ung thư liên quan đến RET. Theo một số phương án, bệnh ung thư liên quan đến RET là bệnh ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, thử nghiệm này là thử nghiệm *in vitro*. Ví dụ, thử nghiệm sử dụng phương pháp giải trình tự thế hệ mới, phương pháp hóa mô miễn dịch, hoặc phương pháp phân tích phá vỡ FISH. Theo một số phương án, thử nghiệm này là kit đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, kit đã được FDA chấp thuận. Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET.

Theo một số phương án của phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ trong số các phương pháp hoặc việc sử dụng được mô tả ở đây, thử nghiệm được sử dụng để xác định xem bệnh nhân có sự rối loạn của gen RET, hoặc RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này hay không, bằng cách sử dụng mẫu lấy từ bệnh nhân có thể bao gồm, ví dụ, phương pháp giải trình tự thế hệ mới, phương pháp hóa mô miễn dịch, kính hiển vi huỳnh quang, phương pháp phân tích phá vỡ FISH, phương pháp thấm tách Southern, phương pháp thấm tách

Western, phương pháp phân tích phân loại tế bào được hoạt hóa huỳnh quang (FACS), phương pháp thấm tách Northern, và phương pháp khuếch đại trên cơ sở phản ứng PCR (ví dụ, phản ứng RT-PCR và phản ứng RT-PCR định lượng trong thời gian thực). Như đã được biết trong lĩnh vực này, các thử nghiệm thường được thực hiện, ví dụ, với ít nhất một đoạn dò axit nucleic được đánh dấu hoặc ít nhất một kháng thể hoặc đoạn gắn kết kháng nguyên của nó được đánh dấu. Các thử nghiệm có thể sử dụng các phương pháp phát hiện khác đã biết trong lĩnh vực này để phát hiện sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này (ví dụ, xem các tài liệu viện dẫn được nêu ở đây). Theo một số phương án, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, mẫu là mẫu sinh học hoặc mẫu sinh thiết (ví dụ, mẫu sinh thiết được gắn trong parafin) lấy từ bệnh nhân. Theo một số phương án, bệnh nhân là bệnh nhân bị nghi ngờ là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET, bệnh nhân có một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh ung thư liên quan đến RET, và/hoặc bệnh nhân có nguy cơ gia tăng về sự phát triển bệnh ung thư liên quan đến RET).

Trong lĩnh vực ung thư học trong y tế, thường tiến hành sử dụng kết hợp các dạng điều trị khác nhau để điều trị cho mỗi bệnh nhân mắc bệnh ung thư. Trong lĩnh vực ung thư học trong y tế, (các) thành phần khác của dạng điều trị hoặc liệu pháp kết hợp này, ngoài các chế phẩm được đề xuất ở đây có thể là, ví dụ, phẫu thuật, liệu pháp xạ trị, và các chất hóa trị liệu, như các chất ức chế kinaza, các chất ức chế sự tải nạp tín hiệu và/hoặc các kháng thể đơn dòng. Do đó, các hợp chất có công thức I cũng có thể hữu ích làm chất bổ trợ cho việc điều trị bệnh ung thư, nghĩa là chúng có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều liệu pháp hoặc chất điều trị bổ sung, ví dụ, chất hóa trị liệu hoạt động theo cơ chế tác dụng giống hoặc khác nhau.

Theo một số phương án của phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở đây, hợp chất có công thức I (hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó) được sử dụng kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của ít nhất một chất điều trị bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều liệu pháp hoặc chất điều trị (ví dụ, chất hóa trị liệu) bổ sung.

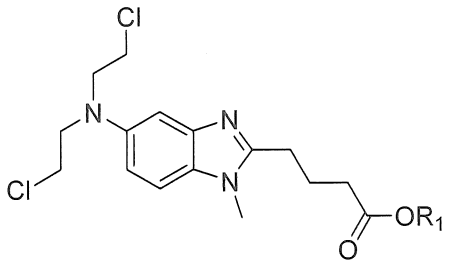
Các ví dụ không làm giới hạn của các chất điều trị bổ sung bao gồm: các chất điều trị hướng đích RET khác (nghĩa là chất ức chế RET kinaza thứ nhất hoặc thứ hai), các

chất điều trị hướng đích thụ thể tyrosin kinaza, chất ức chế con đường tải nạp tín hiệu, chất ức chế sự kiểm soát, chất điều biến con đường gây chết tế bào theo chương trình (ví dụ, obataclax); chất hóa trị liệu gây độc tế bào, các liệu pháp hướng đích là sự tạo mạch, các chất hướng đích là sự miễn dịch, bao gồm cả liệu pháp miễn dịch, và liệu pháp xạ trị.

Theo một số phương án, chất điều trị hướng đích RET khác là chất ức chế multi-kinaza có hoạt tính ức chế RET. Theo một số phương án, chất ức chế là chất điều trị hướng đích RET khác có tính chọn lọc đối với RET kinaza. Các chất ức chế RET kinaza làm ví dụ có thể có hoạt tính ức chế (IC_{50}) đối với RET kinaza nhỏ hơn khoảng 1000nM, nhỏ hơn khoảng 500nM, nhỏ hơn khoảng 200nM, nhỏ hơn khoảng 100nM, nhỏ hơn khoảng 50nM, nhỏ hơn khoảng 25nM, nhỏ hơn khoảng 10nM, hoặc nhỏ hơn khoảng 1nM như được xác định trong thử nghiệm như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, chất ức chế RET kinazas có thể có hoạt tính ức chế (IC_{50}) đối với RET kinaza là nhỏ hơn khoảng 25nM, nhỏ hơn khoảng 10nM, nhỏ hơn khoảng 5nM, hoặc nhỏ hơn khoảng 1nM như được xác định trong thử nghiệm như được đề xuất ở đây.

Các ví dụ không làm giới hạn của các chất điều trị hướng đích RET bao gồm alectinib, apatinib, cabozantinib (XL-184), dovitinib, lenvatinib, motesanib, nintedanib, ponatinib, regorafenib, sitravatinib (MGCD516), sunitinib, sorafenib, vatalanib, vandetanib, AUY-922 (5-(2,4-Dihydroxy-5-isopropyl-phenyl)-N-etyl-4-[4-(morpholinometyl)phenyl]isoxazol-3-carboxamit), BLU6864, BLU-667, DCC-2157, GSK3179106, NVP-AST487 (1-[4-[(4-etylpiperazin-1-yl)metyl]-3-(triflometyl)phenyl]-3-[4-[6-(metylamino)pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]urea), PZ-1, RPI-1 (1,3-dihydro-5,6-dimetoxy-3-[(4-hydroxyphenyl)metylene]-H-indol-2-on), RXDX-105 (1-(3-((6,7-dimetoxyquinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)urea), SPP86 (1-Isopropyl-3-(phenyletynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin), và TG101209 (N-(1,1-dimetyletyl)-3-[[5-metyl-2-[[4-(4-metyl-1-piperazinyl)phenyl]amino]-4-pyrimidinyl]amino]-benzensulfonamit).

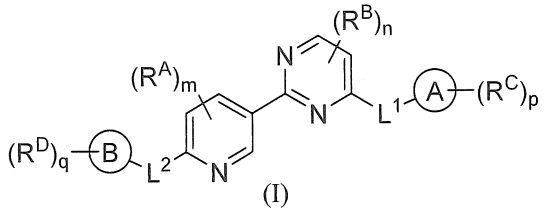
Các ví dụ bổ sung của các chất ức chế RET kinaza khác bao gồm các chất được mô tả trong các Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 9.150.517 và 9.149.464, và Công bố đơn quốc tế số WO 2014075035, tất cả các tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo. Ví dụ, theo một số phương án chất ức chế RET khác là hợp chất có công thức I:



I

trong đó R_1 là C_6-C_{24}alkyl hoặc polyetylen glycol; hoặc dạng muối dược dụng của nó. Theo một số phương án, chất ức chế RET khác là este dodexyl của axit 4-{5-[bis-(cloetyl)-amino]-1-metyl-1H-benzimidazol-2-yl}butyric.

Các ví dụ khác của các chất ức chế RET kinaza khác bao gồm các chất được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2016127074, tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo. Ví dụ, theo một số phương án, chất ức chế RET khác là hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:



(I)

trong đó mỗi vòng A và B độc lập được chọn từ aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxyclyl;

mỗi nhóm L^1 và L^2 độc lập được chọn từ liên kết, -(C1-C6 alkylen)-, -(C2-C6alkenylen)-, -(C2-C6 alkynylen)-, -(C1-C6 haloalkylen)-, -(C1-C6 heteroalkylen)-, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O), -$S(O)_2$-, -$N(R^1)$-, -O-(C1-C6 alkylen)-, -(C1-C6 alkylen)-O-, -$N(R^1)$-C(O)-, -C(O)$N(R^1)$-, -(C1-C6 alkylen)-$N(R^1)$-, -$N(R^1)$-(C1-C6 alkylen)-, -$N(R^1)$-C(O)-(C1-C6 alkylen)-, -(C1-C6 alkylen)-$N(R^1)$-C(O)-, -C(O)-$N(R^1)$-(C1-C6 alkylen)-, -(C1-C6 alkylen)-C(O)-$N(R^1)$-, -$N(R^1)$-$S(O)_2$-, -$S(O)_2$-$N(R^1)$-, -$N(R^1)$-$S(O)_2$-(C1-C6 alkylen)-, và-$S(O)_2$-$N(R^1)$-(C1-C6 alkylen)-; trong đó mỗi nhóm alkylen, alkenylen, alkynylen, haloalkylen, và heteroalkylen độc lập được thế bằng từ 0 đến 5 lần xuất hiện của R';

mỗi nhóm R^A và R^B độc lập được chọn từ C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, halo, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 hydroxyalkyl, C1-C6 heteroalkyl, và -$N(R^1)(R^1)$; trong đó mỗi nhóm alkyl, alkoxy, haloalkyl, hydroxyalkyl, và hydroxyalkyl độc lập được thế bằng từ 0 đến 5 lần xuất hiện của Ra;

mỗi nhóm R^C và R^D độc lập được chọn từ C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, C2-C6 alkynyl, C1-C6 alkoxy, halo, C1-C6 heteroalkyl, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 haloalkoxy,

C1-C6 hydroxyalkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy, aralkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, nitro, xyano, -C(O)R^1, -OC(O)R^1, -C(O)OR^1, -(C1-C6 alkylen)-C(O)R^1, -SR^1,-S(O)$_2R^1$, -S(O)$_2$-N(R^1)(R^1), -(C1-C6 alkylen)-S(O)$_2R^1$, -(C1-C6 alkylen)-S(O)$_2$-N(R^1)(R^1), -N(R^1)(R^1) -C(O)-N(R^1)(R^1)-N(R^1)-C(O)R^1, -N(R^1)-C(O)OR^1, -(C1-C6 alkylen)-N(R^1)-C(O)R^1, -N(R^1)S(O)$_2R^1$, và -P(O)(R^1)(R^1); trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, heteroalkyl, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy, aralkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl độc lập được thế bằng từ 0 đến 5 lần xuất hiện của R^a; hoặc 2 nhóm R^C hoặc 2 nhóm R^D cùng với (các) nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xycloalkyl hoặc heteroxyclyl độc lập được thế bằng từ 0 đến 5 lần xuất hiện của R^a;

mỗi nhóm R^1 độc lập được chọn từ hydro, hydroxyl, halo, thiol, C1-C6 alkyl, C1-C6 thioalkyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 hydroxyalkyl, C1-C6 heteroalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, thioalkyl, alkoxy, haloalkyl, hydroxyalkyl, heteroalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl độc lập được thế bằng từ 0 đến 5 lần xuất hiện của R^b, hoặc 2 nhóm R^1 cùng với (các) nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng xycloalkyl hoặc heteroxyclyl độc lập được thế bằng từ 0 đến 5 lần xuất hiện của R^b;

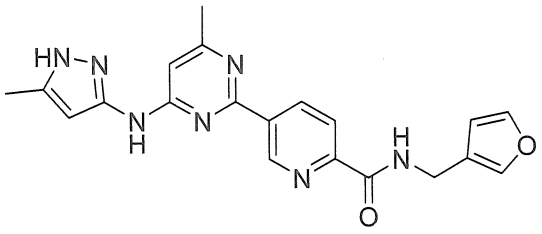
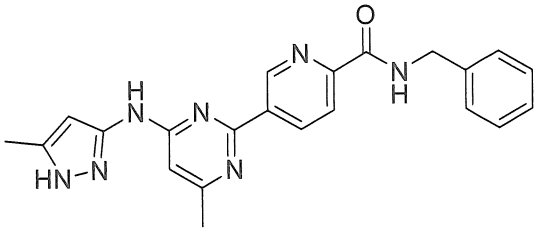
mỗi nhóm R^a và R^b độc lập là C1-C6 alkyl, halo, hydroxyl, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 heteroalkyl, C1-C6 hydroxyalkyl, C1-C6 alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc xyano, trong đó mỗi nhóm alkyl, haloalkyl, heteroalkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, xycloalkyl và heteroxyclyl độc lập được thế bằng từ 0 đến 5 lần xuất hiện của R';

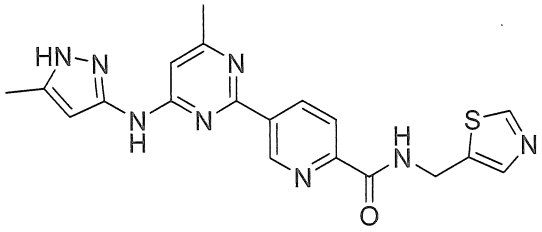
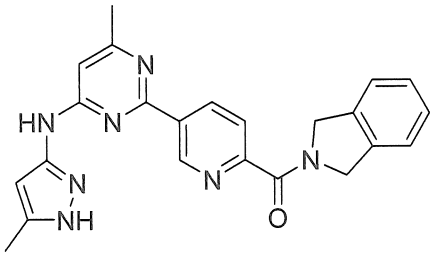
mỗi nhóm R' là C1-C6 alkyl, C1-C6 heteroalkyl, halo, hydroxyl, C1-C6 haloalkyl, C1-C6 hydroxyalkyl, xycloalkyl hoặc xyano; hoặc 2 nhóm R', cùng với (các) nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng xycloalkyl hoặc heteroxyclyl;

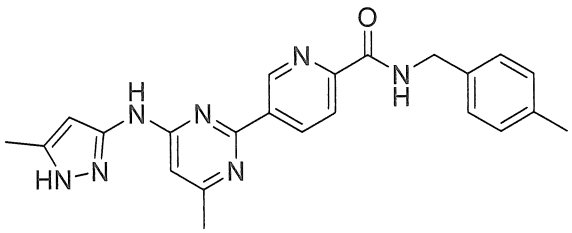
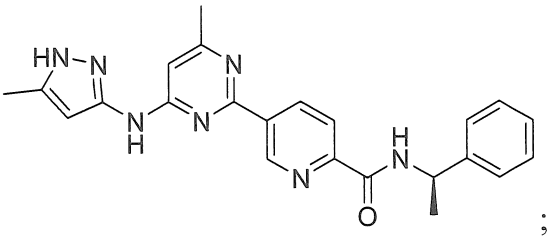
m bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

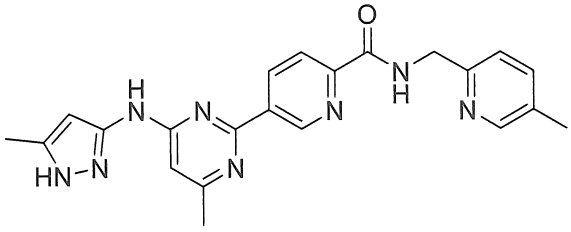
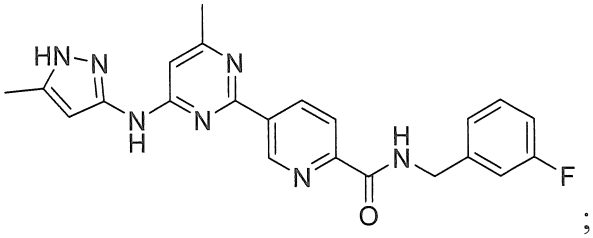
n bằng 0, 1, hoặc 2; và

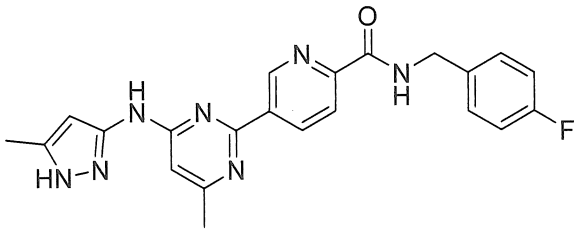
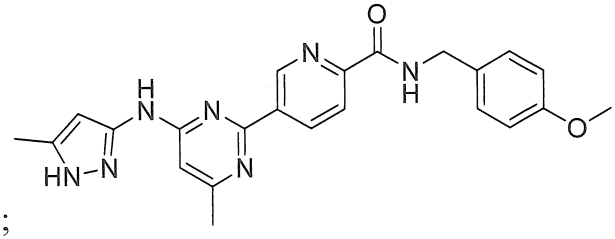
mỗi p và q độc lập bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4. Ví dụ, chất ức chế RET có thể được chọn từ nhóm bao gồm:

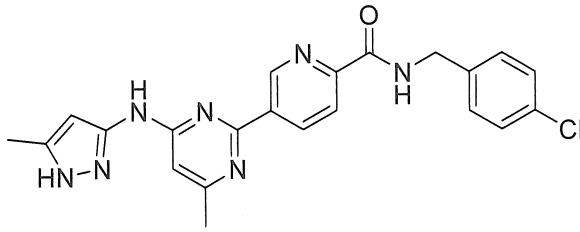

;

;


;

;

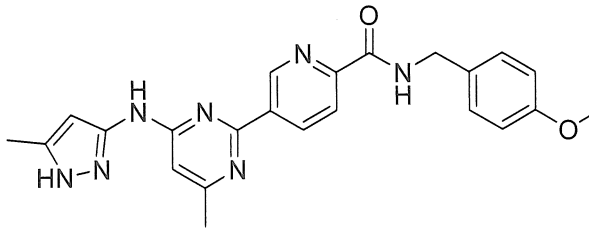

;

;


;

;

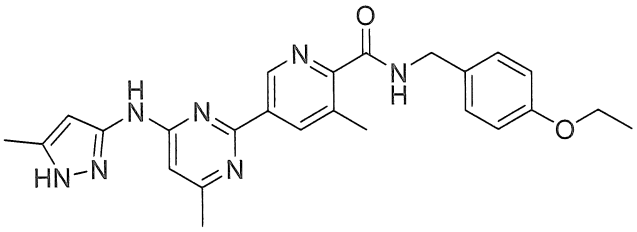

;

;


;

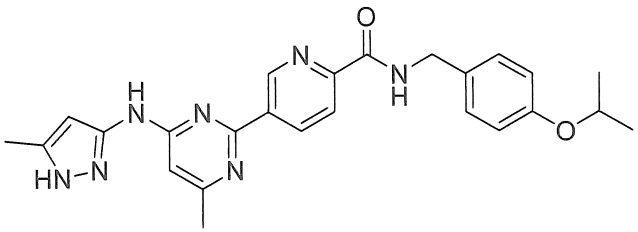
;


;

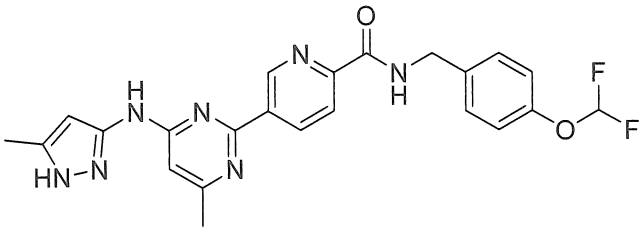

;



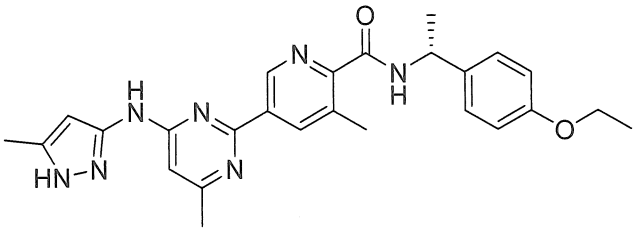
;



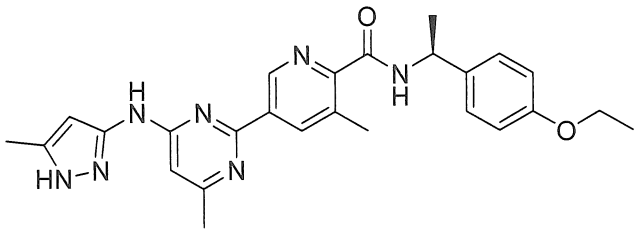
;



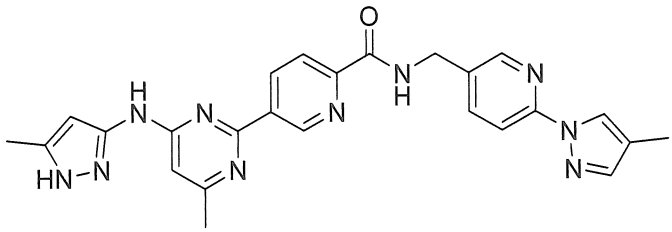
;



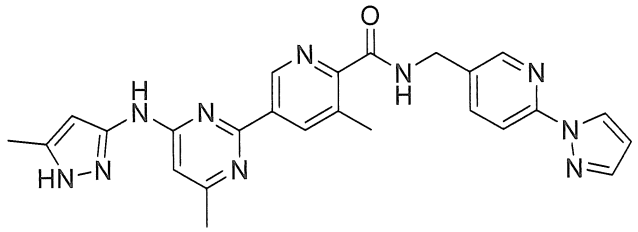
;



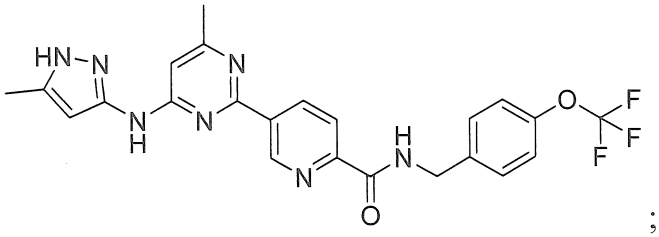
;



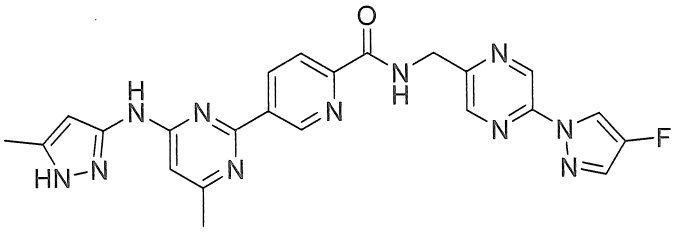
;



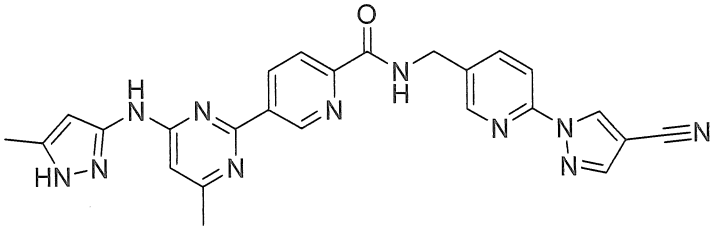
;



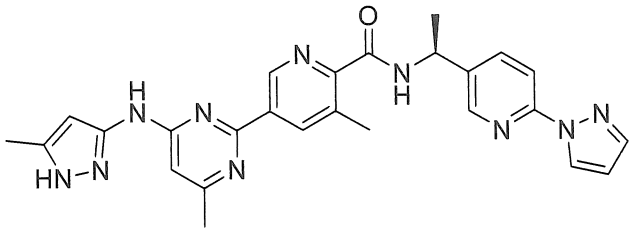
;



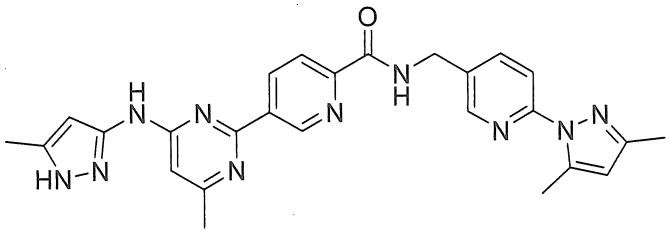
;



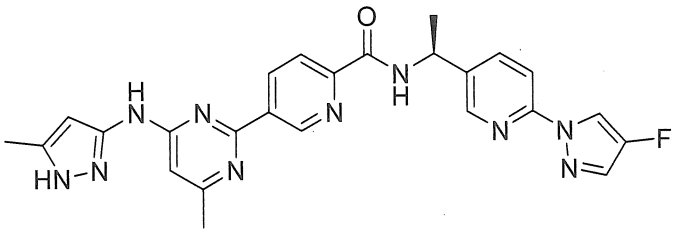
;



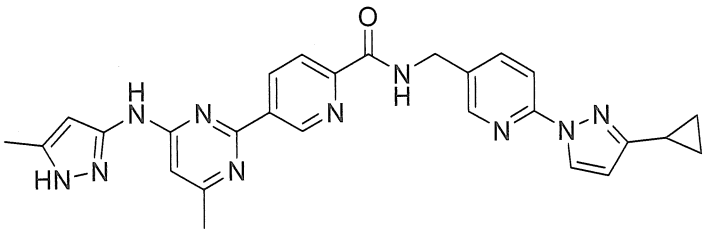
;



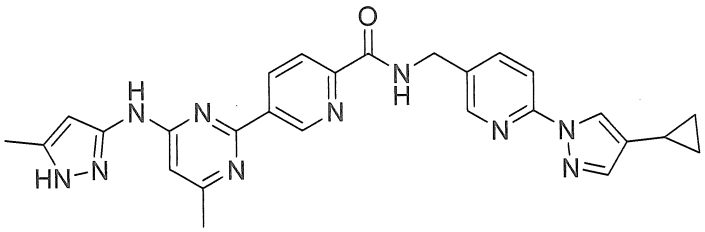
;

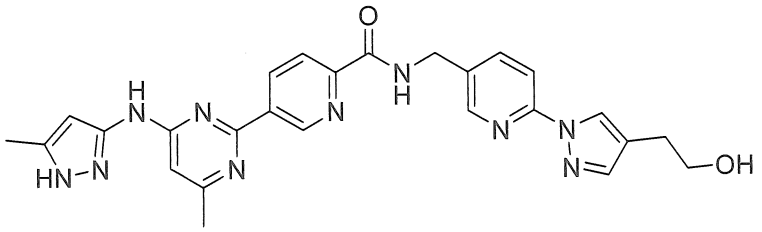


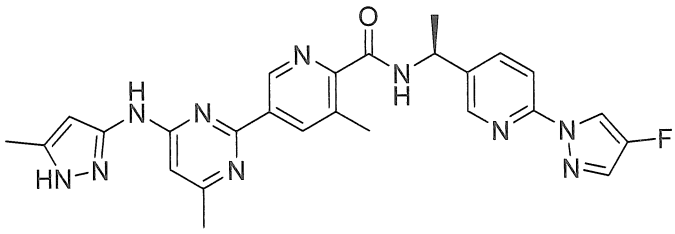
;

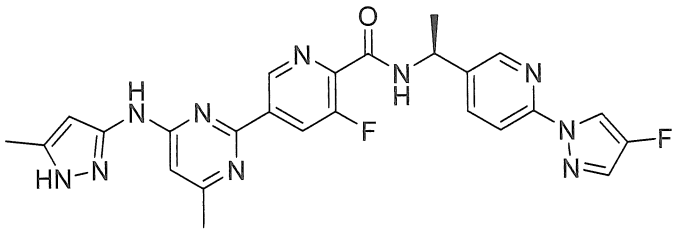


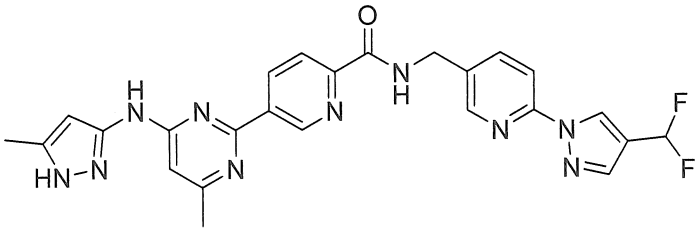
;

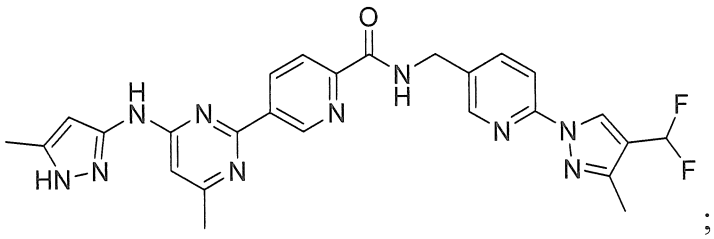

;

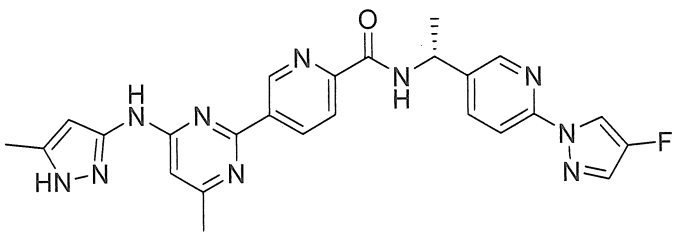

;

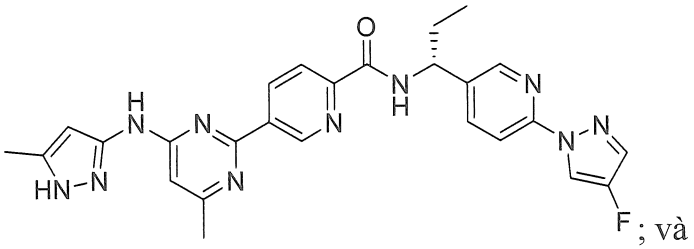

;

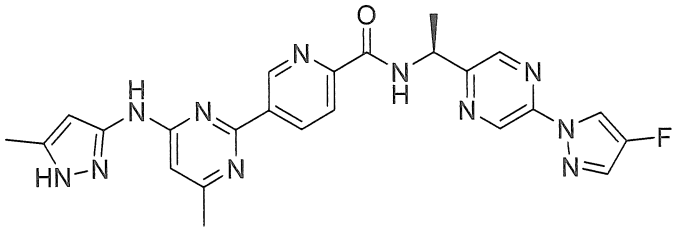

;


;

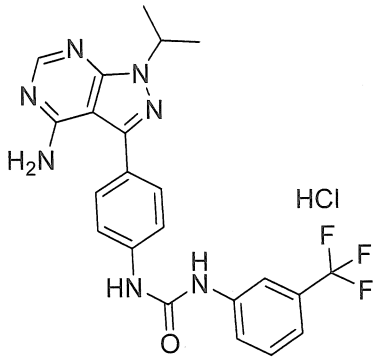

;


;


; và


, hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, chất ức chế RET được chọn từ nhóm bao gồm: ABT-348 (N-[4-[4-Amino-7-[1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]thieno[3,2-c]pyridin-3-yl]phenyl]-N'-(3-flophenyl)ure); AD-57, có cấu trúc:


; AD-80 (1-(4-(4-amino-1-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)phenyl)-3-(2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure); ALW-II-41-27 (N-(5-((4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)-5-(thiophen-2-yl)nicotinamit); Amuvatinib (MP470) (N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmetyl)-4-(benzofuro[3,2-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-carbothioamit); BPR1J373 (dẫn xuất của 5-phenylthiazol-2-ylamine-pyriminit); CLM3; doramapimod (BIRB-796) (1-(3-(tert-butyl)-1-(p-tolyl)-1H-pyrazol-5-yl)-3-(4-(2-morpholinoetoxy)naphthalen-1-yl)ure); DS-5010; famitinib (5-[2-(dietylamino)etyl]-2-[(Z)-(5-flo-2-oxo-1H-indol-3-yliden)metyl]-3-metyl-6,7-dihydro-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-4-on); fedratinib (SAR 302503, TG101348) (N-(tert-butyl)-3-((5-metyl-2-((4-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)phenyl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)benzensulfonamit); GSK3179106; GSK3352589; HG-6-63-01 ((E)-3-(2-(4-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)vinyl)-N-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-4-metylbenzamit); NVP-BBT594 (5-((6-axetamidopyrimidin-4-yl)oxy)-N-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)indolin-1-carboxamit); PP2 (4-amino-5-(4-clophenyl)-7-(dimetyletyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin);

PP242 (2-(4-amino-1-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1H-indol-5-ol); quizartinib (AC220) (1-(5-(tert-butyl)isoxazol-3-yl)-3-(4-(7-(2-morpholinoetoxy)benzo[d]imidazo[2,1-b]thiazol-2-yl)phenyl)ure); semaxanib (SU5416, chất ức chế kinaza III VEGFR2) ((Z)-3-((3,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)metylen)indolin-2-on); SU4984 (3-[4-(1-formylpiperazin-4-yl)benzylidenyl]-2-indolinon); Withaferin A ((4β,5β,6β,22R)-4,27-Dihydroxy-5,6:22,26-diepoxyergosta-2,24-dien-1,26-dion); XL-999 ((Z)-5-((1-etylpiperidin-4-yl)amino)-3-((3-flophenyl)(5-metyl-1H-imidazol-2-yl)metylen)indolin-2-on); XMD15-44 (N-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-4-metyl-3-(pyridin-3-yletynyl)benzamit); Y078-DM1 (thể liên hợp kháng thể-dược chất gồm kháng thể RET (Y078) được liên kết với dẫn xuất của chất gây độc tế bào maytansin); và Y078-DM1 (thể liên hợp kháng thể-dược chất gồm kháng thể RET (Y078) được liên kết với dẫn xuất của chất gây độc tế bào maytansin).

Các ví dụ khác về chất ức chế RET bao gồm: N-(2-flo-5-triflometylphenyl)-N'-{4'-[(2"-benzamido)pyridin-4"-ylamino]phenyl}ure; 1-isopropyl-3-(phenyletynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin; 3-((6,7-dimetoxyquinazolin-4-yl)amino)-4-flo-2-metylphenol; N-(5-(tert-butyl)isoxazol-3-yl)-2-(4-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)phenyl)axetamit; N-(5-(tert-butyl)isoxazol-3-yl)-2-(3-(imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yloxy)phenyl)axetamit; 2-amino-6-{[2-(4-clophenyl)-2-oxoetyl]sulfanyl}-4-(3-thienyl)pyridin-3,5-dicarbonitril; và 3-arylureidobenzyliden-indolin-2-on.

Các chất điều trị khác nữa bao gồm các chất ức chế RET như các chất được mô tả, ví dụ, trong các Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 7.504.509; 8.012.966; 8.299.057; 8.399.442; 8.067.434; 8.629.135; 8.895.744; 8.937.071; 9.006.256; và 9.035.063; các Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2015/0272958; 2015/0238477; 2014/0121239; 20160176865; 2011/0053934; 2011/0301157; 2010/0324065; 2009/0227556; 2009/0130229; 2009/0099167; 2005/0209195; các Công bố đơn quốc tế số WO 2017/043550; WO 2017/026718; WO 2016/037578; WO 2016/038519; WO 2016/038552; WO 2014/184069; WO 2014/072220; WO 2012/053606; WO 2009/017838; WO 2008/031551; WO 2007/136103; WO 2007/087245; WO 2007/057399; WO 2005/051366; WO 2005/062795; và WO 2005/044835; và tài liệu *J. Med.Chem.* 2012, 55 (10), 4872-4876, tất cả các tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo toàn bộ nội dung của chúng.

Các ví dụ không làm giới hạn của các chất điều trị hướng đích thụ thể tyrosin

kinaza (ví dụ, Trk) bao gồm afatinib, cabozantinib, cetuximab, crizotinib, dabrafenib, entrectinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, pazopanib, panitumumab, pertuzumab, sunitinib, trastuzumab, l-((3S,4R)-4-(3-flophenyl)-l-(2-metoxyetyl)pyrolidin-3-yl)-3-(4-metyl-3-(2- metylpyrimidin-5-yl)-l -phenyl- lH-pyrazol-5-yl)ure, AG 879, AR-772, AR-786, AR-256, AR-618, AZ-23, AZ623, DS-6051, Gö 6976, GNF-5837, GTx-186, GW 441756, LOXO-101, MGCD516, PLX7486, RXDX101, TPX-0005, và TSR-011. Các chất điều trị hướng đích Trk bổ sung bao gồm các chất được mô tả trong Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 8.450.322; 8.513.263; 8.933.084; 8.791.123; 8.946.226; 8.450.322; 8.299.057; và 8.912.194; các Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2016/0137654; 2015/0166564; 2015/0051222; 2015/0283132; và 2015/0306086; các Công bố đơn quốc tế số WO 2010/033941; WO 2010/048314; WO 2016/077841; WO 2011/146336; WO 2011/006074; WO 2010/033941; WO 2012/158413; WO 2014078454; WO 2014078417; WO 2014078408; WO 2014078378; WO 2014078372; WO 2014078331; WO 2014078328; WO 2014078325; WO 2014078323; WO 2014078322; WO 2015175788; WO 2009/013126; WO 2013/174876; WO 2015/124697; WO 2010/058006; WO 2015/017533; WO 2015/112806; WO 2013/183578; và WO 2013/074518, tất cả các tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo toàn bộ nội dung của chúng.

Ví dụ khác về các chất ức chế Trk có thể được tìm thấy trong Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 8.637.516, Công bố đơn quốc tế số WO 2012/034091, Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 9.102.671, Công bố đơn quốc tế số WO 2012/116217, Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2010/0297115, Công bố đơn quốc tế số WO 2009/053442, Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 8.642.035, Công bố đơn quốc tế số WO 2009092049, Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 8.691.221, Công bố đơn quốc tế số WO2006131952, tất cả các tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo toàn bộ nội dung của chúng. Các chất ức chế Trk làm ví dụ bao gồm GNF-4256, được mô tả trong tài liệu: *Cancer Chemother. Pharmacol.* 75(1):131-141, 2015; và GNF-5837 (N-[3-[[2,3-dihydro-2-oxo-3-(1H-pyrol-2-ylmetylen)-1H-indol-6-yl]amino]-4-metylphenyl]-N′-[2-flo-5-(triflometyl)phenyl]-ure), được mô tả trong tài liệu *ACS Med. Chem. Lett.* 3(2):140-145, 2012, mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo toàn bộ nội dung của nó.

Các ví dụ bổ sung về chất ức chế Trk bao gồm các chất được bộc lộ trong Công bố

đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2010/0152219, Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 8.114.989, và Công bố đơn quốc tế số WO 2006/123113, tất cả các tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo toàn bộ nội dung của chúng. Các chất ức chế Trk làm ví dụ bao gồm AZ623, được mô tả trong tài liệu *Cancer* 117(6):1321-1391, 2011; AZD6918, được mô tả trong tài liệu *Cancer Biol. Ther.* 16(3):477-483, 2015; AZ64, được mô tả trong tài liệu *Cancer Chemother. Pharmacol.* 70:477-486, 2012; AZ-23 ((S)-5-clo-N2-(1-(5-flopyridin-2-yl)etyl)-N4-(5-isopropoxy-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin), được mô tả trong tài liệu *Mol. Cancer Ther.* 8:1818-1827, 2009; và AZD7451; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo toàn bộ nội dung của nó.

Chất ức chế Trk có thể bao gồm các chất được mô tả trong các Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 7.615.383; 7.384.632; 6.153.189; 6.027.927; 6.025.166; 5.910.574; 5.877.016; và 5.844.092, mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo toàn bộ nội dung của nó.

Các ví dụ khác về chất ức chế Trk bao gồm CEP-751, được mô tả trong tài liệu *Int. J. Cancer* 72:672-679, 1997; CT327, được mô tả trong tài liệu *Acta Derm. Venereol.* 95:542-548, 2015; các hợp chất được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2012/034095; các hợp chất được mô tả trong Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 8.673.347 và Công bố đơn quốc tế số WO 2007/022999; các hợp chất được mô tả trong Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 8.338.417; các hợp chất được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2016/027754; các hợp chất được mô tả trong Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 9.242.977; các hợp chất được mô tả trong Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2016/0000783; sunitinib (N-(2-dietylaminoetyl)-5-[(Z)-(5-flo-2-oxo-1H-indol-3-yliden)metyl]-2,4-dimetyl-1H-pyrol-3-carboxamit), như được mô tả trong tài liệu *PLoS One* 9:e95628, 2014; các hợp chất được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2011/133637; các hợp chất được mô tả trong Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 8.637.256; các hợp chất được mô tả trong tài liệu *Expert. Opin. Ther. Pat.* 24(7):731-744, 2014; các hợp chất được mô tả trong tài liệu *Expert Opin. Ther. Pat.* 19(3):305-319, 2009; các hợp chất imidazopyridazin được thế (R)-2-phenylpyrolidin, ví dụ, GNF-8625, (R)-1-(6-(6-(2-(3-flophenyl)pyrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)piperidin-4-ol như được mô tả trong tài liệu ACS Med. Chem. Lett. 6(5):562-567, 2015; GTx-186 và các hợp chất khác, như được mô tả trong tài liệu *PLoS*

One 8(12):e83380, 2013; K252a ((9S-(9α,10β,12α))-2,3,9,10,11,12-hexahydro-10-hydroxy-10-(metoxycarbonyl)-9-metyl-9,12-epoxy-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pyrolo[3,4-i][1,6]benzodiazoxin-1-on), như được mô tả trong tài liệu *Mol. Cell Biochem.* 339(1-2):201-213, 2010; 4-aminopyrazolylpyrimidin, ví dụ, AZ-23 (((S)-5-clo-N2-(1-(5-flopyridin-2-yl)etyl)-N4-(5-isopropoxy-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin)), như được mô tả trong tài liệu *J. Med. Chem.* 51(15):4672-4684, 2008; PHA-739358 (danusertib), như được mô tả trong tài liệu *Mol. Cancer Ther.* 6:3158, 2007; Gö 6976 (5,6,7,13-tetrahydro-13-metyl-5-oxo-12H-indolo[2,3-a]pyrolo[3,4-c]carbazol-12-propannitril), như được mô tả trong tài liệu *J. Neurochem.* 72:919-924, 1999; GW441756 ((3Z)-3-[(1-metylindol-3-yl)metyliden]-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on), như được mô tả trong tài liệu *IJAE* 115:117, 2010; milciclib (PHA-848125AC), được mô tả trong tài liệu *J. Carcinog.* 12:22, 2013; AG-879 ((2E)-3-[3,5-Bis(1,1-dimetyletyl)-4-hydroxyphenyl]-2-xyano-2-propenthioamit); altiratinib (N-(4-((2-(xyclopropancarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-diflophenyl)-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit); cabozantinib (N-(4-((6,7-Dimetoxyquinolin-4-yl)oxy)phenyl)-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit); lestaurtinib ((5S,6S,8R)-6-Hydroxy-6-(hydroxymetyl)-5-metyl-7,8,14,15-tetrahydro-5H-16-oxa-4b,8a,14-triaza-5,8-methanodibenzo[b,h]xycloocta[jkl]xyclopenta[e]-as-indacen-13(6H)-on); dovatinib (4-amino-5-flo-3-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-on mono 2-hydroxypropanoat hydrat); sitravatinib (N-(3-flo-4-((2-(5-(((2-metoxyetyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)thieno[3,2-b]pyridin-7-yl)oxy)phenyl)-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit); ONO-5390556; regorafenib (4-[4-({[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-flophenoxy]-N-metylpyridin-2-carboxamit hydrat); và VSR-902A; tất cả các tài liệu trong số các tài liệu viện dẫn trên đây được đưa vào đây để tham khảo toàn bộ nội dung của chúng.

Khả năng của chất ức chế Trk có tác dụng làm chất ức chế TrkA, TrkB, và/hoặc Trk C có thể được thử nghiệm bằng cách sử dụng thử nghiệm được mô tả trong Ví dụ A và B trong Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 8.513.263, tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo.

Theo một số phương án, chất ức chế con đường tải nạp tín hiệu bao gồm các chất ức chế con đường Ras-Raf-MEK-ERK (ví dụ, binimetinib, selumetinib, encorafinib, sorafenib, trametinib, và vemurafenib), các chất ức chế con đường PI3K-Akt-mTOR-S6K

(ví dụ, everolimus, rapamycin, perifosine, temsirolimus), và các chất ức chế kinaza khác, như baricitinib, brigatinib, capmatinib, danusertib, ibrutinib, milciclib, quercetin, regorafenib, ruxolitinib, semaxanib, AP32788, BLU285, BLU554, INCB39110, INCB40093, INCB50465, INCB52793, INCB54828, MGCD265, NMS-088, NMS-1286937, PF 477736 ((R)-amino-N-[5,6-dihydro-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-oxo-1Hpyrolo[4,3,2-ef][2,3]benzodiazepin-8-yl]-xyclohexanaxetamit), PLX3397, PLX7486, PLX8394, PLX9486, PRN1008, PRN1371, RXDX103, RXDX106, RXDX108, và TG101209 (N-tert-butyl-3-(5-metyl-2-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenylamino)pyrimidin-4- ylamino)benzensulfonamit).

Các ví dụ không làm giới hạn về chất ức chế sự kiểm soát bao gồm ipilimumab, tremelimumab, nivolumab, pidilizumab, MPDL3208A, MEDI4736, MSB0010718C, BMS-936559, BMS-956559, BMS-935559 (MDX-1105), AMP-224, và pembrolizumab.

Theo một số phương án, chất hóa trị liệu gây độc tế bào được chọn từ arsen trioxit, bleomycin, cabazitaxel, capecitabine, carboplatin, cisplatin, xyclophosphamit, cytarabine, dacarbazine, daunorubicin, docetaxel, doxorubicin, etoposide, flouraxil, gemcitabine, irinotecan, lomustine, methotrexate, mitomycin C, oxaliplatin, paclitaxel, pemetrexed, temozolomide, và vincristine.

Các ví dụ không làm giới hạn về các liệu pháp hướng đích là sự tạo mạch bao gồm aflibercept và bevacizumab.

Thuật ngữ "liệu pháp miễn dịch" để chỉ tác nhân điều biến hệ miễn dịch. Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch có thể làm gia tăng sự biểu hiện và/hoặc hoạt tính của chất điều hòa hệ miễn dịch. Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch có thể làm giảm sự biểu hiện và/hoặc hoạt tính của chất điều hòa hệ miễn dịch. Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch có thể huy động và/hoặc làm gia tăng hoạt tính tế bào miễn dịch.

Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch là liệu pháp miễn dịch tế bào (ví dụ, liệu pháp tế bào T thích ứng, liệu pháp tế bào đuôi gai, liệu pháp tế bào giết tự nhiên). Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch tế bào là sipuleucel-T (APC8015; Provenge™; Plosker (2011) Drugs 71(1): 101-108). Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch tế bào bao gồm các tế bào biểu hiện thụ thể kháng nguyên thể khảm (chimeric antigen receptor: CAR). Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch tế bào là liệu pháp tế bào T-CAR. Theo một số phương án, liệu pháp tế bào T-CAR là tisagenlecleucel (Kymriah™).

Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch là liệu pháp kháng thể (ví dụ, kháng thể đơn dòng, kháng thể liên hợp). Theo một số phương án, liệu pháp kháng thể là bevacizumab (Mvasti™, Avastin®), trastuzumab (Herceptin®), avelumab (Bavencio®), rituximab (MabThera™, Rituxan®), edrecolomab (Panorex), daratumuab (Darzalex®), olaratumab (Lartruvo™), ofatumumab (Arzerra®), alemtuzumab (Campath®), cetuximab (Erbitux®), oregovomab, pembrolizumab (Keytruda®), dinutiximab (Unituxin®), obinutuzumab (Gazyva®), tremelimumab (CP-675,206), ramucirumab (Cyramza®), ublituximab (TG-1101), panitumumab (Vectibix®), elotuzumab (Empliciti™), avelumab (Bavencio®), necitumumab (Portrazza™), cirmtuzumab (UC-961), ibritumomab (Zevalin®), isatuximab (SAR650984), nimotuzumab, fresolimumab (GC1008), lirilumab (INN), mogamulizumab (Poteligeo®), ficlatuzumab (AV-299), denosumab (Xgeva®), ganitumab, urelumab, pidilizumab hoặc amatuximab.

Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch là thể liên hợp kháng thể-dược chất. Theo một số phương án, thể liên hợp kháng thể-dược chất là gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg™), inotuzumab ozogamicin (Besponsa®), brentuximab vedotin (Adcetris®), ado-trastuzumab emtansine (TDM-1; Kadcyla®), mirvetuximab soravtansine (IMGN853) hoặc anetumab ravtansine

Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch bao gồm blinatumomab (AMG103; Blincyto®) hoặc midostaurin (Rydapt).

Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch bao gồm độc tố. Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch là denileukin diftitox (Ontak®).

Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch là liệu pháp xytokin. Theo một số phương án, liệu pháp xytokin là liệu pháp intơlơkin 2 (interleukin 2: IL-2), liệu pháp interferon alpha (interferon alpha: IFNα), liệu pháp yếu tố kích thích khuẩn lạc bạch cầu hạt (granulocyte colony stimulating factor: G-CSF), liệu pháp intơlơkin 12 (interleukin 12: IL-12), liệu pháp intơlơkin 15 (interleukin 15: IL-15), liệu pháp intơlơkin 7 (interleukin 7: IL-7) hoặc liệu pháp erythropoietin-alpha (erythropoietin-alpha: EPO). Theo một số phương án, liệu pháp IL-2 là aldesleukin (Proleukin®). Theo một số phương án, liệu pháp IFNα là IntronA® (Roferon-A®). Theo một số phương án, liệu pháp G-CSF là filgrastim (Neupogen®).

Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch là chất ức chế kiểm soát miễn dịch. Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch bao gồm một hoặc nhiều chất ức chế sự

kiểm soát miễn dịch. Theo một số phương án, chất ức chế kiểm soát miễn dịch là chất ức chế CTLA-4, chất ức chế PD-1 hoặc chất ức chế PD-L1. Theo một số phương án, chất ức chế CTLA-4 là ipilimumab (Yervoy®) hoặc tremelimumab (CP-675,206). Theo một số phương án, chất ức chế PD-1 là pembrolizumab (Keytruda®) hoặc nivolumab (Opdivo®). Theo một số phương án, chất ức chế PD-L1 là atezolizumab (Tecentriq®), avelumab (Bavencio®) hoặc durvalumab (Imfinzi™).

Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch là liệu pháp miễn dịch trên cơ sở ARN thông tin. Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch trên cơ sở ARN thông tin là CV9104 (ví dụ, xem tài liệu: Rausch et al. (2014) Human Vaccin Immunother 10(11): 3146-52; và Kubler et al. (2015) J. Immunother Cancer 3:26).

Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch là liệu pháp bacillus Calmette-Guerin (bacillus Calmette-Guerin: BCG).

Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch là liệu pháp virut hủy u. Theo một số phương án, liệu pháp virut hủy u là talimogene alherparepvec (T-VEC; Imlygic®).

Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch là vacxin phòng bệnh ung thư. Theo một số phương án, vacxin phòng bệnh ung thư là vacxin papillomavirut ở người (human papillomavirus: HPV). Theo một số phương án, vacxin HPV là Gardasil®, Gardasil9® hoặc Cervarix®. Theo một số phương án, vacxin phòng bệnh ung thư là vacxin virut viêm gan B (hepatitis B virus: HBV). Theo một số phương án, vacxin HBV là Engerix-B®, Recombivax HB® hoặc GI-13020 (Tarmogen®). Theo một số phương án, vacxin phòng bệnh ung thư là Twinrix® hoặc Pediarix®. Theo một số phương án, vacxin phòng bệnh ung thư là BiovaxID®, Oncophage®, GVAX, ADXS11-001, ALVAC-CEA, PROSTVAC®, Rindopepimut®, CimaVax-EGF, lapuleucel-T (APC8024; Neuvenge™), GRNVAC1, GRNVAC2, GRN-1201, hepcortespenlisimut-L (Hepko-V5), DCVAX®, SCIB1, BMT CTN 1401, PrCa VBIR, PANVAC, ProstAtak®, DPX-Survivac, hoặc viagenpumatucel-L (HS-110).

Theo một số phương án, liệu pháp miễn dịch là vacxin peptit. Theo một số phương án, vacxin peptit là nelipepimut-S (E75) (NeuVax™), IMA901, hoặc SurVaxM (SVN53-67). Theo một số phương án, vacxin phòng bệnh ung thư là vacxin kháng nguyên tân tạo của cá nhân sinh miễn dịch (ví dụ, xem tài liệu: Ott et al. (2017) Nature 547: 217-221; Sahin et al. (2017) Nature 547: 222-226). Theo một số phương án, vacxin phòng bệnh ung thư là RGSH4K, hoặc NEO-PV-01. Theo một số phương án, vacxin phòng bệnh ung

thư là vacxin trên cơ sở ADN. Theo một số phương án, vacxin trên cơ sở ADN là vacxin mammaglobin-A ADN (ví dụ, xem tài liệu: Kim et al. (2016) OncoImmunology 5(2): e1069940).

Theo một số phương án, các chất hướng đích là sự miễn dịch được chọn từ aldesleukin, interferon alfa-2b, ipilimumab, lambrolizumab, nivolumab, prednisone, và sipuleucel-T.

Các ví dụ không làm giới hạn của liệu pháp xạ trị bao gồm liệu pháp iot phóng xạ, liệu pháp xạ trị chùm tia ngoài, và liệu pháp radi 223.

Các chất ức chế kinaza bổ sung bao gồm các chất được mô tả trong, ví dụ, các Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 7.514.446; 7.863.289; 8.026.247; 8.501.756; 8.552.002; 8.815.901; 8.912.204; 9.260.437; 9.273.051; Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2015/0018336; các Công bố đơn quốc tế số WO 2007/002325; WO 2007/002433; WO 2008/080001; WO 2008/079906; WO 2008/079903; WO 2008/079909; WO 2008/080015; WO 2009/007748; WO 2009/012283; WO 2009/143018; WO 2009/143024; WO 2009/014637; 2009/152083; WO 2010/111527; WO 2012/109075; WO 2014/194127; WO 2015/112806; WO 2007/110344; WO 2009/071480; WO 2009/118411; WO 2010/031816; WO 2010/145998; WO 2011/092120; WO 2012/101032; WO 2012/139930; WO 2012/143248; WO 2012/152763; WO 2013/014039; WO 2013/102059; WO 2013/050448; WO 2013/050446; WO 2014/019908; WO 2014/072220; WO 2014/184069; và WO 2016/075224, tất cả các tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo toàn bộ nội dung của chúng.

Các ví dụ khác về các chất ức chế kinaza bao gồm các chất được mô tả trong, ví dụ, các Công bố đơn quốc tế số WO 2016/081450; WO 2016/022569; WO 2016/011141; WO 2016/011144; WO 2016/011147; WO 2015/191667; WO 2012/101029; WO 2012/113774; WO 2015/191666; WO 2015/161277; WO 2015/161274; WO 2015/108992; WO 2015/061572; WO 2015/058129; WO 2015/057873; WO 2015/017528; WO/2015/017533; WO 2014/160521; và WO 2014/011900, mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo toàn bộ nội dung của chúng.

Theo đó, sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư, bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng tổ hợp dược phẩm dùng để điều trị bệnh ung thư, tổ hợp này chứa (a) hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của

nó, (b) chất điều trị bổ sung, và (c) tùy ý, ít nhất một chất mang dược dụng để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt để điều trị bệnh ung thư, trong đó lượng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó và chất điều trị bổ sung này cùng nhau có hiệu quả trong việc điều trị bệnh ung thư.

Theo một số phương án, (các) chất điều trị bổ sung liệu pháp hoặc chất điều trị bất kỳ trong số các liệu pháp hoặc chất điều trị đã nêu trên đây là tiêu chuẩn chăm sóc bệnh ung thư trong đó bệnh ung thư này có sự rối loạn của gen RET, protein RET, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này.

Các chất điều trị bổ sung này có thể được sử dụng với một hoặc nhiều liều của hợp chất có công thức I, hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa nó, dưới dạng một phần của các dạng liều dùng riêng biệt hoặc giống nhau, qua các đường sử dụng giống nhau hoặc khác nhau, và/hoặc theo liệu trình sử dụng giống nhau hoặc khác nhau theo thực hành dược chuẩn đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

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

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "tổ hợp dược phẩm", để chỉ liệu pháp dược thu được từ việc trộn lẫn hoặc kết hợp nhiều hơn một thành phần có hoạt tính và bao gồm cả tổ hợp được cố định và không được cố định của các thành phần có hoạt tính. Thuật ngữ "tổ hợp được cố định" có nghĩa là cả hợp chất có công thức I hoặc muối

hoặc solvat dược dụng của nó và ít nhất một chất điều trị bổ sung (ví dụ, chất hóa trị liệu), được sử dụng cho bệnh nhân đồng thời ở dạng một chế phẩm hoặc liều dùng. Thuật ngữ "tổ hợp không được cố định" có nghĩa là hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó và ít nhất một chất điều trị bổ sung (ví dụ, chất hóa trị liệu) được bào chế dưới dạng các chế phẩm hoặc liều dùng riêng rẽ sao cho chúng có thể được sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị đồng thời, đồng thời hoặc lần lượt với các giới hạn thời gian can thiệp thay đổi, trong đó việc sử dụng này cung cấp nồng độ hữu hiệu của hai hoặc nhiều hợp chất trong cơ thể của bệnh nhân. Các thuật ngữ này cũng áp dụng cho các liệu pháp kết hợp, ví dụ, sử dụng ba hoặc nhiều thành phần có hoạt tính

Theo đó, sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư, bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng tổ hợp dược phẩm dùng để điều trị bệnh ung thư, tổ hợp này chứa (a) hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, (b) chất điều trị bổ sung, và (c) tùy ý, ít nhất một chất mang dược dụng để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt để điều trị bệnh ung thư, trong đó lượng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó và chất điều trị bổ sung này cùng nhau có hiệu quả trong việc điều trị bệnh ung thư. Theo một phương án,hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, và chất điều trị bổ sung này được sử dụng đồng thời dưới dạng các liều dùng riêng biệt. Theo một phương án, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, và chất điều trị bổ sung được sử dụng dưới dạng các liều dùng riêng biệt lần lượt theo thứ tự bất kỳ, với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị cùng nhau, ví dụ, theo các liều dùng hàng ngày hoặc không liên tục. Theo một phương án, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, và chất điều trị bổ sung này được sử dụng đồng thời dưới dạng liều dùng kết hợp. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư liên quan đến RET. Ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn do RET làm trung gian gây ra ở bệnh nhân cần điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó hoặc dược phẩm chứa nó. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn do RET làm trung gian gây ra là sự rối loạn gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này. Ví dụ, sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng

độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Bệnh hoặc rối loạn do RET làm trung gian gây ra có thể bao gồm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh bất kỳ có liên quan trực tiếp hoặc gián tiếp đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của RET, bao gồm cả sự biểu hiện quá mức và/hoặc mức độ hoạt tính bất thường. Theo một phương án, bệnh này là bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET). Theo một phương án, bệnh ung thư là bệnh bất kỳ trong số các bệnh ung thư hoặc bệnh ung thư liên quan đến RET được mô tả ở đây.

Mặc dù cơ sở di truyền của sự tạo khối u có thể thay đổi giữa các loại bệnh ung thư khác nhau, các cơ chế phân tử và tế bào cần thiết cho sự di căn dường như tương tự đối với tất cả các loại khối u dạng rắn. Trong một thác di căn, tế bào ung thư bị mất các đáp ứng ức chế sinh trưởng, bị thay đổi về sự dính bám và sản sinh ra các enzym có thể làm thoái biến các thành phần của khuôn gian bào. Điều này dẫn đến việc các tế bào khối u tách ra khỏi khối u ban đầu, thâm nhiễm vào quá trình tuần hoàn thông qua hệ mạch mới được tạo thành, sự di trú và tràn dịch của các tế bào khối u ở các vị trí ở xa có lợi mà ở đó chúng có thể tạo thành cụm tế bào. Nhiều gen đã được xác định là gen khởi đầu hoặc gen ngăn chặn sự di căn. Ví dụ, sự biểu hiện quá mức của yếu tố dinh dưỡng thần kinh có nguồn gốc từ tế bào thần kinh đệm (glial cell-derived neurotrophic factor: GDNF) và thụ thể RET tyrosin kinaza của nó có tương quan với sự tăng sinh và sự di căn của bệnh ung thư. Ví dụ, xem tài liệu: Zeng, Q. et al. *J. Int. Med. Res.* (2008) 36(4): 656-64.

Theo đó, sáng chế cũng mô tả ở đây các phương pháp để ức chế, phòng ngừa, hỗ trợ phòng ngừa, hoặc làm giảm các triệu chứng di căn của bệnh ung thư ở bệnh nhân cần điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó hoặc dược phẩm chứa nó. Các phương pháp này có thể được sử dụng trong việc điều trị một hoặc nhiều bệnh ung thư được mô tả ở đây. Ví dụ, xem Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2013/0029925; Công bố đơn quốc tế số WO 2014/083567; và Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 8.568.998. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư liên quan đến RET. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó được sử dụng kết hợp với liệu pháp bổ sung hoặc chất điều trị khác, bao gồm cả chất hóa trị liệu, như chất ức chế kinaza. Ví dụ, chất ức chế RET kinaza thứ nhất hoặc thứ hai.

Thuật ngữ "sự di căn" là thuật ngữ đã biết trong lĩnh vực này và có nghĩa là sự tạo

ra khối u khác (ví dụ, khối u dạng rắn) ở vị trí cách xa với khối u nguyên phát ở đối tượng hoặc bệnh nhân, trong đó khối u này bao gồm các tế bào ung thư giống hoặc tương tự với khối u nguyên phát.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp làm giảm nguy cơ phát triển sự di căn hoặc sự di căn thêm ở bệnh nhân mắc bệnh ung thư liên quan đến RET, phương pháp này bao gồm các bước: chọn lọc, xác định, hoặc chẩn đoán bệnh nhân là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET, và cho bệnh nhân đã chọn lọc, xác định, hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến RET sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Sáng chế cũng mô tả phương pháp làm giảm nguy cơ phát triển sự di căn hoặc sự di căn thêm ở bệnh nhân mắc bệnh ung thư liên quan đến RET bao gồm bước cho bệnh nhân mắc bệnh ung thư liên quan đến RET sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc dung môi dược dụng của nó. Mức độ giảm nguy cơ phát triển sự di căn hoặc di căn thêm ở bệnh nhân mắc bệnh ung thư liên quan đến RET có thể được so sánh với nguy cơ phát triển sự di căn hoặc di căn thêm ở bệnh nhân trước khi điều trị, hoặc so với bệnh nhân hoặc nhóm bệnh nhân mắc bệnh ung thư tương tự hoặc cùng bệnh ung thư liên quan đến RET không được điều trị hoặc được điều trị bằng phương pháp khác. Theo một số phương án, bệnh ung thư liên quan đến RET là bệnh ung thư liên quan đến RET có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET.

Cụm từ "nguy cơ phát triển sự di căn" có nghĩa là nguy cơ mà đối tượng hoặc bệnh nhân có khối u nguyên phát sẽ phát triển khối u khác (ví dụ, khối u dạng rắn) ở vị trí cách xa với khối u nguyên phát ở đối tượng hoặc bệnh nhân trong một khoảng thời gian xác định, trong đó khối u khác bao gồm các tế bào ung thư giống hoặc tương tự với khối u nguyên phát. Các phương pháp làm giảm nguy cơ phát triển sự di căn ở đối tượng hoặc bệnh nhân mắc bệnh ung thư được mô tả ở đây.

Cụm từ "nguy cơ phát triển sự di căn thêm" có nghĩa là nguy cơ mà đối tượng hoặc bệnh nhân có khối u nguyên phát và một hoặc nhiều khối u khác ở vị trí cách xa khối u nguyên phát (trong đó một hoặc nhiều khối u khác bao gồm các tế bào ung thư giống hoặc tương tự với khối u nguyên phát) sẽ phát triển một hoặc nhiều khối u khác cách xa khối u nguyên phát, trong đó các khối u khác bao gồm các tế bào ung thư giống hoặc tương tự với khối u nguyên phát. Các phương pháp làm giảm nguy cơ phát triển sự di căn thêm được mô tả ở đây.

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

Theo một số phương án, sự có mặt của một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET trong khối u làm cho khối u có khả năng kháng lại cao hơn với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất. Các phương pháp hữu ích khi sự đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho khối u có khả năng kháng lại cao hơn với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất được mô tả dưới đây. Ví dụ, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: xác định đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET; và cho đối tượng đã xác định này sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó được sử dụng kết hợp với chất ức chế RET thứ nhất. Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng được xác định là có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó được sử dụng kết hợp với chất ức chế RET thứ nhất. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể bao gồm sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E.

Ví dụ, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) phát hiện sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần

bất kỳ trong số các thành phần này trong mẫu lấy từ đối tượng; và (b) cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chất ức chế RET thứ nhất, trong đó chất ức chế RET thứ nhất này được chọn từ nhóm bao gồm cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, và BLU6864. Theo một số phương án, các phương pháp còn bao gồm bước (sau bước (b)) (c) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (d) cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của solvat của nó dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (e) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất của bước (b) nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) phát hiện sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này trong mẫu lấy từ đối tượng; và (b) cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chất ức chế RET thứ nhất, trong đó chất ức chế RET thứ nhất này được chọn từ nhóm bao gồm cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, và BLU6864. Theo một số phương án, các phương pháp này còn bao gồm bước (sau bước (b)) (c) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (d) cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức I được chọn từ i) Các ví dụ 1 đến 20; ii) Các ví dụ từ 21 đến 40; iii) Các ví dụ từ 41 đến 49; iv) Các ví dụ từ 50 đến 70; v) Các ví dụ từ 71 đến 89; vi) Các ví dụ từ 90 đến 109; vii) Các ví dụ từ 110 đến 129; viii) Các ví dụ từ 130 đến 149; ix) Các ví dụ từ 150 đến 169; x) Các ví dụ từ 170 đến 189; xi) Các ví dụ từ 190 đến 209; xii) Các ví dụ từ 210 đến 229; xiii) Các ví dụ từ 230 đến 249; xiv) Các ví dụ từ 250 đến 259; xv) Các ví dụ từ 270 đến 289; xvi) Các ví dụ từ 290 đến 309; xvii) Các ví dụ từ 310 đến 329; xviii) Các ví dụ từ 330 đến 349; xix) Các ví dụ từ 350 đến 369; xx) Các ví dụ từ 370 đến 384; xxi) Các ví dụ từ 385 đến 394; xxii) Các ví dụ từ 395 đến 407; xxiii) Các ví dụ từ 408 đến 427; xxiii) Các ví dụ từ 428 đến 447; xxiv) Các ví dụ từ 448 đến 467; hoặc xxvi) Các ví dụ từ 468 đến 488; xxvii) Các ví dụ từ 489 đến 509; xxviii) Các ví dụ từ 510 đến 530; xxvix) Các ví dụ từ 531 đến 551; xxx) Các ví dụ từ 552 đến

572; xxxi) Các ví dụ từ 573 đến 593; xxxii) Các ví dụ từ 594 đến 614; xxxiii) Các ví dụ từ 615 đến 635; xxxiv) Các ví dụ từ 636 đến 686; xxxv) Các ví dụ từ 687 đến 707; xxxvi) Các ví dụ từ 708 đến 728; xxxvii) Các ví dụ từ 729 đến 749; xxxviii) Các ví dụ từ 750 đến 770; xxxix) Các ví dụ từ 771 đến 791; xl) Các ví dụ từ 792 đến 812; xli) Các ví dụ từ 813 đến 819, hoặc muối dược dụng của solvat của nó dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (e) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất của bước (b) nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) phát hiện một hoặc nhiều protein dung hợp nêu trong Bảng 1 và/hoặc một hoặc nhiều sự đột biến điểm/sự chèn đoạn/sự khuyết đoạn của protein RET kinaza nêu trong Bảng 2 trong mẫu lấy từ đối tượng; và (b) cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chất ức chế RET thứ nhất, trong đó chất ức chế RET thứ nhất này được chọn từ nhóm bao gồm cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, và BLU6864. Theo một số phương án, các phương pháp còn bao gồm bước (sau bước (b)) (c) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET nêu trong Bảng 3 hoặc 4 hay không; và (d) cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức I được chọn từ i) Các ví dụ 1 đến 20; ii) Các ví dụ từ 21 đến 40; iii) Các ví dụ từ 41 đến 49; iv) Các ví dụ từ 50 đến 70; v) Các ví dụ từ 71 đến 89; vi) Các ví dụ từ 90 đến 109; vii) Các ví dụ từ 110 đến 129; viii) Các ví dụ từ 130 đến 149; ix) Các ví dụ từ 150 đến 169; x) Các ví dụ từ 170 đến 189; xi) Các ví dụ từ 190 đến 209; xii) Các ví dụ từ 210 đến 229; xiii) Các ví dụ từ 230 đến 249; xiv) Các ví dụ từ 250 đến 259; xv) Các ví dụ từ 270 đến 289; xvi) Các ví dụ từ 290 đến 309; xvii) Các ví dụ từ 310 đến 329; xviii) Các ví dụ từ 330 đến 349; xix) Các ví dụ từ 350 đến 369; xx) Các ví dụ từ 370 đến 384; xxi) Các ví dụ từ 385 đến 394; xxii) Các ví dụ từ 395 đến 407; xxiii) Các ví dụ từ 408 đến 427; xxiii) Các ví dụ từ 428 đến 447; xxiv) Các ví dụ từ 448 đến 467; hoặc xxvi) Các ví dụ từ 468 đến 488; xxvii) Các ví dụ từ 489 đến 509; xxviii) Các ví dụ từ 510 đến 530; xxvix) Các ví dụ từ 531 đến 551; xxx) Các ví dụ từ 552 đến 572; xxxi) Các ví dụ từ 573 đến 593; xxxii) Các ví dụ từ 594 đến 614; xxxiii) Các ví dụ từ 615 đến 635; xxxiv) Các ví dụ từ 636 đến 686; xxxv) Các ví dụ từ 687 đến 707; xxxvi) Các ví dụ từ 708 đến

728; xxxvii) Các ví dụ từ 729 đến 749; xxxviii) Các ví dụ từ 750 đến 770; xxxix) Các ví dụ từ 771 đến 791; xl) Các ví dụ từ 792 đến 812; xli) Các ví dụ từ 813 đến 819, hoặc muối dược dụng của solvat của nó dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (e) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất của bước (b) nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) phát hiện protein dung hợp KIF5B-RET trong mẫu lấy từ đối tượng; và (b) cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chất ức chế RET thứ nhất, trong đó chất ức chế RET thứ nhất này được chọn từ nhóm bao gồm cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, và BLU6864. Theo một số phương án, các phương pháp còn bao gồm bước (sau bước (b)) (c) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có sự đột biến V804M kháng lại chất ức chế RET hay không; và (d) cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất có công thức I được chọn từ i) Các ví dụ 1 đến 20; ii) Các ví dụ từ 21 đến 40; iii) Các ví dụ từ 41 đến 49; iv) Các ví dụ từ 50 đến 70; v) Các ví dụ từ 71 đến 89; vi) Các ví dụ từ 90 đến 109; vii) Các ví dụ từ 110 đến 129; viii) Các ví dụ từ 130 đến 149; ix) Các ví dụ từ 150 đến 169; x) Các ví dụ từ 170 đến 189; xi) Các ví dụ từ 190 đến 209; xii) Các ví dụ từ 210 đến 229; xiii) Các ví dụ từ 230 đến 249; xiv) Các ví dụ từ 250 đến 259; xv) Các ví dụ từ 270 đến 289; xvi) Các ví dụ từ 290 đến 309; xvii) Các ví dụ từ 310 đến 329; xviii) Các ví dụ từ 330 đến 349; xix) Các ví dụ từ 350 đến 369; xx) Các ví dụ từ 370 đến 384; xxi) Các ví dụ từ 385 đến 394; xxii) Các ví dụ từ 395 đến 407; xxiii) Các ví dụ từ 408 đến 427; xxiii) Các ví dụ từ 428 đến 447; xxiv) Các ví dụ từ 448 đến 467; hoặc xxvi) Các ví dụ từ 468 đến 488; xxvii) Các ví dụ từ 489 đến 509; xxviii) Các ví dụ từ 510 đến 530; xxvix) Các ví dụ từ 531 đến 551; xxx) Các ví dụ từ 552 đến 572; xxxi) Các ví dụ từ 573 đến 593; xxxii) Các ví dụ từ 594 đến 614; xxxiii) Các ví dụ từ 615 đến 635; xxxiv) Các ví dụ từ 636 đến 686; xxxv) Các ví dụ từ 687 đến 707; xxxvi) Các ví dụ từ 708 đến 728; xxxvii) Các ví dụ từ 729 đến 749; xxxviii) Các ví dụ từ 750 đến 770; xxxix) Các ví dụ từ 771 đến 791; xl) Các ví dụ từ 792 đến 812; xli) Các ví dụ từ 813 đến 819, hoặc muối dược dụng của solvat của nó dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị

bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (e) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất của bước (b) nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET.

Theo ví dụ khác, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) phát hiện sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này trong mẫu lấy từ đối tượng; và (b) cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của solvat của nó. Theo một số phương án, các phương pháp còn bao gồm bước (sau bước (b)) (c) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (d) cho đối tượng sử dụng chất ức chế RET thứ hai, trong đó chất ức chế RET thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, và BLU6864, dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (e) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (b) nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) phát hiện sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này trong mẫu lấy từ đối tượng; và (b) cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I được chọn từ i) Các ví dụ 1 đến 20; ii) Các ví dụ từ 21 đến 40; iii) Các ví dụ từ 41 đến 49; iv) Các ví dụ từ 50 đến 70; v) Các ví dụ từ 71 đến 89; vi) Các ví dụ từ 90 đến 109; vii) Các ví dụ từ 110 đến 129; viii) Các ví dụ từ 130 đến 149; ix) Các ví dụ từ 150 đến 169; x) Các ví dụ từ 170 đến 189; xi) Các ví dụ từ 190 đến 209; xii) Các ví dụ từ 210 đến 229; xiii) Các ví dụ từ 230 đến 249; xiv) Các ví dụ từ 250 đến 259; xv) Các ví dụ từ 270 đến 289; xvi) Các ví dụ từ 290 đến 309; xvii) Các ví dụ từ 310 đến 329; xviii) Các ví dụ từ 330 đến 349; xix) Các ví dụ từ 350 đến 369; xx) Các ví dụ từ 370 đến 384; xxi) Các ví dụ từ 385 đến 394; xxii) Các ví dụ từ 395 đến 407; xxiii) Các ví dụ từ 408 đến 427; xxiii) Các ví dụ từ 428

đến 447; xxiv) Các ví dụ từ 448 đến 467; hoặc xxvi) Các ví dụ từ 468 đến 488; xxvii) Các ví dụ từ 489 đến 509; xxviii) Các ví dụ từ 510 đến 530; xxvix) Các ví dụ từ 531 đến 551; xxx) Các ví dụ từ 552 đến 572; xxxi) Các ví dụ từ 573 đến 593; xxxii) Các ví dụ từ 594 đến 614; xxxiii) Các ví dụ từ 615 đến 635; xxxiv) Các ví dụ từ 636 đến 686; xxxv) Các ví dụ từ 687 đến 707; xxxvi) Các ví dụ từ 708 đến 728; xxxvii) Các ví dụ từ 729 đến 749; xxxviii) Các ví dụ từ 750 đến 770; xxxix) Các ví dụ từ 771 đến 791; xl) Các ví dụ từ 792 đến 812; xli) Các ví dụ từ 813 đến 819, hoặc muối dược dụng của solvat của nó. Theo một số phương án, các phương pháp còn bao gồm bước (sau bước (b)) (c) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (d) cho đối tượng sử dụng chất ức chế RET thứ hai, trong đó chất ức chế RET thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, và BLU6864, dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (e) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (b) nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) phát hiện một hoặc nhiều protein dung hợp nêu trong Bảng 1 và/hoặc một hoặc nhiều sự đột biến điểm/sự chèn đoạn/sự khuyết đoạn của protein RET kinaza nêu trong Bảng 2 trong mẫu lấy từ đối tượng; và (b) cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I được chọn từ i) Các ví dụ 1 đến 20; ii) Các ví dụ từ 21 đến 40; iii) Các ví dụ từ 41 đến 49; iv) Các ví dụ từ 50 đến 70; v) Các ví dụ từ 71 đến 89; vi) Các ví dụ từ 90 đến 109; vii) Các ví dụ từ 110 đến 129; viii) Các ví dụ từ 130 đến 149; ix) Các ví dụ từ 150 đến 169; x) Các ví dụ từ 170 đến 189; xi) Các ví dụ từ 190 đến 209; xii) Các ví dụ từ 210 đến 229; xiii) Các ví dụ từ 230 đến 249; xiv) Các ví dụ từ 250 đến 259; xv) Các ví dụ từ 270 đến 289; xvi) Các ví dụ từ 290 đến 309; xvii) Các ví dụ từ 310 đến 329; xviii) Các ví dụ từ 330 đến 349; xix) Các ví dụ từ 350 đến 369; xx) Các ví dụ từ 370 đến 384; xxi) Các ví dụ từ 385 đến 394; xxii) Các ví dụ từ 395 đến 407; xxiii) Các ví dụ từ 408 đến 427; xxiii) Các ví dụ từ 428 đến 447; xxiv) Các ví dụ từ 448 đến 467; hoặc xxvi) Các ví dụ từ 468 đến 488; xxvii) Các ví dụ từ 489 đến 509; xxviii) Các ví dụ từ 510 đến 530; xxvix) Các ví dụ từ 531 đến 551;

xxx) Các ví dụ từ 552 đến 572; xxxi) Các ví dụ từ 573 đến 593; xxxii) Các ví dụ từ 594 đến 614; xxxiii) Các ví dụ từ 615 đến 635; xxxiv) Các ví dụ từ 636 đến 686; xxxv) Các ví dụ từ 687 đến 707; xxxvi) Các ví dụ từ 708 đến 728; xxxvii) Các ví dụ từ 729 đến 749; xxxviii) Các ví dụ từ 750 đến 770; xxxix) Các ví dụ từ 771 đến 791; xl) Các ví dụ từ 792 đến 812; xli) Các ví dụ từ 813 đến 819, hoặc muối dược dụng của solvat của nó. Theo một số phương án, các phương pháp còn bao gồm bước (sau bước (b)) (c) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET nêu trong Bảng 3 hoặc 4 hay không; và (d) cho đối tượng sử dụng chất ức chế RET thứ hai, trong đó chất ức chế RET thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, và BLU6864, dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (e) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (b) nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) phát hiện protein dung hợp KIF5B-RET trong mẫu lấy từ đối tượng; và (b) cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I được chọn từ i) Các ví dụ 1 đến 20; ii) Các ví dụ từ 21 đến 40; iii) Các ví dụ từ 41 đến 49; iv) Các ví dụ từ 50 đến 70; v) Các ví dụ từ 71 đến 89; vi) Các ví dụ từ 90 đến 109; vii) Các ví dụ từ 110 đến 129; viii) Các ví dụ từ 130 đến 149; ix) Các ví dụ từ 150 đến 169; x) Các ví dụ từ 170 đến 189; xi) Các ví dụ từ 190 đến 209; xii) Các ví dụ từ 210 đến 229; xiii) Các ví dụ từ 230 đến 249; xiv) Các ví dụ từ 250 đến 259; xv) Các ví dụ từ 270 đến 289; xvi) Các ví dụ từ 290 đến 309; xvii) Các ví dụ từ 310 đến 329; xviii) Các ví dụ từ 330 đến 349; xix) Các ví dụ từ 350 đến 369; xx) Các ví dụ từ 370 đến 384; xxi) Các ví dụ từ 385 đến 394; xxii) Các ví dụ từ 395 đến 407; xxiii) Các ví dụ từ 408 đến 427; xxiii) Các ví dụ từ 428 đến 447; xxiv) Các ví dụ từ 448 đến 467; hoặc xxvi) Các ví dụ từ 468 đến 488; xxvii) Các ví dụ từ 489 đến 509; xxviii) Các ví dụ từ 510 đến 530; xxvix) Các ví dụ từ 531 đến 551; xxx) Các ví dụ từ 552 đến 572; xxxi) Các ví dụ từ 573 đến 593; xxxii) Các ví dụ từ 594 đến 614; xxxiii) Các ví dụ từ 615 đến 635; xxxiv) Các ví dụ từ 636 đến 686; xxxv) Các ví dụ từ 687 đến 707; xxxvi) Các ví dụ từ 708 đến 728; xxxvii) Các ví dụ từ 729 đến 749; xxxviii) Các ví dụ từ 750

đến 770; xxxix) Các ví dụ từ 771 đến 791; xl) Các ví dụ từ 792 đến 812; xli) Các ví dụ từ 813 đến 819, hoặc muối dược dụng của solvat của nó. Theo một số phương án, các phương pháp còn bao gồm bước (sau bước (b)) (c) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có sự đột biến V804M kháng lại chất ức chế RET hay không; và (d) cho đối tượng sử dụng chất ức chế RET thứ hai, trong đó chất ức chế RET thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, và BLU6864, dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (e) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (b) nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET.

Ngoài ra, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) phát hiện sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này trong mẫu lấy từ đối tượng; và (b) cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, các phương pháp còn bao gồm bước (sau bước (b)) (c) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (d) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (b) dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai, hợp chất thứ hai có công thức I hoặc muối dược dụng của nó, hoặc liệu pháp miễn dịch) hoặc liệu pháp trị bệnh ung thư (ví dụ, phẫu thuật hoặc xạ trị) nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) phát hiện sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này trong mẫu lấy từ đối tượng; và (b) cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I được chọn từ i) Các ví dụ 1 đến 20; ii) Các ví dụ từ 21 đến 40; iii) Các ví dụ từ 41 đến 49; iv) Các ví dụ từ 50 đến 70; v) Các ví dụ từ 71 đến 89; vi) Các ví dụ từ 90 đến 109; vii) Các ví dụ từ 110 đến 129; viii) Các ví dụ từ 130 đến 149; ix) Các ví dụ từ 150 đến

169; x) Các ví dụ từ 170 đến 189; xi) Các ví dụ từ 190 đến 209; xii) Các ví dụ từ 210 đến 229; xiii) Các ví dụ từ 230 đến 249; xiv) Các ví dụ từ 250 đến 259; xv) Các ví dụ từ 270 đến 289; xvi) Các ví dụ từ 290 đến 309; xvii) Các ví dụ từ 310 đến 329; xviii) Các ví dụ từ 330 đến 349; xix) Các ví dụ từ 350 đến 369; xx) Các ví dụ từ 370 đến 384; xxi) Các ví dụ từ 385 đến 394; xxii) Các ví dụ từ 395 đến 407; xxiii) Các ví dụ từ 408 đến 427; xxiii) Các ví dụ từ 428 đến 447; xxiv) Các ví dụ từ 448 đến 467; hoặc xxvi) Các ví dụ từ 468 đến 488; xxvii) Các ví dụ từ 489 đến 509; xxviii) Các ví dụ từ 510 đến 530; xxvix) Các ví dụ từ 531 đến 551; xxx) Các ví dụ từ 552 đến 572; xxxi) Các ví dụ từ 573 đến 593; xxxii) Các ví dụ từ 594 đến 614; xxxiii) Các ví dụ từ 615 đến 635; xxxiv) Các ví dụ từ 636 đến 686; xxxv) Các ví dụ từ 687 đến 707; xxxvi) Các ví dụ từ 708 đến 728; xxxvii) Các ví dụ từ 729 đến 749; xxxviii) Các ví dụ từ 750 đến 770; xxxix) Các ví dụ từ 771 đến 791; xl) Các ví dụ từ 792 đến 812; xli) Các ví dụ từ 813 đến 819, hoặc muối dược dụng của solvat của nó. Theo một số phương án, các phương pháp còn bao gồm bước (sau bước (b)) (c) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (d) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (b) dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai, hợp chất thứ hai có công thức I hoặc muối dược dụng của nó, hoặc liệu pháp miễn dịch) hoặc liệu pháp trị bệnh ung thư (ví dụ, phẫu thuật hoặc xạ trị) nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) phát hiện một hoặc nhiều protein dung hợp nêu trong Bảng 1 và/hoặc một hoặc nhiều sự đột biến điểm/sự chèn đoạn/sự khuyết đoạn của protein RET kinaza nêu trong Bảng 2 trong mẫu lấy từ đối tượng; và (b) cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất có công thức I được chọn từ i) Các ví dụ 1 đến 20; ii) Các ví dụ từ 21 đến 40; iii) Các ví dụ từ 41 đến 49; iv) Các ví dụ từ 50 đến 70; v) Các ví dụ từ 71 đến 89; vi) Các ví dụ từ 90 đến 109; vii) Các ví dụ từ 110 đến 129; viii) Các ví dụ từ 130 đến 149; ix) Các ví dụ từ 150 đến 169; x) Các ví dụ từ 170 đến 189; xi) Các ví dụ từ 190 đến 209; xii) Các ví dụ từ 210 đến 229; xiii) Các ví dụ từ 230 đến 249; xiv) Các ví dụ từ 250 đến 259; xv) Các ví dụ từ 270 đến 289; xvi) Các ví dụ từ 290 đến 309; xvii) Các ví dụ từ 310 đến 329;

xviii) Các ví dụ từ 330 đến 349; xix) Các ví dụ từ 350 đến 369; xx) Các ví dụ từ 370 đến 384; xxi) Các ví dụ từ 385 đến 394; xxii) Các ví dụ từ 395 đến 407; xxiii) Các ví dụ từ 408 đến 427; xxiii) Các ví dụ từ 428 đến 447; xxiv) Các ví dụ từ 448 đến 467; hoặc xxvi) Các ví dụ từ 468 đến 488; xxvii) Các ví dụ từ 489 đến 509; xxviii) Các ví dụ từ 510 đến 530; xxvix) Các ví dụ từ 531 đến 551; xxx) Các ví dụ từ 552 đến 572; xxxi) Các ví dụ từ 573 đến 593; xxxii) Các ví dụ từ 594 đến 614; xxxiii) Các ví dụ từ 615 đến 635; xxxiv) Các ví dụ từ 636 đến 686; xxxv) Các ví dụ từ 687 đến 707; xxxvi) Các ví dụ từ 708 đến 728; xxxvii) Các ví dụ từ 729 đến 749; xxxviii) Các ví dụ từ 750 đến 770; xxxix) Các ví dụ từ 771 đến 791; xl) Các ví dụ từ 792 đến 812; xli) Các ví dụ từ 813 đến 819, hoặc muối dược dụng của solvat của nó. Theo một số phương án, các phương pháp còn bao gồm bước (sau bước (b)) (c) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET nêu trong Bảng 3 hoặc 4 hay không; và (d) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (b) dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai, hợp chất thứ hai có công thức I hoặc muối dược dụng của nó, hoặc liệu pháp miễn dịch) hoặc liệu pháp trị bệnh ung thư (ví dụ, phẫu thuật hoặc xạ trị) nếu đối tượng có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, chất ức chế RET thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, và BLU6864 được sử dụng trong bước (d). Theo một số phương án, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư liên quan đến RET ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) phát hiện protein dung hợp KIF5B-RET trong mẫu lấy từ đối tượng; và (b) cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I được chọn từ i) Các ví dụ 1 đến 20; ii) Các ví dụ từ 21 đến 40; iii) Các ví dụ từ 41 đến 49; iv) Các ví dụ từ 50 đến 70; v) Các ví dụ từ 71 đến 89; vi) Các ví dụ từ 90 đến 109; vii) Các ví dụ từ 110 đến 129; viii) Các ví dụ từ 130 đến 149; ix) Các ví dụ từ 150 đến 169; x) Các ví dụ từ 170 đến 189; xi) Các ví dụ từ 190 đến 209; xii) Các ví dụ từ 210 đến 229; xiii) Các ví dụ từ 230 đến 249; xiv) Các ví dụ từ 250 đến 259; xv) Các ví dụ từ 270 đến 289; xvi) Các ví dụ từ 290 đến 309; xvii) Các ví dụ từ 310 đến 329; xviii) Các ví dụ từ 330 đến 349; xix) Các ví dụ từ 350 đến 369; xx) Các ví dụ từ 370 đến 384; xxi) Các ví dụ từ 385 đến 394; xxii) Các ví dụ từ 395 đến 407; xxiii) Các ví dụ từ 408 đến 427; xxiii) Các ví dụ từ 428 đến

447; xxiv) Các ví dụ từ 448 đến 467; hoặc xxvi) Các ví dụ từ 468 đến 488; xxvii) Các ví dụ từ 489 đến 509; xxviii) Các ví dụ từ 510 đến 530; xxvix) Các ví dụ từ 531 đến 551; xxx) Các ví dụ từ 552 đến 572; xxxi) Các ví dụ từ 573 đến 593; xxxii) Các ví dụ từ 594 đến 614; xxxiii) Các ví dụ từ 615 đến 635; xxxiv) Các ví dụ từ 636 đến 686; xxxv) Các ví dụ từ 687 đến 707; xxxvi) Các ví dụ từ 708 đến 728; xxxvii) Các ví dụ từ 729 đến 749; xxxviii) Các ví dụ từ 750 đến 770; xxxix) Các ví dụ từ 771 đến 791; xl) Các ví dụ từ 792 đến 812; xli) Các ví dụ từ 813 đến 819, hoặc muối dược dụng của solvat của nó. Theo một số phương án, các phương pháp còn bao gồm bước (sau bước (b)) (c) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có sự đột biến V804M kháng lại chất ức chế RET hay không; và (d) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (b) dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai, hợp chất thứ hai có công thức I hoặc muối dược dụng của nó, hoặc liệu pháp miễn dịch) hoặc liệu pháp trị bệnh ung thư (ví dụ, phẫu thuật hoặc xạ trị) nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, chất ức chế RET thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm cabozantinib, vandetanib, alectinib, sorafenib, lenvatinib, ponatinib, dovitinib, sunitinib, foretinib, BLU667, và BLU6864 được sử dụng trong bước (d).

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp để chọn lọc chế độ điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: xác định đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET; và chọn lọc chế độ điều trị bao gồm sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó được sử dụng kết hợp với chất ức chế RET thứ nhất này. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp để chọn lọc chế độ điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm bước: chọn lọc chế độ điều trị bao gồm cho đối tượng, đã được xác định là có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET, sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Sáng chế cũng mô tả phương pháp chọn lọc đối tượng mắc bệnh ung thư để điều trị không bao gồm chất ức chế RET thứ nhất dưới dạng liệu pháp đơn, bao gồm các bước: xác định đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến

kháng lại chất ức chế RET; và chọn lọc đối tượng đã được xác định để điều trị bao gồm các hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp chọn lọc đối tượng mắc bệnh ung thư để điều trị không bao gồm chất ức chế RET thứ nhất dưới dạng liệu pháp đơn, bao gồm các bước: chọn lọc đối tượng đã được xác định là có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET để điều trị bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể bao gồm sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E.

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp xác định khả năng đối tượng mắc bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET) sẽ có đáp ứng dương tính với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất dưới dạng liệu pháp đơn, bao gồm các bước: xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và xác định rằng đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có khả năng có đáp ứng dương tính giảm (nghĩa là khả năng có đáp ứng âm tính tăng) với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất dưới dạng liệu pháp đơn. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp xác định khả năng đối tượng mắc bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET) sẽ có đáp ứng dương tính với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất dưới dạng liệu pháp đơn, bao gồm các bước: xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và xác định rằng đối tượng không có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có khả năng có đáp ứng dương tính tăng lên với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất dưới dạng liệu pháp đơn so với đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp dự đoán hiệu quả điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất dưới dạng liệu pháp đơn ở đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và xác định rằng việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất dưới dạng liệu pháp đơn ít có hiệu quả ở đối tượng có tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp dự đoán hiệu quả điều trị bằng chất ức

chế RET thứ nhất dưới dạng liệu pháp đơn ở đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: xác định rằng việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất dưới dạng liệu pháp đơn ít có hiệu quả ở đối tượng có tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể bao gồm sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: (a) cho đối tượng sử dụng một hoặc nhiều liều của chất ức chế RET thứ nhất trong một khoảng thời gian; (b) sau bước (a), xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (c) cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (d) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất này theo bước (a) nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, trong đó đối tượng được cho sử dụng liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất theo bước (a), đối tượng này cũng có thể được cho sử dụng chất trị bệnh ung thư khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai hoặc hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, hoặc liệu pháp miễn dịch). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất trị bệnh ung thư bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất ức chế RET khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là liệu pháp miễn dịch. Theo một số phương án của bước (c), chất ức chế RET khác có thể là chất ức chế RET thứ nhất được sử dụng trong bước (a). Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có

thể bao gồm sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: (a) cho đối tượng sử dụng một hoặc nhiều liều của chất ức chế RET thứ nhất trong một khoảng thời gian; (b) sau bước (a), xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (c) cho đối tượng sử dụng chất ức chế RET thứ hai dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (d) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất theo bước (a) nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, trong đó đối tượng được cho sử dụng liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất theo bước (a), đối tượng này cũng có thể được cho sử dụng chất trị bệnh ung thư khác. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể bao gồm sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E. Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất trị bệnh ung thư bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất ức chế RET khác (ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là liệu pháp miễn dịch.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến RET) bao gồm các bước: (a) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng mắc bệnh ung thư và đã được cho sử dụng trước đó một hoặc nhiều liều của chất ức chế RET thứ nhất, có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (b) cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (c) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất đã được sử dụng trước đó nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, trong đó đối tượng được cho sử

dụng liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất đã được cho sử dụng trước đó, đối tượng này cũng có thể được cho sử dụng chất trị bệnh ung thư khác (ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, hoặc liệu pháp miễn dịch). Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể bao gồm sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E. Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất trị bệnh ung thư bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất ức chế RET khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là liệu pháp miễn dịch. Theo một số phương án của bước (b), chất trị bệnh ung thư khác có thể là chất ức chế RET thứ nhất được sử dụng trong bước (a).

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: (a) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng mắc bệnh ung thư và đã được cho sử dụng trước đó một hoặc nhiều liều của chất ức chế RET thứ nhất có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (b) cho đối tượng sử dụng chất ức chế RET thứ hai dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (c) cho đối tượng sử dụng các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất đã được sử dụng trước đó nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, trong đó đối tượng được cho sử dụng các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất này đã được sử dụng trước đó, đối tượng này cũng có thể được cho sử dụng chất trị bệnh ung thư khác. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể bao gồm sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E. Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất trị bệnh ung thư bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất trị bệnh ung

thư bổ sung là chất ức chế RET khác (ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là liệu pháp miễn dịch. Theo một số phương án của bước (b), chất trị bệnh ung thư khác có thể là chất ức chế RET thứ nhất được sử dụng trong bước (a).

Sáng chế cũng mô tả phương pháp chọn lọc chế độ điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước (a) cho đối tượng sử dụng một hoặc nhiều liều của chất ức chế RET thứ nhất trong một khoảng thời gian; (b) sau bước (a), xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (c) chọn lọc hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác cho đối tượng nếu đối tượng này có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (d) chọn lọc các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất theo bước (a) cho đối tượng nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, khi các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất theo bước (a) được chọn lọc cho đối tượng, phương pháp này có thể còn bao gồm bước chọn lọc các liều của chất trị bệnh ung thư khác cho đối tượng. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể bao gồm sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E. Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất trị bệnh ung thư bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất ức chế RET khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là liệu pháp miễn dịch. Theo một số phương án của bước (c), chất ức chế RET khác có thể là chất ức chế RET thứ nhất được sử dụng trong bước (a).

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp chọn lọc chế độ điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: (a) cho đối tượng sử dụng một hoặc nhiều liều của chất ức chế RET thứ nhất trong một khoảng thời gian; (b) sau bước (a), xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (c) chọn lọc chất ức chế RET thứ hai dưới dạng liệu pháp đơn hoặc

kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác nếu đối tượng này có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (d) chọn lọc các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất theo bước (a) cho đối tượng nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, khi các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất theo bước (a) được chọn cho đối tượng, phương pháp này có thể còn bao gồm bước chọn lọc các liều của chất trị bệnh ung thư khác cho đối tượng. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể bao gồm sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E. Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất trị bệnh ung thư bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất ức chế RET khác (ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là liệu pháp miễn dịch. Theo một số phương án, RET khác có thể là chất ức chế RET thứ nhất được sử dụng trong bước (a).

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp chọn lọc chế độ điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: (a) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng mắc bệnh ung thư và đã được cho sử dụng trước đó một hoặc nhiều liều của chất ức chế RET thứ nhất có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; (b) chọn lọc hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác cho đối tượng nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (c) chọn lọc các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất đã được sử dụng trước đó cho đối tượng nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, khi các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất này đã được sử dụng trước đó cho đối tượng được chọn cho đối tượng, phương pháp này có thể còn bao gồm chọn lọc các liều của chất trị bệnh ung thư khác (ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, hoặc liệu pháp miễn dịch) cho đối tượng. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế

RET thứ nhất. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể bao gồm sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E. Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất trị bệnh ung thư bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất ức chế RET khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là liệu pháp miễn dịch. Theo một số phương án của bước (c), chất ức chế RET khác có thể là chất ức chế RET thứ nhất được sử dụng trong bước (a).

Sáng chế cũng mô tả phương pháp chọn lọc chế độ điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: (a) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng mắc bệnh ung thư và đã được cho sử dụng trước đó một hoặc nhiều liều của chất ức chế RET thứ nhất có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; (b) chọn lọc chất ức chế RET thứ hai dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác cho đối tượng nếu đối tượng này có tế bào ung thư có ít nhất một sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (c) chọn lọc các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất đã được sử dụng trước đó cho đối tượng nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, khi các liều bổ sung của chất ức chế RET thứ nhất đã được sử dụng trước đó cho đối tượng được chọn cho đối tượng, phương pháp này có thể còn bao gồm bước chọn lọc các liều của chất trị bệnh ung thư khác (ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, hoặc liệu pháp miễn dịch) cho đối tượng. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể bao gồm sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E. Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất trị bệnh ung thư bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất ức chế RET khác (ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là liệu pháp miễn dịch. Theo một số phương án, RET khác có thể là chất ức chế RET thứ nhất được sử dụng

trong bước (a).

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp xác định nguy cơ phát triển bệnh ung thư của đối tượng có mức độ kháng lại nhất định với chất ức chế RET thứ nhất bao gồm các bước: xác định xem tế bào trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và xác định đối tượng có tế bào có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET là có khả năng gia tăng về sự phát triển bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với chất ức chế RET thứ nhất. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp xác định nguy cơ của đối tượng về sự phát triển bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với chất ức chế RET thứ nhất bao gồm bước: xác định đối tượng có tế bào có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET, là có khả năng gia tăng về sự phát triển bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với chất ức chế RET thứ nhất. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp xác định sự có mặt của bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với chất ức chế RET thứ nhất bao gồm các bước: xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và xác định rằng đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET mắc bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với chất ức chế RET thứ nhất. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp xác định sự có mặt của bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với chất ức chế RET thứ nhất ở đối tượng bao gồm các bước: xác định rằng đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET, là mắc bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với chất ức chế RET thứ nhất. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 và 4. Ví dụ, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể bao gồm sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E.

Theo một số phương án của phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở đây, sự đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng chất ức chế RET thứ nhất có thể là đột biến bất kỳ trong số các đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 hoặc 4 (ví dụ, sự thay thế ở vị trí axit amin 804, ví dụ, V804M, V804L, hoặc V804E).

Theo một số phương án, sự có mặt của một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức

chế RET trong khối u làm cho khối u có khả năng kháng lại cao hơn đối với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Các phương pháp hữu ích khi sự đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho khối u có khả năng kháng lại cao hơn với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó được mô tả dưới đây. Ví dụ, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: xác định đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET; và cho đối tượng đã xác định này sử dụng chế độ điều trị không bao gồm hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn (ví dụ, chất ức chế RET kinaza thứ hai). Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng được xác định là có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng chế độ điều trị không bao gồm hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn (ví dụ, chất ức chế RET kinaza thứ hai). Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó.

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp để chọn lọc chế độ điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: xác định đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET; và chọn lọc chế độ điều trị không bao gồm hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn cho đối tượng đã xác định (ví dụ, chất ức chế RET kinaza thứ hai). Sáng chế cũng mô tả các phương pháp để chọn lọc chế độ điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: chọn lọc chế độ điều trị không bao gồm hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn (ví dụ, chất ức chế RET kinaza thứ hai) cho đối tượng đã xác định là có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp chọn lọc đối tượng mắc bệnh ung thư cho chế độ điều trị không bao gồm hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn (ví dụ, chất ức chế RET kinaza thứ hai) bao gồm các bước: xác định đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET; và chọn lọc đối tượng đã xác định cho chế độ điều trị không bao gồm hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn (ví dụ, chất ức chế RET kinaza thứ hai). Sáng chế cũng mô tả các phương pháp chọn lọc đối

tượng mắc bệnh ung thư cho chế độ điều trị không bao gồm hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn (ví dụ, chất ức chế RET kinaza thứ hai) bao gồm các bước: chọn lọc đối tượng đã xác định là có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET cho chế độ điều trị không bao gồm hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó.

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp xác định khả năng đối tượng mắc bệnh ung thư sẽ có đáp ứng dương tính đối với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn bao gồm các bước: xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và xác định rằng đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có khả năng có đáp ứng dương tính giảm với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp xác định khả năng đối tượng mắc bệnh ung thư sẽ có đáp ứng dương tính với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn bao gồm các bước: xác định rằng đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có khả năng có đáp ứng dương tính giảm với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp dự đoán hiệu quả điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn ở đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và xác định rằng việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn ít có hiệu quả ở đối tượng có tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp dự đoán hiệu quả điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn ở đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm bước: xác định rằng việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn ít có hiệu quả ở đối tượng có tế bào ung thư

trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: (a) sử dụng một hoặc nhiều liều của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó trong một khoảng thời gian; (b) sau bước (a), xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (c) cho đối tượng, có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET, sử dụng chất ức chế RET thứ hai hoặc hợp chất thứ hai có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác; hoặc (d) cho đối tượng có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET sử dụng các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (a). Theo một số phương án, trong đó đối tượng được cho sử dụng các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (a), đối tượng này cũng có thể được cho sử dụng chất trị bệnh ung thư khác hoặc hợp chất thứ hai có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất trị bệnh ung thư bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất ức chế RET khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là liệu pháp miễn dịch. Theo một số phương án, RET khác có thể là hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó được sử dụng trong bước (a).

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: (a) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng mắc bệnh ung thư và đã được cho sử dụng trước đó một hoặc nhiều liều của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; (b) cho đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET sử dụng chất ức chế RET thứ hai hoặc hợp chất thứ hai có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết

hợp với chất trị bệnh ung thư khác; hoặc (c) cho đối tượng có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET sử dụng các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó đã sử dụng trước đó. Theo một số phương án, trong đó đối tượng được cho sử dụng các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (a), đối tượng cũng có thể được cho sử dụng chất trị bệnh ung thư khác. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất trị bệnh ung thư bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất ức chế RET khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là liệu pháp miễn dịch. Theo một số phương án, RET khác có thể là hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó được sử dụng trong bước (a).

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp để chọn lọc chế độ điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: (a) cho đối tượng sử dụng một hoặc nhiều liều của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó trong một khoảng thời gian; (b) sau bước (a), xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và (c) chọn lọc chất ức chế RET thứ hai hoặc hợp chất thứ hai có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác cho đối tượng nếu đối tượng này có tế bào ung thư có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (d) chọn lọc các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (a) cho đối tượng nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, trong đó các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó theo bước (a) được chọn cho đối tượng, phương pháp này cũng có thể còn bao gồm bước chọn lọc chất trị bệnh ung thư khác. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất trị bệnh ung thư bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất ức chế RET khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là liệu pháp miễn

dịch. Theo một số phương án, RET khác có thể là hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó được sử dụng trong bước (a).

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp để chọn lọc chế độ điều trị cho đối tượng mắc bệnh ung thư bao gồm các bước: (a) xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng mắc bệnh ung thư và đã được cho sử dụng trước đó một hoặc nhiều liều của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; (b) chọn lọc chất ức chế RET thứ hai hoặc hợp chất thứ hai có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng liệu pháp đơn hoặc kết hợp với chất trị bệnh ung thư khác cho đối tượng nếu đối tượng này có tế bào ung thư có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET; hoặc (c) chọn lọc các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó đã được sử dụng trước đó cho đối tượng nếu đối tượng này có tế bào ung thư không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET. Theo một số phương án, trong đó các liều bổ sung của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó của bước (a) được chọn cho đối tượng, phương pháp này cũng có thể còn bao gồm bước chọn lọc chất trị bệnh ung thư khác. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất trị bệnh ung thư bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, chất trị bệnh ung thư bổ sung là chất ức chế RET khác (ví dụ, chất ức chế RET thứ hai). Theo một số phương án, chất trị bệnh ung thư bổ sung là liệu pháp miễn dịch. Theo một số phương án, RET khác có thể là hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó được sử dụng trong bước (a).

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp xác định nguy cơ của đối tượng về sự phát triển bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó bao gồm các bước: xác định xem tế bào trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và xác định đối tượng nếu đối tượng này có tế bào có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET là có khả năng gia tăng về sự phát triển bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp xác định nguy cơ của đối tượng về sự phát triển bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat

dược dụng của nó bao gồm các bước: xác định đối tượng có tế bào có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET là có khả năng gia tăng về sự phát triển bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp xác định sự có mặt của bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó bao gồm các bước: xác định xem tế bào ung thư trong mẫu thu được từ đối tượng có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET hay không; và xác định rằng đối tượng này có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET mắc bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp xác định sự có mặt của bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó ở đối tượng, bao gồm bước: xác định rằng đối tượng có tế bào ung thư có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET mắc bệnh ung thư có mức độ kháng lại nhất định với hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một số phương án của phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở đây, sự đột biến kháng lại chất ức chế RET làm cho tế bào ung thư hoặc khối u tăng tính kháng đối với việc điều trị bằng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, có thể là sự đột biến bất kỳ trong số các đột biến kháng lại chất ức chế RET được liệt kê trong Bảng 3 hoặc 4.

Các phương pháp xác định mức độ kháng lại của tế bào ung thư hoặc khối u đối với chất ức chế RET (ví dụ, chất ức chế bất kỳ trong số các chất ức chế RET được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực này) có thể được xác định bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, mức độ kháng lại của tế bào ung thư với chất ức chế RET có thể được đánh giá bằng cách xác định nồng độ ức chế 50% (IC_{50}) của chất ức chế RET (ví dụ, chất ức chế bất kỳ trong số các chất ức chế RET được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực này) về khả năng sống của tế bào ung thư. Theo các ví dụ khác, mức độ kháng lại của tế bào ung thư đối với chất ức chế RET có thể được đánh giá bằng cách xác định tốc độ sinh trưởng của tế bào ung thư với sự có mặt của chất ức chế RET (ví dụ, chất ức chế bất kỳ trong số các chất ức chế RET được mô tả ở đây). Theo các ví

dụ khác, mức độ kháng lại của khối u đối với chất ức chế RET có thể được đánh giá bằng cách xác định khối lượng hoặc kích thước của một hoặc nhiều khối u ở đối tượng theo thời gian trong khi điều trị bằng chất ức chế RET (ví dụ, chất ức chế bất kỳ trong số các chất ức chế RET được mô tả ở đây). Theo các ví dụ khác, mức độ kháng lại của tế bào ung thư hoặc khối u đối với chất ức chế RET có thể được đánh giá theo cách gián tiếp bằng cách xác định hoạt tính của RET kinaza bao gồm cả một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET (nghĩa là cùng RET kinaza được biểu hiện trong tế bào ung thư hoặc khối u ở đối tượng). Mức độ kháng lại của tế bào ung thư hoặc khối u có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET đối với một chất ức chế RET so với mức độ kháng lại trong tế bào ung thư hoặc khối u không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET (ví dụ, tế bào ung thư hoặc khối u không có cùng sự đột biến kháng lại chất ức chế RET, tế bào ung thư hoặc khối u không có sự đột biến bất kỳ kháng lại chất ức chế RET, hoặc tế bào ung thư hoặc khối u biểu hiện protein RET kiểu dại). Ví dụ, mức độ kháng lại xác định được của tế bào ung thư hoặc khối u có một hoặc nhiều đột biến kháng lại chất ức chế RET có thể là lớn hơn khoảng 1%, lớn hơn khoảng 2%, lớn hơn khoảng 3%,lớn hơn khoảng 4%, lớn hơn khoảng 5%, lớn hơn khoảng 6%, lớn hơn khoảng 7%, lớn hơn khoảng 8%, lớn hơn khoảng 9%, lớn hơn khoảng 10%, lớn hơn khoảng 11%, lớn hơn khoảng 12%, lớn hơn khoảng 13%, lớn hơn khoảng 14%, lớn hơn khoảng 15%, lớn hơn khoảng 20%, lớn hơn khoảng 25%, lớn hơn khoảng 30%, lớn hơn khoảng 35%, lớn hơn khoảng 40%, lớn hơn khoảng 45%, lớn hơn khoảng 50%, lớn hơn khoảng 60%, lớn hơn khoảng 70%, lớn hơn khoảng 80%, lớn hơn khoảng 90%, lớn hơn khoảng 100%, lớn hơn khoảng 110%, lớn hơn khoảng 120%, lớn hơn khoảng 130%, lớn hơn khoảng 140%, lớn hơn khoảng 150%, lớn hơn khoảng 160%, lớn hơn khoảng 170%, lớn hơn khoảng 180%, lớn hơn khoảng 190%, lớn hơn khoảng 200%, lớn hơn khoảng 210%, lớn hơn khoảng 220%, lớn hơn khoảng 230%, lớn hơn khoảng 240%, lớn hơn khoảng 250%, lớn hơn khoảng 260%, lớn hơn khoảng 270%, lớn hơn khoảng 280%, lớn hơn khoảng 290%, hoặc lớn hơn khoảng 300% so với mức độ kháng lại trong tế bào ung thư hoặc khối u không có sự đột biến kháng lại chất ức chế RET (ví dụ, tế bào ung thư hoặc khối u không có cùng sự đột biến kháng lại chất ức chế RET, tế bào ung thư hoặc khối u không có sự đột biến bất kỳ kháng lại chất ức chế RET, hoặc tế bào ung thư hoặc khối u biểu hiện protein RET kiểu dại).

RET được cho là đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển và sự sống của các thể

nhận cảm giác đau hướng tâm ở da và ruột. Chuột bị bất hoạt gen RET kinaza không có tế bào thần kinh ở ruột và có tính bất thường ở hệ thần kinh khác gợi ý rằng sản phẩm protein RET kinaza chức năng là cần thiết trong quá trình phát triển (Taraviras, S. et al., *Development*, 1999, 126:2785-2797). Ngoài ra, các nghiên cứu về nhóm bệnh nhân mắc bệnh Hirschsprung có đặc trưng là sự tắc ruột kết do không có sự phân bố thần kinh ruột kết bình thường có tỷ lệ cao hơn cả về sự đột biến RET mất chức năng đơn phát và có tính gia đình (Butler Tjaden N., et al., *Transl. Res.*, 2013, 162: 1-15). Hội chứng ruột kích thích (IBS) là bệnh phổ biến ảnh hưởng đến từ 10 đến 20% đối tượng ở các nước phát triển và được đặc trưng bởi thói quen đại tiện bất thường, đầy hơi và sự tăng mẫn cảm nội tạng (Camilleri, M., *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367: 1626-1635). Trong khi nguyên nhân bệnh của hội chứng IBS là chưa được biết, nó được cho là do rối loạn giữa não và đường dạ dày-ruột, sự rối loạn hệ vi sinh vật đường ruột hoặc mức độ viêm tăng. Các thay đổi về đường dạ dày-ruột này ảnh hưởng đến thời gian đi qua ruột bình thường dẫn đến chứng tiêu chảy hoặc chứng táo bón. Hơn nữa, ở nhiều bệnh nhân mắc hội chứng IBS, sự gây mẫn cảm của hệ thần kinh ngoại biên dẫn đến sự tăng mẫn cảm nội tạng hoặc chứng loạn cảm đau (Keszthelyi, D., *Eur. J. Pain*, 2012, 16: 1444-1454). Ví dụ, xem Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2015/0099762.

Theo đó, sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị cho bệnh nhân được chẩn đoán là mắc (hoặc được xác định là mắc) hội chứng ruột kích thích (IBS) bao gồm cả chứng tiêu chảy-chiếm ưu thế, chứng táo bón-chiếm ưu thế hoặc chứng tiêu chảy và táo bón xen kẽ nhau, chứng đầy hơi chức năng, chứng táo bón chức năng, chứng tiêu chảy chức năng, rối loạn ruột chức năng không đặc hiệu, hội chứng đau bụng chức năng, chứng táo bón tự phát mạn tính, rối loạn thực quản chức năng, rối loạn dạ dày-ruột tá chức năng, chứng đau hậu môn-trực tràng chức năng, và bệnh viêm ruột, bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị cho bệnh nhân được xác định hoặc chẩn đoán là mắc hội chứng ruột kích thích (IBS) liên quan đến RET (ví dụ, bệnh nhân đã được xác định hoặc chẩn đoán là mắc hội chứng ruột kích thích (IBS) liên quan đến RET bằng cách sử dụng kit đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, kit đã được FDA chấp thuận, để xác định sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, ở

bệnh nhân hoặc mẫu sinh thiết lấy từ bệnh nhân), bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó.

Sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị chứng đau liên quan đến hội chứng IBS bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó được sử dụng kết hợp với chất điều trị khác hữu ích để điều trị một hoặc nhiều triệu chứng của hội chứng IBS.

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp điều trị hội chứng ruột kích thích (IBS) ở bệnh nhân cần điều trị, phương pháp này bao gồm các bước: (a) xác định xem hội chứng ruột kích thích (IBS) ở bệnh nhân là hội chứng IBS liên quan đến RET hay không (ví dụ, bằng cách sử dụng kit đã được cơ quan có thẩm quyền chấp thuận, ví dụ, kit đã được FDA chấp thuận, để xác định sự rối loạn của gen RET, RET kinaza, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính hoặc nồng độ của thành phần bất kỳ trong số các thành phần này, ở bệnh nhân hoặc mẫu sinh thiết lấy từ bệnh nhân, hoặc bằng cách thực hiện thử nghiệm bất kỳ trong số các ví dụ không làm giới hạn của các thử nghiệm được mô tả ở đây); và (b) nếu hội chứng IBS này được xác định là IBS liên quan đến RET, cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế hữu ích để điều trị hội chứng ruột kích thích (IBS) kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị hoặc liệu pháp bổ sung hữu ích trong việc điều trị hội chứng ruột kích thích hoạt động theo cơ chế tác dụng giống nhau hoặc khác nhau. Ít nhất một chất điều trị bổ sung có thể được sử dụng với hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó dưới dạng một phần của các dạng liều dùng riêng biệt hoặc giống nhau, qua các đường sử dụng giống nhau hoặc khác nhau, và theo liệu trình sử dụng giống nhau hoặc khác nhau theo thực hành dược chuẩn đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các ví dụ không làm giới hạn của các chất điều trị bổ sung để điều trị hội chứng ruột kích thích (IBS) bao gồm các men vi sinh, các sản phẩm bổ sung chất xơ (ví dụ, psyllium, metylxenluloza), thuốc chống tiêu chảy (ví dụ, loperamide), chất kết dính axit mật (ví dụ, cholestyramine, colestipol, colesevelam), thuốc chống tiết cholin và thuốc chống co thắt (ví dụ, hyoscyamine, dicyclomine), các thuốc chống trầm cảm (ví dụ, thuốc

chống trầm cảm có ba vòng như imipramine hoặc notriptyline hoặc chất ức chế sự tái hấp thu serotonin chọn lọc (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) như fluoxetine hoặc paroxetine), các thuốc kháng sinh (ví dụ, rifaximin), alosetron, và lubiprostone.

Theo đó, sáng chế cũng mô tả ở đây phương pháp điều trị hội chứng ruột kích thích (IBS), bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng tổ hợp dược phẩm để điều trị hội chứng IBS, tổ hợp này chứa (a) hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, (b) chất điều trị bổ sung, và (c) tùy ý, ít nhất một chất mang dược dụng để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt để điều trị hội chứng IBS, trong đó lượng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó và chất điều trị bổ sung này cùng nhau có hiệu quả trong việc điều trị IBS. Theo một phương án, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, và chất điều trị bổ sung này được sử dụng đồng thời dưới dạng các liều dùng riêng biệt. Theo một phương án, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, và chất điều trị bổ sung này được sử dụng dưới dạng các liều dùng riêng biệt lần lượt theo thứ tự bất kỳ, với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị cùng nhau, ví dụ, theo các liều dùng hàng ngày hoặc không liên tục. Theo một phương án, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, và chất điều trị bổ sung này được sử dụng đồng thời dưới dạng liều dùng kết hợp.

Sáng chế cũng đề xuất ở đây (i) tổ hợp dược phẩm để điều trị hội chứng ruột kích thích ở bệnh nhân cần điều trị, tổ hợp này chứa (a) hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, (b) ít nhất một chất điều trị bổ sung (ví dụ, chất bất kỳ trong số các chất điều trị bổ sung làm ví dụ được mô tả ở đây để điều trị hội chứng ruột kích thích hoặc đã biết trong lĩnh vực này), và (c) tùy ý, ít nhất một chất mang dược dụng để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt để điều trị hội chứng ruột kích thích, trong đó lượng hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó và của chất điều trị bổ sung cùng nhau có hiệu quả trong việc điều trị hội chứng ruột kích thích; (ii) dược phẩm chứa tổ hợp này; (iii) sử dụng tổ hợp ày để bào chế thuốc để dùng điều trị hội chứng ruột kích thích; và (iv) bao gói hoặc sản phẩm thương mại chứa tổ hợp này dưới dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt; và phương pháp điều trị hội chứng ruột kích thích ở bệnh nhân cần điều trị. Theo một phương án bệnh nhân là người.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "tổ hợp dược phẩm" để chỉ liệu pháp dược thu được từ việc trộn lẫn hoặc kết hợp nhiều hơn một thành phần có hoạt tính

và bao gồm cả tổ hợp được cố định và không được cố định của các thành phần có hoạt tính. Thuật ngữ "tổ hợp được cố định" có nghĩa là cả hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó và ít nhất một chất điều trị bổ sung (ví dụ, chất hữu hiệu trong việc điều trị hội chứng ruột kích thích), được sử dụng cho bệnh nhân đồng thời ở dạng một chế phẩm hoặc liều dùng. Thuật ngữ "tổ hợp không được cố định" có nghĩa là cả hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó và ít nhất một chất điều trị bổ sung (ví dụ, chất hữu hiệu trong việc điều trị hội chứng ruột kích thích) được bào chế dưới dạng các chế phẩm hoặc liều dùng riêng rẽ, sao cho chúng có thể được sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị đồng thời, đồng thời hoặc lần lượt với các giới hạn thời gian can thiệp thay đổi, trong đó việc sử dụng này cung cấp nồng độ hữu hiệu nồng độ của hai hoặc nhiều hợp chất trong cơ thể của bệnh nhân. Theo một phương án, hợp chất có công thức I và chất điều trị bổ sung được bào chế dưới dạng các dạng liều dùng đơn vị riêng biệt, trong đó các dạng liều dùng riêng biệt này thích hợp cho việc sử dụng lần lượt hoặc đồng thời. Các thuật ngữ này cũng áp dụng cho các liệu pháp kết hợp, ví dụ, sử dụng ba hoặc nhiều thành phần có hoạt tính.

Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất ở đây có thể được sử dụng làm chất để hỗ trợ chăm sóc cho bệnh nhân đang điều trị bệnh ung thư. Ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, có thể hữu ích để làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến việc điều trị bằng một hoặc nhiều liệu pháp điều trị ung thư như các biến chứng gồm chứng tiêu chảy hoặc chứng táo bón và/hoặc chứng đau bụng. Ví dụ, xem Công bố đơn yêu cầu cấp Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 2015/0099762 và tài liệu: Hoffman, J.M. et al. *Gastroenterology* (2012) 142:844-854. Theo đó, hợp chất, hoặc muối dược dụng của nó, hoặc chế phẩm được đề xuất ở đây có thể được sử dụng cho bệnh nhân để điều trị một hoặc nhiều biến chứng có liên quan với việc điều trị bệnh ung thư (ví dụ, các biến chứng ở dạ dày-ruột như chứng tiêu chảy, chứng táo bón, hoặc chứng đau bụng).

Theo một số phương án, lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, có thể được sử dụng cho bệnh nhân đang điều trị bệnh ung thư (ví dụ, bệnh nhân có sự cố bất lợi liên quan đến việc điều trị bệnh ung thư như sự cố bất lợi liên quan đến miễn dịch hoặc biến chứng ở dạ dày-ruột bao gồm cả chứng tiêu chảy, chứng táo bón, và chứng đau bụng). Ví dụ, hợp chất được đề xuất ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng trong việc điều trị bệnh

viêm ruột kết hoặc hội chứng IBS có liên quan với việc sử dụng chất ức chế kiểm soát; ví dụ, xem tài liệu: Postow, M.A. et al. *Journal of Clinical Oncology* (2015) 33: 1974-1982. Theo một số phương án này, hợp chất được đề xuất ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, có thể được bào chế để có độ sinh khả dụng thấp và/hoặc được hướng đích để cung cấp ở đường dạ dày-ruột. Ví dụ, xem Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US 6.531.152.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp ức chế hoạt tính RET kinaza trong tế bào, bao gồm bước cho tế bào này tiếp xúc với hợp chất có công thức I. Theo một phương án, sự tiếp xúc diễn ra *in vitro*. Theo một phương án, sự tiếp xúc diễn ra *in vivo*. Theo một phương án, sự tiếp xúc diễn ra *in vivo*, trong đó phương pháp bao gồm bước cho đối tượng có tế bào có hoạt tính RET kinaza sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, tế bào là tế bào ung thư. Theo một phương án, tế bào ung thư là tế bào ung thư bất kỳ như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, tế bào ung thư là tế bào ung thư liên quan đến RET. Theo một số phương án, tế bào là tế bào dạ dày-ruột.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp ức chế hoạt tính RET kinaza ở tế bào của động vật có vú, bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với hợp chất có công thức I. Theo một phương án, sự tiếp xúc diễn ra *in vitro*. Theo một phương án, sự tiếp xúc diễn ra *in vivo*. Theo một phương án, sự tiếp xúc diễn ra *in vivo*, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho động vật có vú có tế bào có hoạt tính RET kinaza sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó. Theo một số phương án, tế bào của động vật có vú là tế bào ung thư của động vật có vú. Theo một phương án, tế bào ung thư của động vật có vú là bệnh ung thư bất kỳ như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, tế bào ung thư của động vật có vú là tế bào ung thư liên quan đến RET. Theo một số phương án, tế bào của động vật có vú là tế bào dạ dày-ruột.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "sự tiếp xúc" để chỉ sự tiếp xúc với nhau của các gốc được thể hiện trong hệ thống *in vitro* hoặc hệ thống *in vivo*. Ví dụ, "sự tiếp xúc" của RET kinaza với hợp chất được đề xuất ở đây bao gồm việc cho đối tượng hoặc bệnh nhân, như người, có RET kinaza sử dụng hợp chất được đề xuất ở đây, cũng như, ví dụ, việc đưa hợp chất được đề xuất ở đây vào mẫu chứa chế phẩm tế bào hoặc chế phẩm được tinh chế chứa RET kinaza.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp ức chế sự tăng sinh tế bào, *in vitro* hoặc *in vivo*, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp

chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa nó như được xác định ở đây

Cụm từ "lượng hữu hiệu" có nghĩa là lượng của hợp chất mà khi được sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị, là đủ để (i) điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến RET kinaza, (ii) làm giảm, cải thiện, hoặc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn cụ thể, hoặc (iii) làm chậm sự khởi phát của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn cụ thể được mô tả ở đây. Lượng của hợp chất có công thức I mà sẽ tương ứng với lượng hữu hiệu này sẽ thay đổi tùy theo các yếu tố như hợp chất cụ thể, tình trạng bệnh và mức độ nặng của bệnh, đặc điểm nhận dạng (ví dụ, khối lượng cơ thể) của bệnh nhân cần điều trị, tuy nhiên, có thể được xác định theo cách thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Khi được sử dụng làm sản phẩm dược, các hợp chất có công thức I có thể được sử dụng ở dạng dược phẩm. Các dược phẩm này có thể được bào chế theo cách đã biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm, và có thể được sử dụng qua nhiều đường khác nhau, tùy thuộc vào việc điều trị mong muốn là tại chỗ hay toàn thân và tùy thuộc vào khu vực cần được điều trị. Việc sử dụng có thể là qua đường khu trú (bao gồm qua chân bì, biểu bì, mắt và niêm mạc bao gồm cả giải phóng qua đường trong mũi, âm đạo và trực tràng), phổi (ví dụ, bằng cách hít hoặc bơm khí của bột hoặc khí dung, bao gồm cả bằng máy khí dung; trong khí quản hoặc trong mũi), đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Việc sử dụng qua đường miệng có thể bao gồm dạng liều dùng được bào chế để sử dụng một lần mỗi ngày hoặc hai lần mỗi ngày (BID). Việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm sử dụng qua đường trong tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, trong màng bụng trong cơ hoặc tiêm hoặc tiêm truyền; hoặc trong sọ, ví dụ, trong nội tủy mạc hoặc trong não thất. Việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa có thể là ở dạng liều lớn duy nhất, hoặc có thể là, ví dụ, bằng bơm tiêm truyền liên tục. Các dược phẩm và dạng trình bày để sử dụng khu trú có thể bao gồm miếng dán qua chân bì, thuốc mỡ, thuốc xức, kem, gel, thuốc giọt, thuốc đạn, khí dung, dạng lỏng và thuốc bột. Các chất mang dược dụng thông thường, các chất nền dạng nước, bột hoặc dầu, chất làm đặc và chất tương tự có thể là chất cần thiết hoặc mong muốn

Sáng chế cũng đề xuất ở đây các dược phẩm chứa thành phần có hoạt tính là hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều chất mang (tá dược) dược dụng. Theo một số phương án, dược phẩm này thích hợp để sử

dụng khu trú. Để bào chế các dược phẩm được đề xuất ở đây, thành phần có hoạt tính thường được trộn với tá dược, được pha loãng bằng tá dược hoặc được bao trong chất mang ở dạng, ví dụ, nang, túi nhỏ, giấy, hoặc đồ chứa khác. Khi tá dược dùng làm chất pha loãng, nó có thể là chất rắn, chất bán rắn, hoặc chất lỏng, có tác dụng làm chất dẫn thuốc, chất mang hoặc môi trường cho thành phần có hoạt tính. Do đó, các dược phẩm có thể ở dạng viên nén, viên tròn, bột, viên thuốc hình thoi, túi nhỏ, viên nhện, cồn ngọt, hỗn dịch, nhũ tương, dung dịch, sirô, khí dung (dưới dạng chất rắn hoặc trong môi trường lỏng), thuốc mỡ chứa, ví dụ, tối đa 10% khối lượng của hợp chất có hoạt tính, viên nang gelatin cứng và mềm, thuốc đạn, dung dịch tiêm vô khuẩn, và bột được bao gói vô khuẩn. Theo một phương án, dược phẩm được bào chế để sử dụng qua đường miệng. Theo một phương án, dược phẩm được bào chế dưới dạng viên nén hoặc viên nang.

Dược phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat dược dụng của nó có thể được bào chế ở dạng liều dùng đơn vị, mỗi liều dùng chứa thành phần có hoạt tính với lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 1000mg (1g), thường là nằm trong khoảng từ 100mg đến 500mg. Thuật ngữ "dạng liều dùng đơn vị" để chỉ các đơn vị riêng biệt về mặt vật lý thích hợp dưới dạng liều dùng đơn vị cho đối tượng là người và các bệnh nhân khác, mỗi đơn vị chứa lượng định trước của chất có hoạt tính (nghĩa là hợp chất có công thức I như được đề xuất ở đây) được tính để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn, kết hợp với tá dược dược dụng thích hợp.

Theo một số phương án, các dược phẩm được đề xuất ở đây chứa thành phần có hoạt tính với lượng nằm trong khoảng từ 5mg đến 50mg. Một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng điều này thể hiện hợp chất hoặc dược phẩm chứa chứa thành phần có hoạt tính với lượng nằm trong khoảng từ 5mg đến 10mg, từ 10mg đến 15mg, từ 15mg đến 20mg, từ 20mg đến 25mg, từ 25mg đến 30mg, từ 30mg đến 35mg, từ 35mg đến 40mg, từ 40mg đến 45mg, hoặc nằm trong khoảng từ 45mg đến 50mg.

Theo một số phương án, các dược phẩm được đề xuất ở đây chứa thành phần có hoạt tính với lượng nằm trong khoảng từ 50mg đến 500mg. Một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng điều này thể hiện các hợp chất hoặc dược phẩm chứa thành phần có hoạt tính với lượng nằm trong khoảng từ 50mg đến 100mg, từ 100mg đến 150mg, từ 150mg đến 200mg, từ 200mg đến 250mg, từ 250mg đến 300mg, từ 350mg đến 400mg, hoặc nằm trong khoảng từ 450mg đến 500mg.

Theo một số phương án, các dược phẩm được đề xuất ở đây chứa thành phần có hoạt tính với lượng nằm trong khoảng từ 500mg đến 1000mg. Một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng điều này thể hiện hợp chất hoặc dược phẩm chứa thành phần có hoạt tính với lượng nằm trong khoảng từ 500mg đến 550mg, nằm trong khoảng từ 550mg đến 600mg, nằm trong khoảng từ 600mg đến 650mg, nằm trong khoảng từ 650mg đến 700mg, nằm trong khoảng từ 700mg đến 750mg, nằm trong khoảng từ 750mg đến 800mg, nằm trong khoảng từ 800mg đến 850mg, nằm trong khoảng từ 850mg đến 900mg, nằm trong khoảng từ 900mg đến 950mg, hoặc nằm trong khoảng từ 950mg đến 1000mg.

Theo một số phương án, các hợp chất được đề xuất ở đây có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 mg/kg đến 100 mg/kg. Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất ở đây có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 mg/kg đến 20 mg/kg, nằm trong khoảng từ 5 mg/kg đến 50 mg/kg, nằm trong khoảng từ 10 mg/kg đến 40 mg/kg, nằm trong khoảng từ 15 mg/kg đến 45 mg/kg, nằm trong khoảng từ 20 mg/kg đến 60 mg/kg, hoặc nằm trong khoảng từ 40 mg/kg đến 70 mg/kg. Ví dụ, khoảng 5 mg/kg, khoảng 10 mg/kg, khoảng 15 mg/kg, khoảng 20 mg/kg, khoảng 25 mg/kg, khoảng 30 mg/kg, khoảng 35 mg/kg, khoảng 40 mg/kg, khoảng 45 mg/kg, khoảng 50 mg/kg, khoảng 55 mg/kg, khoảng 60 mg/kg, khoảng 65 mg/kg, khoảng 70 mg/kg, khoảng 75 mg/kg, khoảng 80 mg/kg, khoảng 85 mg/kg, khoảng 90 mg/kg, khoảng 95 mg/kg, hoặc khoảng 100 mg/kg. Theo một số phương án, việc sử dụng này có thể là một lần mỗi ngày hoặc hai lần mỗi ngày (BID).

Hợp chất có hoạt tính có thể có hiệu quả trong khoảng liều dùng rộng và thường được sử dụng với lượng hữu hiệu về mặt dược phẩm. Tuy nhiên, cần hiểu rằng lượng của hợp chất được sử dụng thực tế sẽ thường được xác định bởi bác sĩ, theo các trường hợp có liên quan, bao gồm cả tình trạng bệnh cần được điều trị, đường sử dụng được chọn, hợp chất thực tế được sử dụng, độ tuổi, thể trọng, và mức độ đáp ứng của mỗi bệnh nhân, mức độ nặng của các triệu chứng của bệnh nhân, và yếu tố tương tự.

Sáng chế đề xuất ở đây kit dược phẩm hữu ích, ví dụ, trong việc điều trị các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến RET, như bệnh ung thư hoặc hội chứng ruột kích thích (IBS), kit này bao gồm một hoặc nhiều trong đồ chứa để đựng dược phẩm chứa lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất được đề xuất ở đây. Các kit này có thể còn bao gồm, nếu muốn, một hoặc nhiều thành phần của kit dược phẩm thông thường khác nhau, ví dụ

như các đồ chứa chứa một hoặc nhiều chất mang dược dụng, chất mang bổ sung, v.v., như sẽ được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các hướng dẫn, dưới dạng tờ giấy trong rời hoặc dưới dạng nhãn dán, thể hiện lượng của các thành phần cần được sử dụng, các hướng dẫn sử dụng, và/hoặc các hướng dẫn để trộn các thành phần, cũng có thể được đưa vào kit này.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng, cả thử nghiệm *in vivo* và *in vitro* bằng cách sử dụng các tế bào và/hoặc mô hình động vật thích hợp, đã biết và thường được chấp nhận đều có thể dự đoán khả năng của hợp chất thử nghiệm để điều trị hoặc ngăn ngừa một rối loạn nhất định.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này còn sẽ hiểu rằng các thử nghiệm lâm sàng trên người bao gồm cả thử nghiệm lần đầu ở người, thử nghiệm hiệu quả và khoảng dùng liều, ở các bệnh nhân khỏe mạnh và/hoặc bệnh nhân mắc rối loạn nhất định, có thể được hoàn thành theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực lâm sàng và y học.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây minh họa sáng chế.

Các ví dụ sinh học

Ví dụ A

Thử nghiệm enzym RET

Các hợp chất có công thức I được sàng lọc về khả năng ức chế của chúng đối với RET kinaza kiểu dại và RET kinaza thể đột biến V804M bằng cách sử dụng kỹ thuật thử nghiệm CisBio's HTRF® KinEASE™-TK. Tóm lại, vùng bào chất RET của người tái tổ hợp hướng đích GST ở đầu tận cùng N (đầu aa 658) từ Eurofins (RET 0,25nM; Catalog số 14-570M) hoặc vùng bào chất RET của thể đột biến V804M của người tái tổ hợp hướng đích GST ở đầu tận cùng N (đầu aa 658) từ Millipore (enzym 0,25nM; Catalog số 14-760) được ủ với 250nM TK-cơ chất biotin (CisBio, phần Catalog số 62TK0PEC) và ATP 1mM cùng với hợp chất thử nghiệm trong chất đệm gồm HEPES 25mM, độ pH = 7,4, $MgCl_2$ 10mM, Triton X-100 0,01%, và DMSO 2% trong thể tích 8µl. Các hợp chất thường được điều chế theo cách pha loãng ba lần theo dãy trong DMSO và được bổ sung vào thử nghiệm để tạo ra nồng độ cuối thích hợp. Sau khi ủ trong 30 phút ở nhiệt độ 22°C, phản ứng được làm ngừng bằng cách cho thêm 8µl dung dịch làm ngừng chứa

31,25nM Sa-XL665 và 1X TK-ab-Cryptate trong chất đệm phát hiện HTRF (tất cả các sản phẩm này đều của công ty CisBio, phần Cat. số 62TK0PEC). Sau khi ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ 22°C, mức độ phản ứng được xác định bằng cách sử dụng đầu đọc đĩa đa phương thức PerkinElmer EnVision bằng cách phát hiện bước sóng kép của HTRF, và tỷ lệ % so với đối chứng (percent of control: POC) được tính bằng cách sử dụng hệ số phát xạ theo tỷ lệ. Giá trị POC bằng 100 được xác định bằng cách không sử dụng hợp chất thử nghiệm và giá trị POC bằng 0 được xác định bằng cách sử dụng các phản ứng đối chứng đã được làm ngừng từ trước. Các giá trị POC được làm khớp với đường cong logic 4 thông số, và giá trị IC_{50} được xác định là nồng độ của chất ức chế mà khi đó giá trị POC bằng 50 đối với đường cong đã làm khớp. Giá trị IC_{50} của các hợp chất được thử nghiệm trong thử nghiệm này được thể hiện trong Bảng 5.

Ví dụ B

Thử nghiệm tế bào RET

Hiệu lực trong tế bào của hợp chất ức chế RET kinaza được xác định trong các tế bào HEK-293 biểu hiện protein dung hợp Kif5b-RET. Tóm lại, các tế bào HEK-293 biểu hiện protein dung hợp Kif5b-RET được đàn mỏng với mật độ 50K tế bào/lỗ trong đĩa được phủ poly-D-Lysin có 96 lỗ vào ngày trước khi thử nghiệm. Các tế bào được ủ trong 1 giờ với hợp chất thử nghiệm trong môi trường môi trường Eagle được cải biến của Dulbecco (Dulbecco's Modified Eagle Medium: DMEM) với nồng độ DMSO cuối bằng 0,5%. Các hợp chất thường được điều chế theo cách pha loãng ba lần theo dãy trong DMSO và được bổ sung vào thử nghiệm để tạo ra nồng độ cuối thích hợp. Sau 1 giờ, môi trường được loại bỏ, các tế bào được cố định bằng formaldehyt 3,8% trong 20 phút, được rửa bằng PBS, và được thấm trong 10 phút bằng metanol 100%. Sau đó, các đĩa được rửa bằng PBS-Tween20 0,05%, và được phong bế bằng dung dịch phong bế LI-COR (LI-COR catalog # 927-40000) trong 1 giờ. Các đĩa được rửa bằng PBS-Tween20 0,05%, sau đó được ủ với kháng thể kháng phospho-RET(Tyr1062) (Santa Cruz catalog #sc-20252-R) và kháng thể kháng GAPDH (Millipore catalog # MAB374) trong 2 giờ. Các đĩa được rửa bằng PBS-Tween20 0,05%, và được ủ với kháng thể thứ cấp kháng thỏ 680 (Molecular Probes Catalog số A21109) và kháng thể thứ cấp kháng chuột 800 (LI-COR Catalog số 926-32210) trong 1 giờ. Tất cả các kháng thể được pha loãng trong dung dịch phong bế LI-COR chứa Tween 0,05%. Các đĩa được rửa bằng PBS-Tween20 0,05%, 100µl PBS được cho thêm vào mỗi lỗ, và các đĩa được đọc trên đầu đọc đĩa huỳnh quang

LI-COR Aerius. Tín hiệu phospho-RET được chuẩn hóa với tín hiệu GAPDH. Giá trị POC (tỷ lệ % so với đối chứng) bằng 100 được xác định bằng cách không sử dụng hợp chất thử nghiệm và giá trị POC bằng 0 được xác định bằng cách sử dụng 1μM chất ức chế đối chứng. Các giá trị POC được làm khớp với đường cong logic 4 thông số. Giá trị IC_{50} là điểm mà khi đó đường cong vượt qua giá trị POC bằng 50. Các giá trị IC_{50} của các hợp chất được thử nghiệm trong thử nghiệm này được thể hiện trong Bảng 5.

Ví dụ C

Thử nghiệm thể đột biến RET G810R

Hiệu lực của hợp chất ức chế thể đột biến RET kinaza G810R được xác định bằng cách sử dụng kỹ thuật thử nghiệm HTRF Kineaza-TK của CisBio. Các thử nghiệm sử dụng thể đột biến RET G810R được tạo ra bởi Array Biopharma, Inc. (1nM enzym – p1982 Mẻ số 160713. Kinaza được ủ với 250nM TK-cơ chất biotin (CisBio, một phần của Catalog # 62TK0PEC) và ATP 1mM cùng với hợp chất thử nghiệm trong chất đệm gồm HEPES 25mM, độ pH = 7,4, $MgCl_2$ 10mM, Triton X-100 0,01%, và DMSO 2% trong thể tích 8μl. Các hợp chất thường được điều chế theo cách pha loãng ba lần theo dãy trong DMSO và được bổ sung vào thử nghiệm để tạo ra nồng độ cuối thích hợp. Sau khi ủ trong 60 phút ở nhiệt độ 22°C, phản ứng được làm ngừng bằng cách cho thêm 8μl dung dịch làm ngừng chứa Sa-XL665 31,25nM và 1x TK-Ab-Cryptate trong chất đệm phát hiện HTRF (tất cả các sản phẩm này đều của CisBio, một phần của cat # 62TK0PEC). Sau khi ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ 22°C, mức độ phản ứng được xác định bằng cách sử dụng đầu đọc đĩa đa phương thức PerkinElmer EnVision bằng cách phát hiện bước sóng kép của HTRF, và tỷ lệ % so với đối chứng (percent of control: POC) được tính bằng cách sử dụng hệ số phát xạ theo tỷ lệ. Giá trị POC bằng 100 được xác định bằng cách không sử dụng hợp chất thử nghiệm, và giá trị POC bằng 0 được xác định bằng cách sử dụng các phản ứng đối chứng đã được làm ngừng từ trước. Đường cong logic 4 thông số được làm khớp với các giá trị POC theo hàm số của nồng độ hợp chất, và giá trị IC_{50} là điểm mà khi đó đường cong được làm khớp tốt nhất cắt giá trị POC bằng 50.

Bảng 5. Các giá trị IC_{50} của các hợp chất được thử nghiệm trong thử nghiệm của các Ví dụ A, B và C

Ví dụ số	Enzym RET (kiểu dại) IC_{50} (nM)	Enzym RET (V804M) IC_{50} (nM)	Nồng độ IC_{50} (nM) tế bào pTYR1062 của KIF5B-RET	Enzym RET (G810R) IC50 (nM)
1	91,5	758,2	205,6	1026
2	1891,7	3930,6	N/A	N/A
3	82,9	587,7	143	N/A
4	231,4	1969,1	N/A	N/A
5	457,3	3808,5	N/A	3669
6	1518,4	N/A	N/A	N/A
7	105,5	1107,7	364	N/A
8	41,5	285,3	146,2	N/A
9	18,8	24,6	9,8	128
10	61,2	264,4	163,8	N/A
11	93,6	511,3	722,8	N/A
12	34,8	328,3	212,8	N/A
13	23,1	127,2	54,8	N/A
14	199,1	817,4	N/A	N/A
15	264,6	1038,8	N/A	N/A
16	69,9	199,1	61,1	N/A
17	165,4	1874,7	N/A	N/A
18	54,7	632,3	366,1	N/A
19	24,6	120,1	20,6	N/A
20	336,9	1571,7	N/A	N/A
21	15,5	70,6	25,5	N/A
22	16,6	138,1	38	N/A
23	15,6	83,9	43,3	N/A
24	49	355	310	N/A
25	38,1	207,5	330	N/A
26	40,6	183,2	165,6	N/A
27	15,3	50,4	8,3	636
28	158	1020,9	N/A	N/A
29	15,5	54,6	8,4	613
30	49,6	236,4	41,1	N/A
31	75,8	316,4	137,9	N/A
32	90,2	502,2	97,8	N/A
33	44,5	215,2	20,8	N/A
34	64,9	402,2	72,2	N/A
35	8,4	17,3	2,7	133
36	8	20,2	6,3	N/A

37	16	39,3	4,7	N/A
38	13,3	22	3,6	N/A
39	17,2	54,3	12,7	550
40	18,5	70	16,8	632
41	80,2	248,9	48	N/A
42	6,7	13,6	1,5	N/A
43	12,2	21	5,4	N/A
44	20,7	108,2	31,6	195
45	6,3	20,9	2,9	37
46	14,5	44,5	11,2	N/A
47	13,7	34,8	4,2	64
48	10	17,3	2,5	N/A
49	29,6	169	34,6	1375
50	67,8	585,6	135,5	N/A
51	112,7	442,8	N/A	N/A
52	20,1	49,7	2	N/A
53	14,4	27,9	1,3	N/A
54	10,8	21,1	1,2	N/A
55	22,9	70,7	3,4	N/A
56	13,9	35,9	1,2	N/A
57	14,8	94,5	12,5	N/A
58	68,6	692,1	153,1	N/A
59	74,3	401,5	170,7	N/A
60	50,5	194,2	93	N/A
61	22,4	97,5	17,8	N/A
62	13,4	31,9	1,7	92
63	66,5	511,9	150,1	N/A
64	19,2	69	10	628
65	9,1	45,7	6,1	N/A
66	9,1	27,5	1,5	N/A
67	21,6	49,9	11,4	N/A
68	19	64,8	13,3	N/A
69	14,9	49,7	11,7	N/A
70	16,4	46,4	10,1	N/A
71	74,6	586,8	80	N/A
72	14,7	46,2	2	N/A
73	16,3	49,1	1,9	N/A
74	11,5	57,4	10,3	N/A
75	24,6	50,2	4,7	N/A
76	23,9	77,6	54,9	N/A
77	16,5	33,3	3	N/A
78	25	34,5	2	280
79	43,3	105,7	6,3	755

80	13,9	25,9	2	N/A
81	11,2	27	2,6	N/A
82	61,3	250,6	58,5	N/A
83	34,2	79,6	6,8	1711
84	25,5	128,8	45,6	N/A
85	39,8	150,8	91,3	N/A
86	16,7	72,5	20	N/A
87	5,3	30,7	9,7	463
88	26,2	71	4,2	N/A
89	26,9	282,8	38,7	N/A
90	29,3	153,9	30,8	N/A
91	13,3	52,7	7,9	N/A
92	11,3	40,3	6,4	N/A
93	9,4	19	1,8	N/A
94	16,8	28,8	3,7	N/A
95	79,9	478,5	1667	N/A
96	48,9	311,9	689,8	N/A
97	137,5	602,4	N/A	N/A
98	208,9	1549,4	N/A	N/A
99	21,1	100,7	265,2	N/A
100	38	100,5	10,6	N/A
101	12,8	29,7	1,2	N/A
102	11,8	27,5	1	N/A
103	61,8	323,2	57,7	N/A
104	10,7	20,4	3,1	N/A
105	11,2	25	1,2	96
106	24,7	90,3	12,2	N/A
107	12,4	51,6	9,4	N/A
108	12,6	73,9	5,6	N/A
109	18,3	65,2	30	N/A
110	22,6	42,8	44,4	N/A
111	25,3	255,8	40	N/A
112	40,4	243,5	48,5	N/A
113	70,5	237,4	168,4	N/A
114	65,6	106,8	37,4	N/A
115	155,9	321,8	N/A	N/A
116	86,9	578	136,1	N/A
117	46,2	160	39,1	N/A
118	49,8	352,6	51	N/A
119	69,9	119,7	34,9	N/A
120	177,4	846,1	N/A	N/A
121	276,1	1622,5	N/A	N/A
122	124,3	580,7	N/A	N/A

123	51,1	123,4	73,6	N/A
124	31,3	104,4	8,9	N/A
125	24,1	134,3	32,7	N/A
126	222,4	1516,6	N/A	N/A
127	43,2	191,1	26,5	N/A
128	94,8	584,7	113,7	N/A
129	21,7	37,8	3,2	N/A
130	21	40,5	3,5	N/A
131	21	40,7	3,5	N/A
132	24,8	68,4	7,6	N/A
133	16	31,1	2,4	N/A
134	34,5	187,9	68,2	N/A
135	22,1	151,2	41,8	N/A
136	31,9	196,3	130,5	N/A
137	30,3	242,4	226,8	N/A
138	164,5	1108,6	N/A	N/A
139	12,4	22,8	1,4	N/A
140	7,9	47	9,2	N/A
141	48,1	346,6	115,6	N/A
142	56	405,5	169,2	N/A
143	50,1	310,5	377,3	N/A
144	9,8	22,2	1,1	N/A
145	32,3	118,3	9,1	N/A
146	19,1	47,6	1,6	N/A
147	18,5	44,7	5,6	N/A
148	102,7	1153,6	N/A	N/A
149	131,8	1076,2	N/A	N/A
150	133,2	1117,3	N/A	N/A
151	39,5	129,6	77,2	N/A
152	49,9	163,6	106	N/A
153	230,6	2403,5	N/A	N/A
154	142,6	962,4	N/A	N/A
155	21,3	97,2	44,1	N/A
156	28,4	108	31	N/A
157	21,3	47,2	10,2	N/A
158	1716,6	10000	N/A	N/A
159	25,3	181,2	49,7	N/A
160	91	512,3	294,2	N/A
161	8,7	19,2	6,1	N/A
162	17,4	45,7	9,8	N/A
163	28,8	104,4	34,9	N/A
164	358,2	4281,1	N/A	N/A
165	14,6	60,1	37,6	N/A

166	1023,9	10000	N/A	N/A
167	16,7	39,3	9,2	N/A
168	5,8	14,6	5,2	N/A
169	8,2	35,3	13,7	N/A
170	44,3	260,8	162,6	N/A
171	29,3	134,2	89,7	N/A
172	338,7	3403,3	N/A	N/A
173	1976,5	10000	N/A	N/A
174	9,8	17,8	3,2	N/A
175	75,8	417,4	272,4	N/A
176	26,4	77,5	18,4	N/A
177	20,9	46	13,3	N/A
178	73,2	429,1	354,2	N/A
179	27,1	139	59,6	N/A
180	68,6	328,6	362,8	N/A
181	83,6	478	78,6	N/A
182	191,5	1299,6	N/A	N/A
183	15,4	41,2	23,4	N/A
184	40	379,3	271	N/A
185	10,4	93,9	50	N/A
186	15,5	68,9	25,4	N/A
187	5	15,2	8,3	N/A
188	13,7	75,5	44,6	N/A
189	9,2	35	36,7	N/A
190	22,4	201,9	39,1	N/A
191	93,7	1197,3	968,7	N/A
192	12,9	50,5	27,3	N/A
193	21,1	73,8	26,2	N/A
194	70,3	585,5	165,6	N/A
195	124,6	1864,5	N/A	N/A
196	16	200,5	29,5	N/A
197	45,3	316,2	179,3	N/A
198	18,3	126,7	61,7	N/A
199	14,7	107,5	40,3	N/A
200	554,4	4088,7	N/A	N/A
201	10,5	22,7	4,5	165
202	11,6	26,5	18,9	181
203	9,2	68,3	23,3	N/A
204	82,3	813,1	N/A	495
205	10,7	62,1	6,5	275
206	13,8	91,1	44,2	N/A
207	18	92,7	27	496
208	20	87,2	23,9	N/A

209	11	141,8	36,3	N/A
210	19,7	272,8	94,7	1600
211	84	767,9	445,1	8099
212	19,2	69,4	12	286
213	16,3	137,4	34,3	N/A
214	21,4	38,4	14,2	N/A
215	30,2	272	110,6	N/A
216	195,9	1574,7	N/A	N/A
217	7,9	45,3	15,5	N/A
218	25,3	222	69,5	N/A
219	17,3	109,2	43,9	N/A
220	33	229,7	57,2	N/A
221	10,9	49,9	16,3	N/A
222	22,2	59,5	6,3	N/A
223	193,6	1614,9	N/A	N/A
224	14,4	84,5	14,5	N/A
225	39,1	316,7	141,6	N/A
226	16,9	152,4	20,9	N/A
227	18	140,5	26,5	N/A
228	33,5	411,4	64,8	N/A
229	10,3	213,5	140,45	N/A
230	251,3	3206,5	N/A	N/A
231	12,8	56,9	7,6	N/A
232	22,1	122,9	127,3	N/A
233	10,5	44	5,3	N/A
234	15,1	49,8	5,2	N/A
235	26,9	155	32,1	N/A
236	30,3	132,7	22,4	N/A
237	23,9	74,7	12,6	1169
238	99	573,7	260,9	N/A
239	11,9	33,8	4,6	253
240	15,4	51	4,5	245
241	21,7	131	18,1	834
242	13,2	96,2	18,9	284
243	10,6	69,3	9,4	303
244	19,9	91,1	20,9	353
245	36,1	218,5	56,3	1675
246	38,5	299,6	85	3494
247	55,2	306	145,4	N/A
248	11,3	55,2	25,4	N/A
249	46,4	181,6	27,5	N/A
250	76,5	508,2	98,8	N/A
251	8,4	31,7	16,7	N/A

252	8	16,8	5,4	N/A
253	25,3	61,3	38,8	N/A
254	120,1	298,9	N/A	N/A
255	30,7	69,1	12,4	N/A
256	24,5	86,8	51,2	N/A
257	20,3	88,7	30,6	N/A
258	12,3	19,2	1,2	N/A
259	16,8	39,1	10,8	N/A
260	131,7	534,8	N/A	N/A
261	24,6	154,7	86,9	N/A
262	49,4	337,2	88,8	N/A
263	90,8	888,2	318,9	N/A
264	30,4	118,7	26,8	N/A
265	7,6	19,3	10,8	N/A
266	29,4	182,5	32,5	N/A
267	18,1	67,1	15,9	N/A
268	23,3	128,6	23,1	N/A
269	18,8	70,2	4,9	N/A
270	16,9	44,8	10,5	N/A
271	44,9	137,3	8,6	N/A
272	17,9	55,2	14,7	N/A
273	21,3	41,6	7,9	N/A
274	16,5	64,2	20,2	N/A
275	39,9	460,1	124,3	N/A
276	640,7	4408,8	N/A	N/A
277	29,8	242,6	74,9	779
278	22,7	186,3	108,5	858
279	33,4	147,7	20,2	N/A
280	226,2	620,7	N/A	N/A
281	23	140,8	65,3	N/A
282	36,1	144,6	31,6	2304
283	17,1	83,7	18,1	1077
284	76,6	693,1	141,6	5741
285	103,4	961,7	N/A	10000
286	29,8	93,8	14,1	864
287	17,3	77,8	9,1	N/A
288	16,1	80	7,7	N/A
289	18	119,4	52,4	N/A
290	17,3	158,3	80,5	N/A
291	95,4	895,5	956,6	N/A
292	14,7	122,6	36,4	N/A
293	106,2	904,7	N/A	N/A
294	15,1	244,4	111,3	N/A

295	29	81,4	19,7	N/A
296	50,8	247,6	110,8	N/A
297	121	737,2	N/A	N/A
298	94,9	606,4	251,1	N/A
299	6,8	14,9	5,6	N/A
300	14,8	57,4	13,3	N/A
301	6,1	32,6	4,7	52
302	11,8	26,7	13,7	74
303	14,1	28,7	4,6	73
304	22,1	68,3	10,3	136
305	10,7	47,2	5,8	75
306	23,3	95,2	4,3	239
307	25,5	39,8	395,1	N/A
308	11,3	28,8	14,5	329
309	7,6	18,1	18	N/A
310	14,7	30,8	3,2	67
311	8,3	15,4	3,7	28
312	7,7	35,3	10	43
313	52,1	230,2	107,6	N/A
314	14,2	30,7	13,9	66
315	16,5	50,2	12	164
316	18,8	47,5	9,4	165
317	25,9	69,7	6,6	104
318	6,6	15,8	3,5	32
319	17,8	85,6	9,3	160
320	20,6	59,3	3,7	N/A
321	9,8	37,3	14,3	65
322	13,7	27,4	8,9	73
323	16,1	30,5	3,6	69
324	8,7	22	1,4	30
325	17,1	70,9	23,4	255
326	103,9	661,8	203,1	N/A
327	13,2	22,8	11,7	N/A
328	14,9	109,7	19,4	N/A
329	112	751	225,8	N/A
330	165,9	745,5	N/A	N/A
331	18,9	137,3	34,5	N/A
332	11	48,3	29,8	N/A
333	963,6	6081	N/A	N/A
334	6,6	28,5	18,1	79
335	68,7	221,2	172,9	163
336	16,6	88,9	30,8	241
337	391,6	1085,9	N/A	1000

338	11	33,7	15	52
339	726,9	2657,9	N/A	5804
340	12,9	33,5	2,2	92
341	7,6	12	4,4	21
342	12,4	32	7,6	58
343	15,1	50,4	20	80
344	27,1	233,5	58,7	168
345	717	3887,4	N/A	3617
346	135	1472,2	N/A	N/A
347	189,6	1812,1	N/A	N/A
348	31,1	135,4	71,8	N/A
349	101,1	627,6	131	N/A
350	21,7	185,6	43,4	N/A
351	133,5	1286,4	N/A	N/A
352	89,6	1553,9	229,9	N/A
353	87,6	647,4	148,9	N/A
354	53	542,9	137,6	N/A
355	210	2822,4	N/A	N/A
356	159,5	2217,3	N/A	N/A
357	194,6	1446,7	N/A	N/A
358	7,6	41,3	7,6	38
359	10,9	56,9	7	123
360	88,9	833,3	277,9	N/A
361	11,7	74,4	9,2	90
362	4,4	16,9	4,7	19
363	5,5	22,7	3,3	35
364	104,8	972,1	N/A	N/A
365	347,5	3719,7	N/A	N/A
366	451,4	2866,2	N/A	N/A
367	37,1	89,4	41	N/A
368	22,6	69,6	5,5	159
369	34,3	55,4	5,2	92
370	19,6	111,5	24,6	N/A
371	4,2	19,7	23,6	24
372	18,3	55	18,6	109
373	29,7	233,8	116,5	N/A
374	9,8	58,5	23,9	43
375	155,4	749,7	N/A	1073
376	93	428,3	168,4	1069
377	57,7	314,8	39,4	754
378	N/A	N/A	N/A	N/A
379	8,8	21,8	4,8	54
380	7,1	14,7	6,3	41

381	10,3	24,7	15,1	N/A
382	20,5	62,9	8,8	N/A
383	21,5	43,4	18,3	62
384	5,7	14	2,6	22
385	5,8	26,4	4,7	37
386	9,7	101,9	9,8	67
387	52,7	497	429,3	327
388	22	71	18,6	75
389	13,4	26	1,3	124
390	11,1	37,2	4,3	63
391	6,7	10,6	2	21
392	48,9	212,5	54,2	458
393	6,4	52,8	9,3	58
394	7,5	31	3,5	39
395	26,4	102,8	146,9	146
396	26,5	87,5	115,8	114
397	17,5	40,2	16,8	86
398	230,7	2422,2	N/A	8419
399	26,1	56,9	4,1	319
400	13,7	36,6	8,2	189
401	19	33,6	2,9	109
402	11,7	18,5	3,2	71
403	22,3	37,1	2,1	182
404	12,2	31,2	20,7	94
405	8	28,2	12,7	N/A
406	12,2	54,9	19,1	73
407	14	47,5	19,7	42
408	30,2	239,8	72,6	N/A
409	8,9	12,7	3,3	N/A
410	8,7	14,3	3,9	N/A
411	150,2	1078,2	N/A	N/A
412	17,3	89,7	13,6	N/A
413	637	3424,7	N/A	5467
414	15,8	50,1	16,5	145
415	6,9	24	5,6	N/A
416	8,6	38,6	8,6	N/A
417	32	58	204,9	89
418	340,2	473,3	N/A	N/A
419	106,5	176,3	N/A	N/A
420	147,4	227,9	N/A	N/A
421	25,7	61,9	70,1	159
422	16,5	30,7	28,9	116
423	23,6	54,1	38,2	144

424	42,2	32,4	137,4	273
425	31,2	70,3	74	195
426	238,4	457	N/A	N/A
427	41,8	72,8	152,3	1122
428	47,5	104,2	141,5	N/A
429	56,2	222,5	745,3	4107
430	334,7	542	N/A	N/A
431	38,2	102	47,8	854
432	32,2	81,2	9,5	239
433	20,2	48,5	2,7	90
434	6,2	45,2	7,7	32
435	12,4	35,2	2,7	57
436	19,3	96,2	8,7	182
437	21,8	87,2	9,4	95
438	14,9	92,8	28,2	68
439	22	142,6	16,3	118
440	13,2	30	5	N/A
441	12,4	49,9	13,8	231
442	15	56,2	6,9	70
443	12,6	47,7	6,5	111
444	15,2	60,4	12,7	N/A
445	19,6	161,3	17,2	89
446	26,2	94,8	52,8	241
447	24,8	163	98,3	N/A
448	22,9	161,9	80,1	N/A
449	85,4	1111,1	417,2	N/A
450	20,8	180,6	38	137
451	15,5	84,5	18,3	86
452	9,8	71,2	22,3	109
453	21,4	158,4	24,8	245
454	20,7	189,5	64,3	195
455	25,8	83,8	16,6	231
456	17,7	42,9	11,9	75
457	74,8	395	238,5	470
458	35,6	239,4	82,4	414
459	12,7	70	461,8	297
460	12,3	87,4	22,9	401
461	45,9	357,6	65,6	725
462	22,9	93	63,2	283
463	34,6	190,7	36,4	454
464	39,5	211,9	32,7	312
465	28,6	121,4	21,7	383
466	41,7	203,7	55,7	N/A

467	383,8	2091,3	N/A	N/A
468	20,1	83,1	17,6	N/A
469	42,9	208,2	139,2	N/A
470	12,5	95,1	29,6	N/A
471	44,7	391,4	88,2	N/A
472	22	171	47,3	N/A
473	19,8	68,1	11	195
474	12,8	141,4	43,5	N/A
475	10,1	69,9	25,6	N/A
476	9,3	62,8	19,5	N/A
477	19,4	173,3	34,7	N/A
478	59,9	613,7	116,5	N/A
479	728,3	2778,9	N/A	N/A
480	317,3	1708	N/A	1739
481	16,6	88,9	30,8	N/A
482	47	N/A	N/A	10000
483	127	508	N/A	N/A
484	590,6	3508,1	N/A	N/A
485	3,7	30,7	32,3	N/A
486	397,9	2303,6	N/A	N/A
487	5,5	35,1	88	78
488	8,4	73	23,9	N/A
489	20,5	484,2	73,9	104
490	913,7	10000	N/A	10000
491	65,1	358	N/A	269
492	20,1	80,5	30,6	55
493	12,8	166,2	17,2	79
494	55,2	307,3	N/A	276
495	40,4	358,1	57,6	176
496	118,7	588,3	N/A	422
497	110,1	573,8	N/A	896
498	71,9	216,1	171,4	194
499	322,1	446,8	N/A	3336
500	108,6	2197,9	N/A	1205
501	276	3898,7	N/A	5553
502	78,1	1145,1	142,1	1034
503	103,7	718,4	N/A	970
504	10,2	64,8	9,5	47
505	250,4	3282,6	N/A	1670
506	432,1	6553,4	N/A	2012
507	49,4	528,9	1223	399
508	45,1	211,1	110,1	292
509	12,8	195,8	38,7	82

510	523,6	6442,1	N/A	10000
511	598	10000	N/A	1111
512	65,7	719,4	235,1	1093
513	13,9	185,6	29	106
514	26,1	101,1	35,7	207
515	141,8	1027,2	N/A	2392
516	114,8	720,7	N/A	944
517	265,9	10000	N/A	10000
518	478	1164,2	N/A	4570
519	10,2	35,1	7,8	42
520	8,2	31,1	5,6	22
521	59,6	402,5	N/A	723
522	12,2	98,4	9,6	56
523	11,2	39,3	7,4	63
524	25	154,3	28	111
525	20,4	207,4	35,2	133
526	24,6	123,5	22,7	94
527	24,4	443,8	104,2	261
528	6,4	14,7	3	18
529	115,8	1111,9	N/A	698
530	534,8	10000	N/A	10000
531	26,9	159,1	34,4	158
532	98,9	471,6	454,3	841
533	454,3	6705,6	N/A	6786
534	107,5	2683,6	N/A	3297
535	173	1520,5	N/A	1050
536	403,9	1511,9	N/A	2854
537	317,9	1394,1	N/A	3052
538	620,6	4423,4	N/A	5231
539	434,8	2716,5	N/A	5008
540	329,1	2134,6	N/A	4435
541	10,6	89,4	5	106
542	28,8	179,5	33,5	209
543	7,8	91,9	10	80
544	21,7	343	25,2	278
545	90,6	N/A	N/A	836
546	29,8	243,3	157,7	274
547	68,6	762,1	388	1382
548	33,5	441,1	320,4	395
549	50,7	688,6	481	1088
550	45,2	724,2	218,7	1219
551	60,5	1990,8	130,9	666
552	44,6	311,3	75,3	394

553	138,2	732,8	N/A	1775
554	255,7	6537,2	N/A	1442
555	19,9	189,4	35	258
556	12,5	22,8	41,8	114
557	29,1	266,5	45,2	420
558	27,7	192,5	34,2	345
559	55,3	508,7	100,1	693
560	23,9	166,7	35,6	280
561	361,7	2985,3	N/A	7429
562	37,6	195,9	25,2	176
563	41,7	176,5	51,6	211
564	11,1	17,9	3,1	39
565	13,7	116,3	23,3	168
566	10,1	147,2	51,7	124
567	7,8	140,2	37,9	66
568	35,5	216,6	141,4	331
569	20,8	59,9	9,9	40
570	7,2	28,9	6,5	44
571	8,9	55,3	5,3	48
572	11,2	67,6	36,7	116
573	15,2	94,1	48,3	155
574	28,5	212,1	65,8	119
575	33,2	165,7	219,1	144
576	439,5	3690,9	N/A	1217
577	203,6	1673,1	N/A	602
578	9,8	43,7	7,6	51
579	9,8	27,4	4,1	32
580	8	25,3	7,4	55
581	8,4	21,4	3,3	35
582	18,2	32,9	11,4	62
583	46,3	308,9	109	642
584	13,7	110,7	23,3	226
585	32,3	304,7	33,4	289
586	25,7	158,9	10,9	251
587	30,8	96,9	13,2	95
588	58,8	513,1	91,4	467
589	57,4	716	136,5	677
590	92,3	443,3	122,6	431
591	122,8	2320,8	N/A	2022
592	25	270,7	54,2	280
593	31,9	245,7	42,2	309
594	30,5	85,6	8,45	71
595	45,5	348,4	55,6	N/A

597	6	13,6	2,2	25
598	10,9	59,1	10,2	48
599	17	35,8	4,8	94
600	14	79,4	17,7	113
601	17	67,7	11	97
602	7,6	49	7,2	61
603	17,2	68	10	158
604	18,2	43,4	5,9	129
605	784,1	3987,4	N/A	6980
606	15,1	119,6	51,7	226
607	21,1	69,4	23,3	320
608	22,9	130,6	488,2	193
609	190,9	983,7	N/A	1113
610	27,1	195,1	142,4	296
611	36	150,3	34,9	457
612	13,9	139,4	225,6	258
613	10	27,2	3,2	48
614	19,3	49,8	9,5	76
615	9,6	24	8,9	62
616	23,6	67,9	10,9	N/A
617	44,9	118,6	15	N/A
618	15,1	148,5	39,4	319
619	14,3	77,4	13,1	286
620	15,8	N/A	19	333
621	16,4	83	22,6	260
622	23	196,5	104,8	582
623	31,3	139,5	20,7	363
624	30,3	280,2	34,8	414
625	105,1	718,3	N/A	3513
626	20,4	112,7	1071,8	415
627	41	254,4	1667	917
628	18,3	272,7	79	259
629	13,7	125,9	43,4	293
630	16,8	87,5	80,6	270
631	29	244,9	23,6	312
632	38,9	98,9	107,8	507
633	14,5	124,1	45,1	165
634	30,1	251,1	71,4	272
635	17,5	94,8	222,9	228
636	30,7	158,7	100,8	315
637	263,6	1952	N/A	2112
638	21,4	237,6	22,4	213
639	105,1	442,8	N/A	1131

640	47,3	166,4	801,5	508
641	13,3	88,7	6,9	86
642	27,1	255,4	19,6	930
643	32,4	183,4	17,6	223
644	25,1	203,8	19,7	185
645	12,4	86	10,6	89
646	30,9	207,8	23,5	159
647	34,9	361,6	50,5	279
648	72	575,9	125,7	888
649	112	793,4	N/A	1029
650	149,6	1088,8	N/A	1017
651	6,5	53,9	48,9	78
652	14,9	181,6	177,5	190
653	12,3	39,5	228,7	108
654	10,2	90,6	10,5	114
655	27,5	79,7	19,8	149
656	6,3	35	4,3	54
657	15,5	86,5	17,7	91
658	19,4	159,3	161,1	191
659	14,7	133,3	14,6	267
660	16,2	106,9	9,1	168
661	36,2	142,4	48,9	274
662	9,8	42,4	10,4	46
663	492,1	5103,1	N/A	10000
664	3959,5	10000	N/A	10000
665	729,5	3613,2	N/A	10000
666	29,6	41,9	27,2	72
667	174,9	493,3	N/A	994
668	45,6	133,5	66,1	604
669	22	59,1	28,8	402
670	18,4	67	17,5	194
671	20,7	75,1	23,1	159
672	13	52,3	23,9	148
673	11,1	65,5	21,4	157
674	39,3	105,4	3,2	279
675	30,2	91	2,4	249
676	12,9	30,1	8	141
677	13,5	26,8	5	61
678	17,9	38,4	2,3	55
679	18	33,3	2,3	135
680	5,2	28,9	12	88
681	42,9	226,1	25,2	311
682	24,9	53,3	4,9	106

683	16,5	90,2	11,5	196
684	15,2	40,9	4,3	122
685	19,6	53,2	7,7	498
686	11	40,7	8,6	174
687	14,8	45,4	13,2	81
688	5	11,5	5,4	109
689	12,7	50,4	9	165
690	3,7	12,6	3,7	42
691	21,9	31,5	3	85
692	9,3	38,9	7,8	128
693	6	63,3	14,1	183
694	27,7	74,2	4,8	161
695	21,8	82,1	28,6	204
696	42,4	61	11,7	277
697	34,7	93	8,4	382
698	6,1	16	81,5	114
699	16	26,5	8,8	153
700	78,7	88,5	N/A	357
701	6,1	21,3	25,1	162
702	10,7	48,3	10,5	130
703	7,2	26,3	14,7	63
704	21,9	87,4	10,9	218
705	4,6	17,8	24,3	131
706	17	121,7	16,5	4540
707	9,1	36,3	11,6	59
708	43	450	372	1044
709	11	32	8	83
710	53	517	103	467
711	6	11	3	26
712	20	191	29	315
713	17	276	90	284
714	32	303	103	747
715	34	132	66	158
716	125	765	N/A	1151
717	23	473	268	1405
718	34	310	85	607
719	16	112	47	123
720	435	3438	938	10000
721	14	30	30	58
722	2	10	3	15
723	3	10	2	13
724	15	95	11	40
725	4	15	2	16

726	44	176	105	214
727	24	195	67	194
728	19	316	80	804
729	7	21	13	35
730	5	12	5	16
731	5	15	8	27
732	96	455	N/A	472
733	434	8002	N/A	10000
734	52	321	80	694
735	56	568	N/A	6169
736	53	993	N/A	10000
737	69	295	105	10000
738	40	304	18	10000
739	68	301	96	10000
740	43	320	119	8460
741	217	1315	N/A	5702
742	4	24	5	648
743	12	63	6	1119
744	40	218	36	1109
745	128	966	N/A	10000
746	28	97	15	1283
747	19	66	12	1490
748	14	81	12	1999
749	25	152	15	2584
750	42	212	23	4308
751	48	256	39	1530
752	143	2665	N/A	10000
753	13	72	7	943
754	7	73	16	543
755	143	1197	483	1305
756	6	50	22	81
757	19	537	41	2375
758	29	164	15	570
759	11	137	11	338
760	53	508	76	2594
761	18	134	13	394
762	12	116	11	239
763	22	124	16	3272
764	79	247	418	351
765	578	3799	N/A	10000
766	23	361	54	351
767	23	196	13	592
768	11	118	16	1984
769	12	162	36	6870

770	4	24	12	63
771	9	26	4	52
772	8	24	4	30
773	12	10000	9	10000
774	8	45	6	51
775	3	16	5	26
776	10	46	11	94
777	3	13	3	25
778	23	129	19	192
779	19	66	13	58
780	21	91	15	328
781	41	90	7	154
782	33	221	92	520
783	3	43	62	76
784	24	77	17	796
785	37	142	20	1475
786	48	179	13	965
787	22	60	8	541
788	23	93	9	983
789	23	159	8	1022
790	8	35	34	268
791	16	77	19	107
792	13	106	18	92
793	8	47	11	76
794	5	32	7	29
795	16	245	25	122
796	5	34	7	21
797	10	30	11	423
798	9	9	11	222
799	21	37	28	274
800	9	21	6	86
801	114	1078	N/A	1744
802	176	818	N/A	1214
803	62	213	N/A	384
804	71	266	N/A	368
805	33	319	72	301
806	33	180	59	276
807	5	21	6	55
808	6	27	5	51
809	8	37	9	73
810	19	78	13	128
811	7	24	9	94
812	16	83	26	158
813	6	23	8	38

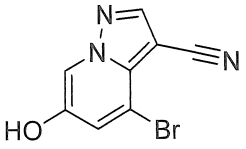
814	8	24	9	64
815	9	37	13	87
816	13	39	24	83
817	7	27	29	80
818	38	253	60	431
819	23	149	55	245

N/A (not available) = không xác định

Các ví dụ tổng hợp

Tổng hợp các hợp chất trung gian tổng hợp

Hợp chất trung gian P1



4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Phần A: Điều chế hợp chất O-(mesitylsulfonyl)hydroxylamin

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (mesitylsulfonyl)oxycarbamat. Dung dịch ở nhiệt độ 0°C chứa 2,4,6-trimetylbenzen-1-sulfonyl clorua (10,0g, 45,72mmol) và tert-butyl hydroxycarbamat (6,088g, 45,72mmol) trong MTBE (100ml) được cho thêm nhỏ giọt TEA (14,46ml, 48,01mmol) trong khi khuấy. Huyền phù tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút nữa và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ môi trường. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100ml), được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng $HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ 1N. Lớp hữu cơ được làm khô bằng (Na_2SO_4), được lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ban đầu dưới dạng dầu màu hơi vàng, dầu này khi để khô qua đêm trong môi trường có độ chân không cao trở thành chất rắn màu trắng (12,89g, hiệu suất 89%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,66 (br s, 1H), 6,98 (s, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

Bước 2: Điều chế hợp chất O-(mesitylsulfonyl)hydroxylamin. TFA (117ml, 1521mmol) ở nhiệt độ 0°C được cho thêm từ từ tert-butyl (mesitylsulfonyl)oxycarbamat (39,0g, 124mmol) trong 25 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1,5 giờ và sau đó được tôi bằng cách cho thêm lần lượt đá nghiền và nước. Huyền phù đặc tạo thành được khuấy mạnh ở nhiệt độ môi trường trong 5 phút. Không để cho bánh lọc khô, các chất rắn được thu gom bằng cách lọc trong chân không cẩn thận, sau đó rửa bằng nước (4 lít) cho đến khi phần nước lọc đạt độ pH = 6 (Chú ý: hợp chất khô có nguy

cơ nổ ở nhiệt độ môi trường). Bánh lọc ướt được hòa tan trong DCM (150ml) và dung dịch hai pha tạo thành được tách ra. Lớp DCM được làm khô bằng $MgSO_4$ trong 30 phút và sau đó được lọc và rửa bằng DCM (420ml) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dung dịch 0,22M trong DCM

Phần B: Điều chế hợp chất 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất 1-amino-3-bromo-5-metoxypyridin-1-ium 2,4,6-trimetylbenzensulfonat. Dung dịch chứa O-(mesitylsulfonyl)hydroxylamin (Phần A, 26,6g, 117mmol) trong DCM (570ml) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C được cho thêm 3-bromo-5-metoxypyridin (22,1g, 117mmol) theo các phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C, sau đó được xử lý bằng 3-bromo-5-metoxypyridin bổ sung (250mg, 1,39mmol) và được khuấy trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng Et_2O (600ml), được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút và sau đó được lọc trong chân không, rửa bằng Et_2O (3 × 250ml). Khi thể tích giảm đi khoảng 1/3, phần nước lọc tạo ra chất kết tủa bổ sung, chất này được thu gom bằng cách lọc. Cả hai bánh lọc được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (39,3g, hiệu suất 83%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9,25 (br s, 1H), 8,99 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 6,83 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,65 (s, 6H), 2,22 (s, 3H).

Bước 2: Điều chế hợp chất etyl 6-bromo-4-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat và etyl 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat. Huyền phù màu trắng chứa 1-amino-3-bromo-5-metoxypyridin-1-ium 2,4,6-trimetylbenzensulfonat (33,24g, 82,42mmol) trong DMF (82ml) được khuấy từ ở nhiệt độ môi trường được cho thêm TEA (22,98ml, 164,8mmol), sau đó được cho thêm nhỏ giọt etyl propiolat (16,71ml, 164,8mmol). Sau khi khuấy mạnh trong 2 ngày, hỗn hợp phản ứng được tôi từ từ bằng cách cho thêm từng phần vào nước đá khuấy nhanh (820ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút và sau đó được lọc trong chân không. Các chất rắn thu gom được được rửa bằng nước và làm khô trong không khí, thu được các hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam với tỷ lệ chất đồng phân bằng khoảng 4:1 (theo phương pháp ^{1}H NMR) với chất đồng phân 6-Br làm chất đồng phân chính (21g). Hỗn hợp đồng phân dạng chất rắn ướt (khoảng 75% theo khối lượng) được sử dụng trực tiếp trong Bước 3 mà không cần tinh chế thêm. MS (apci) m/z = 298,9, 300,9 (M+H). Tỷ lệ chất đồng phân vị trí như được xác định theo sự dịch chuyển hóa học

MeO trong ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3,98 (chất đồng phân 6-Br) so với 3,83 (chất đồng phân 4-Br).

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-bromo-4-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin (P1) và 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin. Hỗn hợp chất đồng phân của etyl 6-bromo-4-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat và etyl 4-bromo-4-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat thu được từ Bước 2 (15g, 50,1mmol) được cho vào HBr 48% (114ml) trong khi khuấy, sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 90 phút, tiếp đó khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Huyền phù tạo thành được lọc trong chân không và rửa bằng nước. Phần dung dịch nước lọc và bánh lọc được xử lý độc lập. Bánh lọc được hòa tan trong MTBE và lọc trong chân không để loại bỏ các tạp chất không tan. Phần nước lọc MTBE được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất 6-bromo-4-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin dưới dạng chất rắn màu be (khoảng 98:2 6-/4- Br; 5,08g). MS (apci) m/z = 226,9, 228,9 (M+H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,26 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 3,94 (s, 3H). Phần nước lọc của hỗn hợp phản ứng trong nước ban đầu được chiết độc lập bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được hòa tan trong DCM (50ml) và sau đó được lọc để loại bỏ các chất rắn không tan. Cô phần nước lọc DCM trong chân không, sau đó sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-50%/hexan) để thu được mẻ thứ hai của 6-bromo-4-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin (Hợp chất trung gian P1) dưới dạng chất rắn màu trắng (vết Rf phía trên, 2,06g), cũng như hợp chất nêu ở đề mục này là chất đồng phân phụ 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin (Hợp chất trung gian P2) cũng dưới dạng chất rắn màu trắng (vết Rf phía dưới, 1,32g). MS (apci) m/z = 226,9, 228,9 (M+H). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,02 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,55 (m, 1H), 3,80 (s, 3H).

Bước 4: Điều chế hợp chất 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbaldehyt: Dung dịch chứa 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin (5,0g, 22mmol) trong DMF (220ml) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và sau đó được xử lý từ từ bằng $POCl_3$ (6,2ml, 66mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, tôi bằng nước (220ml), và được bazơ hóa bằng $NaOH_{(dung\ dịch\ nước)}$ 6M đến độ pH nằm trong khoảng từ 9 đến 10. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ và sau đó được lọc trong chân không. Các chất rắn được rửa lần lượt bằng nước và MTBE. Chất rắn thu gom được được tạo huyền phù trong DCM

(500ml) và khuấy trong bể siêu âm trong 30 phút và sau đó được lọc trong chân không. Phần nước lọc được giữ lại, trong khi bánh lọc được hòa tan trong nước (300ml) và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ, cùng với phần nước lọc DCM được giữ lại, được kết hợp và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, sau đó được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,84g, hiệu suất 86%). MS (apci), m/z = 256,9 (M+H).

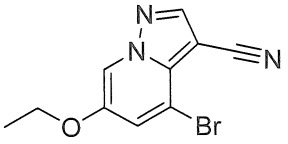
Bước 5: Điều chế hợp chất 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbaldehyt oxim Huyền phù chứa 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbaldehyt (4,84g, 19,0mmol) trong EtOH (253ml) ở nhiệt độ môi trường được cho thêm nước (127ml) và hydroxylamin hydroclorua (1,98g, 28,5mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong nước (150ml) và sau đó được tôi từ từ bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa (30ml). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, huyền phù được lọc trong chân không và bánh lọc được rửa lần lượt bằng H_2O (500ml) và MTBE (100ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng hỗn hợp E/Z theo tỷ lệ 2:1 (5,13g, hiệu suất định lượng), hỗn hợp này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (apci) m/z = 271,9 (M+H).

Bước 6: Điều chế hợp chất 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp E/Z của 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbaldehyt oxim (4,95g, 18,33mmol) trong anhydrit axetic (172,9ml, 1833mmol) được khuấy ở nhiệt độ 140°C trong 25 giờ, và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Huyền phù tạo thành được làm lạnh thêm trong bể nước đá trong 15 phút và sau đó được lọc trong chân không và rửa lần lượt bằng nước và MTBE để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,74g, hiệu suất 81%). ^1H NMR (d^6-DMSO) δ 8,70 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 3,83 (s, 3H).

Bước 7: Điều chế hợp chất 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril: Huyền phù đặc của 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (50,0g, 198,4mmol) trong DCE (500ml) được xử lý bằng $AlCl_3$ (79,34g, 595,1mmol). Trong môi trường $N_{2(khí)}$, hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 19 giờ ở nhiệt độ 76°C, trước khi làm nguội đến nhiệt độ phòng. Bằng cách sử dụng THF (1750ml) làm dung môi rửa giải, hỗn hợp phản ứng được rót vào huyền phù được khuấy cơ học của natri sulfat decahydrat (10 đương lượng, 639g) trong THF (1000ml). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, huyền phù tạo thành được lọc, và các chất rắn được rửa bằng THF bổ sung (2 x 250ml).

Phần nước lọc được cô trong chân không, và chất rắn tạo thành được làm khô trong môi trường có độ chân không cao trong 3 ngày để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (46,18g, hiệu suất 98%d) với độ tinh khiết đủ cho lần sử dụng tiếp theo. ^{1}H NMR (d^6-DMSO) δ 10,48 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,64 (3, 1H).

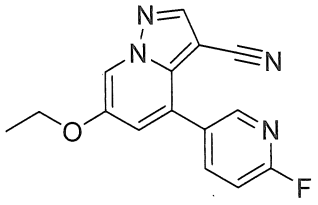
Hợp chất trung gian P5



4-Bromo-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P1;** 4,0g, 16,80mmol) trong DMA (100ml) được xử lý bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (7,0g, 51mmol) và iodoetan (2,0ml, 25mmol) và sau đó được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và sau đó được tôi bằng NH_4OH/nước theo tỷ lệ 1:1. Huyền phù tạo thành được lọc, và các chất rắn được tách ra để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,35g, hiệu suất 97%) với độ tinh khiết đủ cho lần sử dụng tiếp theo.

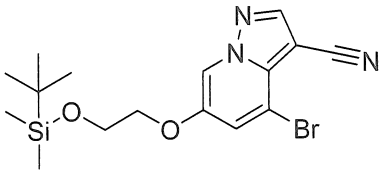
Hợp chất trung gian P6



6-Etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Trong bình cao áp, dung dịch chứa 4-bromo-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P5**; 500mg, 1,88mmol) trong dioxan (9,40ml) được xử lý lần lượt bằng 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (629mg, 2,82mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (217mg, 0,188mmol) và $Na_2CO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ 2M (4,70ml, 9,40). Hỗn hợp tạo thành được thổi $Ar_{(khí)}$ và sau đó bình này được bịt kín. Hỗn hợp này được khuấy trong 8 giờ ở nhiệt độ 90°C, và sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 25-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (500mg, hiệu suất 94%). MS (apci) m/z = 283,1 (M+H).

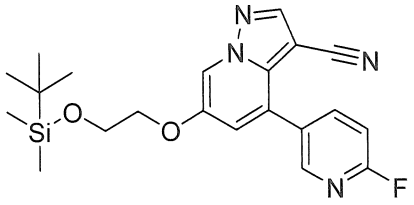
Hợp chất trung gian P25



4-Bromo-6-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của (2-bromoetoxy)(tert-butyl)dimetylsilan (451µl, 2,10mmol), 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P1;** 500mg, 2,10mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (871mg, 6,30mmol) trong DMF (10,5ml) được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 50°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (420mg, hiệu suất 49%).

Hợp chất trung gian P26

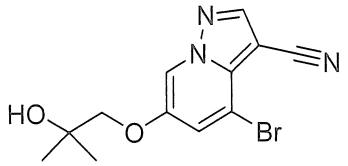


6-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Trong bình cao áp, dung dịch chứa 4-bromo-6-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P25**; 420mg, 1,06mmol) trong dioxan (10,6ml) được xử lý lần lượt bằng 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (355mg, 1,59mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (61,2mg, 0,530mmol) và $Na_2CO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ 2M (2,65ml, 5,30). Hỗn hợp tạo thành được thổi $Ar_{(khí)}$ và bình này được bịt kín. Hỗn hợp này được khuấy trong 8 giờ ở nhiệt độ 90°C, và sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (10ml) và nước muối (10ml), sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-15% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề

mục này ở dạng không tinh khiết. Chất không tinh khiết được sắc ký lại trên silic oxit (EtOAc 0-50% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (351mg, hiệu suất 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6-) δ: 8,81 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8,61 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=2,7 Hz), 8,25 (td, 1H, J=7,8, 2,7 Hz), 7,47 (d, 1H, J=1,9 Hz), 7,38 (dd, 1H, J=7,8, 2,3 Hz), 4,21 (t, 2H, J=4,3 Hz), 3,97 (t, 2H, J=4,7 Hz), 0,86 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

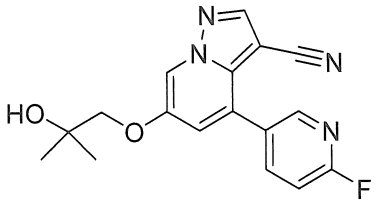
Hợp chất trung gian P41



4-bromo-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Trong bình cao áp, hỗn hợp của 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P1;** 10,0g, 42,0mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (17,4g, 126mmol) trong DMF (50ml) được xử lý bằng 2,2-dimetyloxiran (36,9ml, 420mmol). Sau khi bịt kín bình này, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ 60°C, sau đó khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ 85°C. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng được rót vào nước (400ml), sau đó được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù tạo thành được lọc trong chân không và bánh lọc được rửa bằng nước. Các chất rắn được thu gom và làm khô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (11g, hiệu suất 84%).

Hợp chất trung gian P42

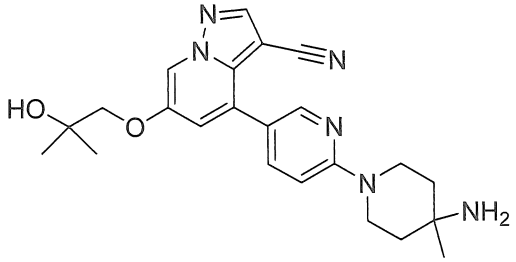


4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-bromo-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P41**; 10,0g, 32,2mmol), 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (10,8g, 48,4mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (1,12g, 0,967mmol) trong dioxan (200ml) được xử lý bằng $Na_2CO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ 2M (64,5ml, 129mmol). Hỗn hợp tạo thành được thổi $Ar_{(khí)}$, sau đó được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ 85°C trong

môi trường $N_{2(khí)}$. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp tạo thành được rót vào nước lạnh (1,5 lít). Độ pH của hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 6 bằng cách cho thêm axit xitric 10%. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, huyền phù tạo thành được lọc trong chân không. Các chất rắn được thu gom và làm khô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (10g, hiệu suất 95%).

Hợp chất trung gian P46



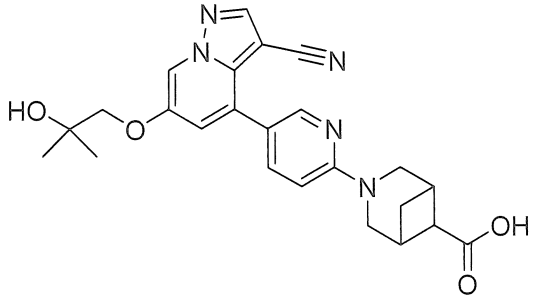
4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 100mg, 0,306mmol) trong DMA (2,04ml) được xử lý lần lượt bằng tert-butyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (98,5mg, 0,460mmol) và DIEA (107µl, 0,613mmol). Hỗn hợp tạo thành được thổi $Ar_{(khí)}$, sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và rửa bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (22,4mg, hiệu suất 50%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 521,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (160mg, 0,307mmol) trong DCM (1,54ml) được xử lý bằng TFA (1ml, 13,8mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được xử lý bằng TFA bổ sung (1ml) và được khuấy trong 1 giờ nữa ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-9% trong DCM với NH_4OH 0,1-0,9% làm dung môi

rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (110mg, hiệu suất 85%). MS (apci) m/z = 421,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P47



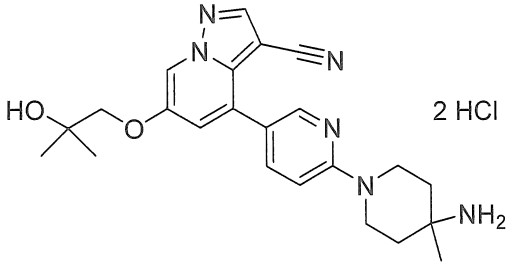
Axit 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylic

Bước 1: Điều chế hợp chất metyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 103,4mg, 0,3169mmol) trong DMA (2,11ml) được xử lý lần lượt bằng metyl 3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (88,52mg, 0,5703mmol) và DIEA (110,7µl, 0,6337mmol) và sau đó được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 5 phút. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C, sau đó khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ 100°C, trước khi đưa TEA vào (0,2ml). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C, sau đó khuấy trong 4 ngày ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và rửa bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-9% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (134mg, hiệu suất 58%). MS (apci) m/z = 462,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế axit 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylic. Dung dịch chứa metyl 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (134mg, 0,290mmol) trong EtOH (2,90ml) được xử lý bằng NaOH (dung dịch nước) 2M (436µl). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng cách cho thêm $HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ 2,0N, và sau đó lớp nước được điều chỉnh lại đến độ pH = 7 bằng cách cho thêm

$NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Pha nước được chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (100mg, hiệu suất 77%). MS (apci) m/z = 448,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P48



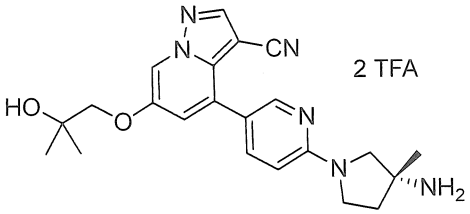
4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 2,535g, 7,768mmol) trong DMSO (6,1ml) được xử lý lần lượt bằng tert-butyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (1,998mg, 9,322mmol) và DIEA (4,06ml, 23,3mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được rót vào 80ml nước và pha loãng bằng 80ml heptan và được khuấy trong 1 giờ. Huyền phù được lọc và các chất rắn được rửa bằng 25ml nước, sau đó rửa bằng 25ml heptan. Các chất rắn tách được được làm khô trong chân không trong 18 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,04g, hiệu suất 99,9%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 521,3 (M+H)

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (4,04g, 7,76mmol) trong DCM (20ml) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng TFA (5,98ml) và được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ không khí, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong MeOH (20ml) và được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và sau đó được xử lý bằng axit clohydric, dung dịch

từ 5 đến 6N trong 2-propanol (15,5ml, 77,5mmol) và được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 20ml MTBE, được lọc, và các chất rắn được rửa bằng 20ml MTBE: MeOH theo tỷ lệ 1:1. Các chất rắn tách được được làm khô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (3,37g, hiệu suất 88%). MS (apci) m/z = 421,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P49

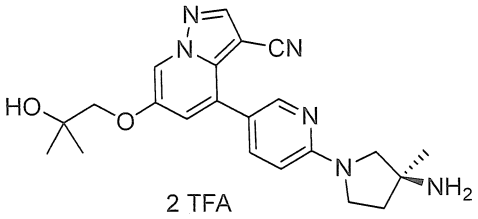


(R)-4-(6-(3-amino-3-metylpyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (R)-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylpyrolidin-3-yl)carbamat. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 750mg, 2,30mmol) và este tert-butyl của axit HCl (R)-(3-metyl-pyrolidin-3-yl)-carbamic (644mg, 3,22mmol) trong DMSO (4,6ml) được cho thêm DIEA (1,2ml, 6,89mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng vào nước lạnh và khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù được lọc và các chất rắn được rửa bằng nước. Các chất rắn tách được được làm khô trong chân không trong 48 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,05g, hiệu suất 90%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 507,3 (M+H)

Bước 2: (R)-4-(6-(3-amino-3-metylpyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat). Dung dịch chứa (R)-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylpyrolidin-3-yl)carbamat (1,05g, 2,07mmol) trong 3ml DCM được xử lý bằng TFA (3ml, 39mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng DCM (4ml) và toluen (1ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút. Hỗn hợp này được cô trong chân không và được làm khô trong chân không trong 2 ngày để thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất định lượng. MS (apci) m/z = 407,3 (M+H).

Hợp chất trung gian P50

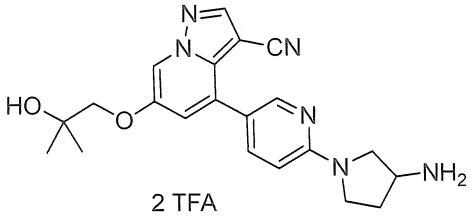


(S)-4-(6-(3-amino-3-metylpyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (S)-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylpyrolidin-3-yl)carbamat. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 700mg, 2,15mmol) và este tert-butyl của axit HCl (S)-(3-metyl-pyrolidin-3-yl)-carbamic (601mg, 3,0mmol) trong DMSO (4,3ml) được cho thêm DIEA (1,1ml, 6,44mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng vào nước lạnh và được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù được lọc và các chất rắn được rửa bằng nước. Các chất rắn tách được được làm khô trong chân không trong 48 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (950mg, hiệu suất 87%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 507,3 (M+H)

Bước 2: Điều chế hợp chất (S)-4-(6-(3-amino-3-metylpyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat). Dung dịch chứa tert-butyl (S)-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylpyrolidin-3-yl)carbamat (950mg, 1,88mmol) trong 3ml DCM được xử lý bằng TFA (3ml, 39mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng DCM (4ml) và toluen (1ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút. Hỗn hợp này được cô trong chân không và được làm khô trong chân không trong 2 ngày để thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất định lượng. MS (apci) m/z = 407,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P51

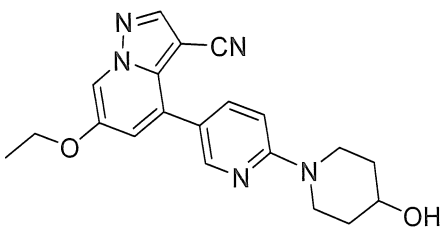


4-(6-(3-aminopyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)carbamat. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 850mg, 2,60mmol) và 3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrolidin (679mg, 3,65mmol) trong DMSO (5,2ml) được cho thêm DIEA (1,36ml, 7,81mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng vào nước lạnh và khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù được lọc và các chất rắn được rửa bằng nước. Các chất rắn tách được được làm khô trong chân không trong 48 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,26g, hiệu suất 98%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 493,3 (M+H)

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(3-aminopyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat). Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)carbamat (950mg, 1,88mmol) trong 3ml DCM được xử lý bằng TFA (3ml, 39mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng DCM (4ml) và toluen (1ml) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút. Hỗn hợp này được cô trong chân không và làm khô trong chân không trong 2 ngày để thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất định lượng. MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P52

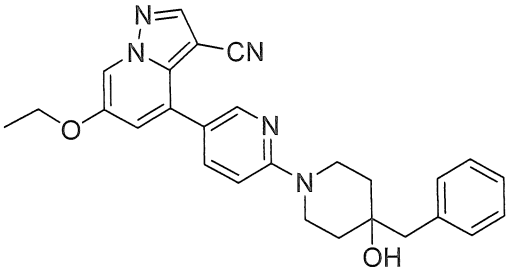


6-etoxy-4-(6-(4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-

carbonitril

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 0,500g, 1,77mmol) trong DMSO (3,5ml) được cho thêm TEA (0,741ml, 5,31mmol) và piperidin-4-ol (269mg, 2,66mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá. Các chất rắn tạo thành được tách bằng cách lọc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (501mg, 1,38mmol, hiệu suất 77,8%). MS (apci) m/z = 364,2 (M+H).

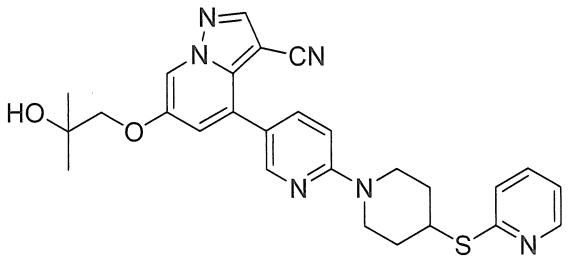
Hợp chất trung gian P53



4-(6-(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 30mg, 0,106mmol) trong DMA (0,5ml) được cho thêm TEA (0,044ml, 0,319mmol) và 4-benzylpiperidin-4-ol (40,7mg, 0,213mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, sau đó bằng nước. Các dung dịch nước rửa kết hợp chiết thêm bằng DCM, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 30-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (39mg, 0,0860mmol, hiệu suất 80,9%). MS (apci) m/z = 454,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P54

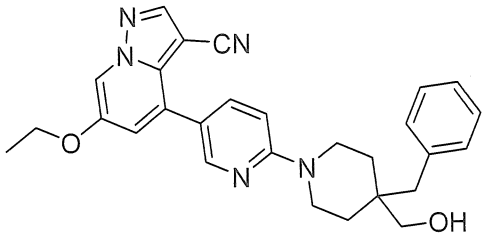


6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylthio)piperidin-1-yl)pyridin-3-

yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 210mg, 0,64mmol) và 2-(piperidin-4-ylsulfanyl)pyridin (357mg, 1,84mmol) trong DMA (1,6ml) được cho thêm TEA (628µl, 4,50mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 10-90% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20mg, hiệu suất 61%). MS (apci) m/z = 501,2 (M+H).

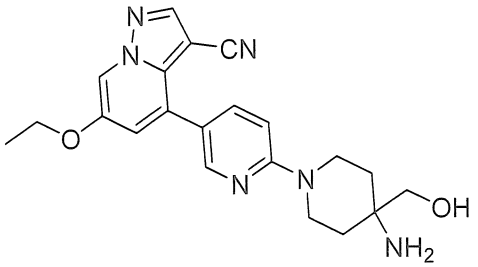
Hợp chất trung gian P55



4-(6-(4-benzyl-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 100,5mg, 0,3560mmol) trong DMSO (3ml) được cho thêm (4-benzylpiperidin-4-yl)metanol hydroclorua (151,5mg, 0,6267mmol) và xesi cacbonat (812,0mg, 2,492mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước và $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các lớp nước kết hợp được chiết bằng DCM, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (118,2mg, 0,2528mmol, hiệu suất 71,00%). MS (apci) m/z = 468,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P56



4-(6-(4-amino-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

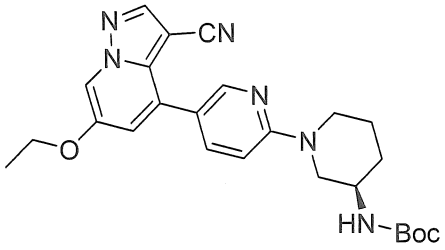
Bước 1: Điều chế hợp chất metyl 4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-carboxylat. Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 303,4mg, 1,075mmol) trong DMSO (21,50ml) được cho thêm este metyl của axit 4-N-Boc-amino-piperidin-4-carboxylic (416,5mg, 1,612mmol) và kali cacbonat (297,1mg, 2,150mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn thô tạo thành được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (76,7mg, hiệu suất 13,7%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 521,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-4-yl)carbamat. Dung dịch chứa lithi borohydrua (0,0120ml, 0,365mmol) trong THF (0,912ml) được cho thêm metyl 4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-carboxylat (47,5mg, 0,0912mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước muối. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng sản phẩm thô (65,9mg), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (apci) m/z = 493,2 (M+H).

Bước 3: <u>Điều chế hợp chất 4-(6-(4-amino-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril.</u> Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-4-yl)carbamat (65,9mg, 0,134mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng TFA (0,2ml,

2,68mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong DCM và rửa bằng Na_2CO_3 bão hòa. Phân đoạn trong nước được chiết bằng DCM, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (35,6mg, hiệu suất 68%). MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

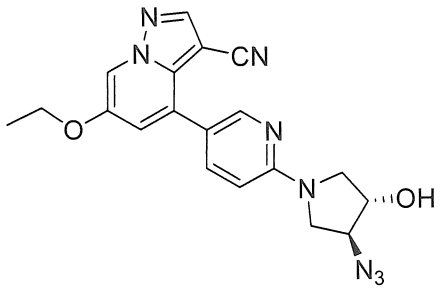
Hợp chất trung gian P57



tert-butyl (R)-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-3-yl)carbamat

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 0,147g, 0,521mmol) trong DMSO (1ml) được cho thêm tert-butyl (R)-piperidin-3-ylcarbamat (209mg, 1,04mmol) và kali cacbonat (216mg, 1,56mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C trong 72 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và tôi bằng NH_4Cl bão hòa và được chiết vào DCM bổ sung. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (100mg, 0,216mmol, hiệu suất 41,5%). MS (apci) m/z = 463,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P58



4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-hydroxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

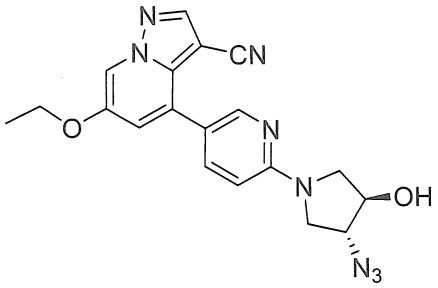
Bước 1: Điều chế hợp chất (3S,4S)-tert-butyl 3-azido-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 6-oxa-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat

(15,42g, 83,25mmol), (R)-N,N'-Bis(3,5-di-tert-butylsalixyliden)-1,2-xyclohexandiaminocrom (III) clorua (0,5904g, 0,8325mmol), kali cacbonat (13,81g, 99,90mmol), và azidotrimetylsilan (12,79ml, 91,58mmol) được thổi nitơ và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng silicagel (30g) và nước (2ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ nữa. Dung dịch này được lọc qua tấm Celite® và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 20-50% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (18,5g, 81,05mmol, hiệu suất 97,36%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2.

Bước 2: Điều chế hợp chất (3S,4S)-4-azidopyrolidin-3-ol dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl (3S,4S)-3-azido-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (0,500g, 2,19mmol) trong DCM (2,19ml) được xử lý bằng HCl 6M trong IPA (4,5ml, 27mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, khi đó hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 0,440g, 2,19mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 129,1 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-hydroxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 0,300g, 1,06mmol) trong DMSO (2ml) được cho thêm N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (3,70ml, 21,3mmol) và (3S,4S)-4-azidopyrolidin-3-ol dihydroclorua (0,427g, 2,13mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 20-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,220g, 0,564mmol, hiệu suất theo hai bước 53,0%). MS (apci) m/z = 391,15 (M+H).

Hợp chất trung gian P59



4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-hydroxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

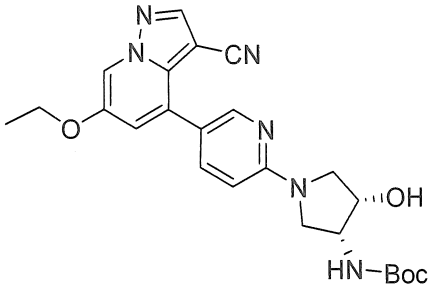
Bước 1: Điều chế hợp chất (3R,4R)-tert-butyl 3-azido-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 6-oxa-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat (15,42g, 83,25mmol), (1S,2S)-(-)-[1,2-xyclohexandiamino-N,N'-bis(3,5-di-t-butylsalixyliden)]crom (III) clorua (1,181g, 1,665mmol), và azidotrimetylsilan (12,79ml, 91,58mmol) được thổi nitơ và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp này được cho thêm kali cacbonat (13,81g, 99,90mmol) trong MeOH (100ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được lọc qua tấm Celite® và cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc và nước. Phân đoạn trong nước được chiết bằng EtOAc, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa, nước, và nước muối. Các phân đoạn này làm khô bằng $MgSO_{4(\text{chất rắn})}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 20% trong hexan làm dung môi rửa giải) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (18,5g, 81,05mmol, hiệu suất 97,36%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2.

Bước 2: Điều chế hợp chất (3R,4R)-4-azidopyrolidin-3-ol dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl (3R,4R)-3-azido-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (0,500g, 2,19mmol) trong DCM (2,19ml) được xử lý bằng HCl 6M trong IPA (4,5ml, 27mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, khi đó hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 0,440g, 2,19mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 129,1 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-hydroxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 0,300g, 1,06mmol) trong DMSO (2ml) được cho thêm N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (3,70ml, 21,3mmol) và (3R,4R)-4-azidopyrolidin-3-ol dihydroclorua (0,427g,

2,13mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 20-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,205g, 0,525mmol, hiệu suất theo hai bước 49,4%). MS (apci) m/z = 391,2 (M+H).

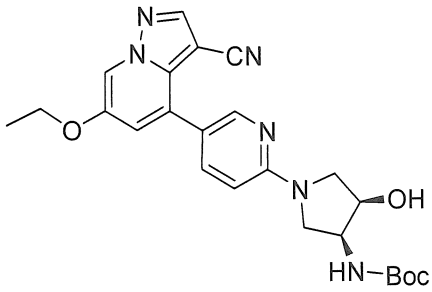
Hợp chất trung gian P60



tert-butyl ((3R,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-3-yl)carbamat

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 0,215g, 0,762mmol) trong DMSO (1,5ml) được cho thêm N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,663ml, 3,81mmol) và tert-butyl ((3R,4S)-4-hydroxypyrolidin-3-yl)carbamat (0,231g, 1,14mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 20-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,347g, 0,747mmol, hiệu suất 98,1%). MS (apci) m/z = 465,3 (M+H).

Hợp chất trung gian P61

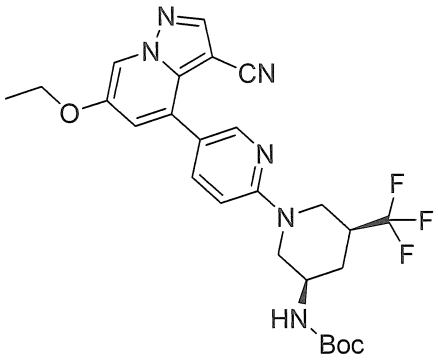


tert-butyl ((3S,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-

4-hydroxypyrolidin-3-yl)carbamat

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 0,215g, 0,762mmol) trong DMSO (1,5ml) được cho thêm N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,663ml, 3,81mmol) và tert-butyl ((3S,4R)-4-hydroxypyrolidin-3-yl)carbamat (0,231g, 1,14mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,284g, 0,611mmol, hiệu suất 80,3%). MS (apci) m/z = 465,2 (M+H).

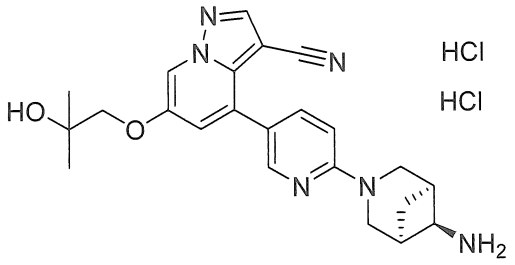
Hợp chất trung gian P62



tert-butyl ((3R,5S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-5-(triflometyl)piperidin-3-yl)carbamat

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 0,060g, 0,21mmol) trong DMSO (0,4ml) được cho thêm kali cacbonat (0,15g, 1,1mmol) và tert-butyl ((3R,5S)-5-(triflometyl)piperidin-3-yl)carbamat (0,171g, 0,638mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0538g, hiệu suất 47,7%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 531,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P63

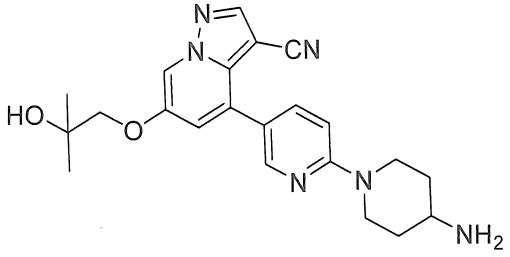


4-(6-((1R,5S,6r)-6-amino-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl ((1R,5S,6r)-3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)carbamat. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 200mg, 0,57mmol) và tert-butyl ((1R,5S,6r)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)carbamat(169mg, 0,80mmol) trong DMSO (0,57ml) được cho thêm DIEA (298µl, 1,71mmol). Trong môi trường $N_{2(khí)}$, hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (5,7ml). Huyền phù được lọc và các chất rắn được rửa bằng nước (3x5ml), sau đó được rửa bằng MTBE (3x5ml). Các chất rắn tách được được làm khô trong chân không trong khi phần nước lọc MTBE được cô trong chân không. Cặn của phần nước lọc được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-50% trong nước). Các chất rắn kết tủa và sản phẩm sắc ký được kết hợp và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (292mg, hiệu suất 98%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z= 519,20 (M+H)

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-((1R,5S,6r)-6-amino-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl ((1R,5S,6r)-3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)carbamat (148mg, 0,29mmol) trong MeOH (571µl) được cho thêm nhỏ giọt HCl (đậm đặc) (476µl, 5,71mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (1ml) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút. MTBE (1ml) được thêm vào và huyền phù được tạo ra. Huyền phù này được lọc và các chất rắn được rửa bằng MeOH 10% trong MTBE (3x1ml) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (114mg, hiệu suất 81%). MS (apci) m/z = 419,15 (M+H).

Hợp chất trung gian P64

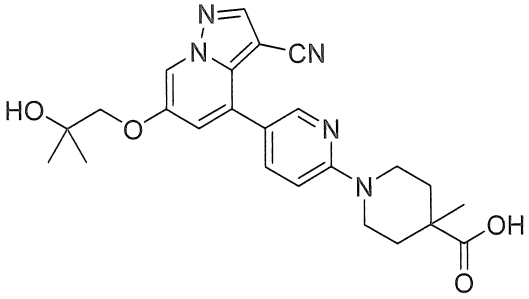


4-(6-(4-aminopiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)carbamat. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 205mg, 0,628mmol) và tert-butyl piperidin-4-ylcarbamat (252mg, 1,26mmol) trong DMA (2,09ml) được cho thêm DIEA (549µl, 3,14mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất định lượng theo giả định, 319 mg) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z= 507,20 (M+H)

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-aminopiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)carbamat (319mg, 0,63mmol) trong DCM (3,15ml) được cho thêm TFA (3,14ml, 40,9mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tái tạo huyền phù trong DCM và tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-9% trong DCM với NH_4OH 0,1-0,9% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (37mg, hiệu suất 53%) MS (apci) m/z = 407,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P65

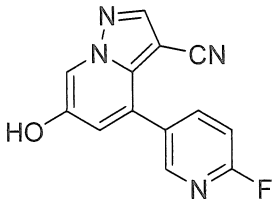


Axit 1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-carboxylic

Bước 1: Điều chế hợp chất metyl 1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-carboxylat. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 1,04mg, 3,19mmol) và este metyl của axit 4-metyl-piperidin-4-carboxylic (1,00mg, 6,37mmol) trong DMSO (3,2ml) được cho thêm DIEA (1,67ml, 9,56mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit (hexan 30-100% với EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,40g, hiệu suất 95%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z= 464,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế axit 1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-carboxylic. Dung dịch chứa metyl 1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-carboxylat (1,40g, 3,02mmol) trong THF (15ml) và MeOH (15ml) và được xử lý bằng kali hydroxit (4,53ml, 9,06mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước và chiết bằng Et_2O. Lớp nước được axit hóa đến độ pH 5 bằng cách sử dụng HCl 4N và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,20g, hiệu suất 88%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z= 450,2

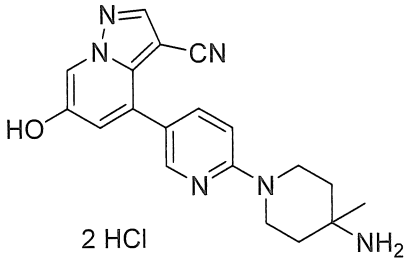
Hợp chất trung gian P66



4-(6-flopyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Trong bình cao áp, dung dịch chứa 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P1**; 15,4g, 64,7mmol) trong dioxan (320ml) được xử lý lần lượt bằng 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (15,2g, 67,9mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (3,74g, 3,23mmol) và $Na_2CO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ 2M (97ml, 194mmol). Hỗn hợp tạo thành được thổi $Ar_{(khí)}$ và sau đó bình này được bịt kín. Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng MTBE và chiết bằng NaOH 1M. Các lớp nước kết hợp được chiết bằng MTBE. Các lớp nước kết hợp được axit hóa đến độ pH = 4 bằng HCl 4M. Huyền phù được lọc và rửa bằng nước để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (14,8g, hiệu suất 72%). MS (apci) m/z = 253,1 (M-H) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,48-8,47 (d, 1H), 8,41-8,40 (d, 1H), 8,26-8,21 (m, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,31-7,30 (d, 1H).

Hợp chất trung gian P67



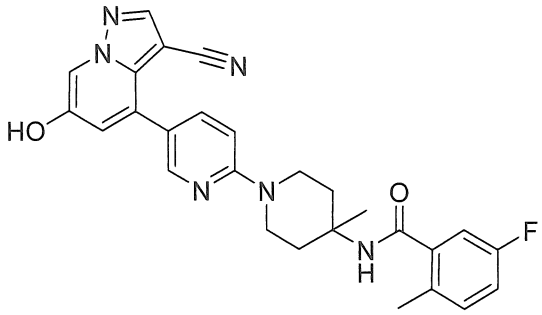
4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P66**; 3,0g, 9,44mmol) và tert-butyl 4-metylpiperidin-4-ylcarbamat (2,83mg, 13,2mmol) trong DMSO (12ml) được cho thêm DIEA (4,93ml, 28,3mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng vào nước và được axit hóa đến độ pH = 5 bằng cách sử dụng dung dịch axit xitric 10% và được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù

được lọc và chất kết tủa được rửa bằng nước. Các chất rắn tách được được hòa tan trong DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1 và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-75% trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 4,23g) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z= 449,3 (M+H)

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (giả sử 4,23g, 9,44mmol) trong MeOH (30ml) được cho thêm HCl (dung dịch 5-6N trong 2-propanol, 28,3ml, 142mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2,5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng MTBE (30ml) và khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù được lọc và rửa bằng MTBE (50ml) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (2,18g, hiệu suất theo hai bước 55%) MS (apci) m/z = 349,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P68

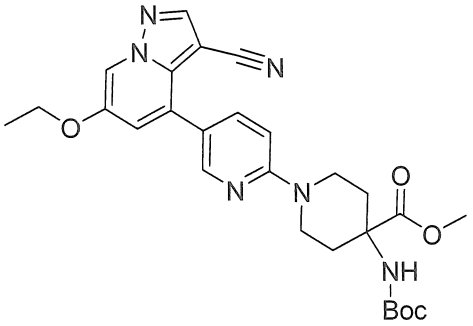


N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P67**; 503mg, 1,19mmol), axit 5-flo-2-metylbenzoic (552mg, 3,58mmol), và HATU (1,36g, 3,58mmol) trong DMSO (5ml) được cho thêm DIEA (1,7ml, 9,55mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng THF (4ml) và xử lý bằng NaOH (5,97ml, 11,9mmol) và được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 5 bằng AcOH và sau đó được chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân

không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit (hexan 50-100% với EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (534mg, hiệu suất 92%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z= 485,2 (M+H).

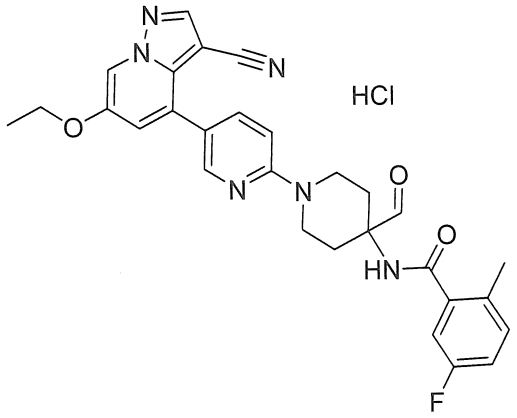
Hợp chất trung gian P69



metyl 4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-carboxylat

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 0,700g, 2,480mmol) trong DMSO (4,96ml) được cho thêm DIEA (1,296ml, 7,439mmol) và metyl 4-((tert-butoxycarbonyl)amino)piperidin-4-carboxylat (0,8968g, 3,472mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và chiết vào EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 10-90% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,003g, 1,927mmol, hiệu suất 77,69%). MS (apci) m/z = 521,3 (M+H).

Hợp chất trung gian P70



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit

Bước 1: Điều chế hợp chất metyl 4-amino-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-carboxylat. Dung dịch chứa metyl 4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-carboxylat (**Hợp chất trung gian P69**, 0,8g, 1,5mmol) trong DCM được xử lý bằng TFA. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, sau đó được cô trong chân không. HCl trong iPrOH (6N) được cho thêm vào hỗn hợp để làm kết tủa sản phẩm. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 0,65g, 1,5mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 421,25 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất metyl 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(5-flo-2-metylbenzamido)piperidin-4-carboxylat. Dung dịch chứa metyl 4-amino-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-carboxylat (0,65g, 1,5mmol) trong DCM (31ml) được cho thêm axit 5-flo-2-metylbenzoic (0,36g, 2,3mmol) và HATU (0,88g, 2,3mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, khi đó lượng xúc tác của DMAP được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan, sau đó là MeOH 1-10% trong $CHCl_3$ làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,8g, 1,4mmol, hiệu suất theo hai bước 93%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 557,2 (M+H).

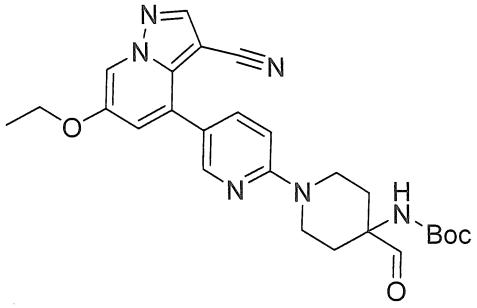
Bước 3: Điều chế hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit. Dung dịch chứa metyl 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(5-flo-2-metylbenzamido)piperidin-4-carboxylat (750mg, 1,35mmol) trong THF (26,949ml) ở nhiệt độ 0°C được cho thêm lithi borohydrua (117mg, 5,39mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch axit xitric trong nước 10%. Chất chiết hữu cơ được làm khô và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan, sau đó là MeOH 1-10% trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (700mg, 1,32mmol, hiệu suất 98,3%) với độ tinh khiết đủ cho bước 4. MS (apci) m/z = 529,1 (M+H).

Bước 4: Điều chế hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-

yl)pyridin-2-yl)-4-formylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit. Dung dịch chứa N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit (100mg, 0,189mmol) trong DCM (0,946ml) ở nhiệt độ 0°C được cho thêm 3-oxo-1l5-benzo[d][1,2]iodaoxol-1,1,1(3H)-triyl triaxetat (201mg, 0,473mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ, khi đó 3-oxo-1l5-benzo[d][1,2]iodaoxol-1,1,1(3H)-triyl triaxetat bổ sung (201mg, 0,473mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút nữa, sau đó được tôi bằng EtOAc và $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được rửa bằng $Na_2S_2O_{3(dung\ dịch\ nước)}$, được làm khô, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan, sau đó là MeOH 1-10% trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (358mg, hiệu suất 55,3%). MS (apci) m/z = 527,15 (M+H).

Hợp chất trung gian P71

tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formylpiperidin-4-yl)carbamat

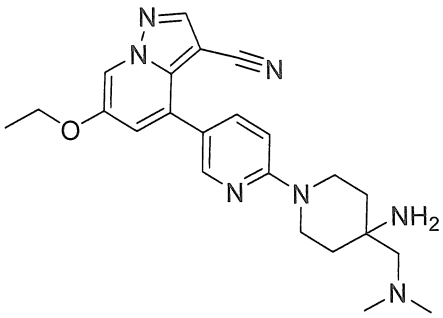


Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-4-yl)carbamat. Dung dịch chứa metyl 4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-carboxylat (**Hợp chất trung gian P69**, 1,00g, 1,92mmol) trong THF (12,8ml) ở nhiệt độ 0°C được cho thêm lithi borohydrua (0,167g, 7,68mmol). Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ này trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước, và các chất rắn còn lại được loại bỏ bằng cách lọc. Phần nước lọc được chiết bằng EtOAc, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 10-90% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở

đề mục này (0,832g, 1,69mmol, hiệu suất 87,9%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 493,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formylpiperidin-4-yl)carbamat. Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-4-yl)carbamat (0,832g, 1,69mmol) trong THF (16,9ml) được cho thêm 3-oxo-115-benzo[d][1,2]iodaoxol-1,1,1(3H)-triyl triaxetat (0,832g, 1,69mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, sau đó được tôi bằng nước. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 10-90% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,594g, 1,21mmol, hiệu suất 71,7%). MS (apci) m/z = 491,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P72



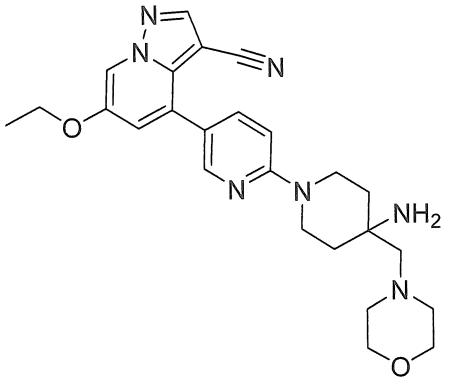
4-(6-(4-amino-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)carbamat. Hỗn hợp của tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formylpiperidin-4-yl)carbamat (0,594g, 1,21mmol) trong DCM (0,077ml) được cho thêm dimetylamin hydroclorua (0,197g, 2,42mmol) và DIEA (0,443ml, 2,54mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,385g, 1,82mmol) được cho thêm từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, sau đó được tôi bằng nước. Dung dịch được chiết bằng EtOAc, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 10-90% trong hexan làm dung môi rửa

giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,181g, 0,348mmol, hiệu suất 28,8%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 520,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-amino-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)carbamat (0,181g, 0,348mmol) trong DCM (0,02ml) được xử lý bằng TFA (0,0268ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, tái tạo huyền phù trong DCM, và được rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và $NaCl_{(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,145g, 0,346mmol, hiệu suất 99,2%). MS (apci) m/z = 420,3 (M+H).

Hợp chất trung gian P73



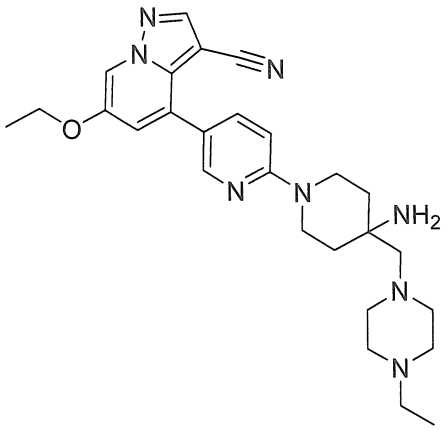
4-(6-(4-amino-4-(morpholinometyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(morpholinometyl)piperidin-4-yl)carbamat. Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formylpiperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P71**, 400mg, 0,815mmol) trong DCM (4,077ml) được cho thêm morpholin (0,07703ml, 0,815mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (346mg, 1,63mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và $NaCl_{(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan,

được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 458mg, 0,815mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 562,4 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-amino-4-(morpholinometyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(morpholinometyl)piperidin-4-yl)carbamat (458mg, 0,815mmol) trong DCM (0,815ml) được xử lý bằng TFA (0,0628ml, 0,815mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và nước. Hỗn hợp này được rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và $NaCl_{(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (135mg, 0,292mmol, hiệu suất theo hai bước 35,9%). MS (apci) m/z = 462,3 (M+H).

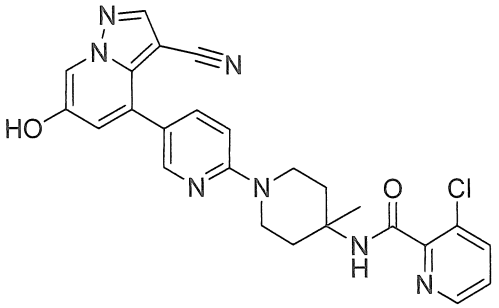
Hợp chất trung gian P74



4-(6-(4-amino-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 379**, 0,149g, 0,253mmol) trong DCM (0,0163ml) được xử lý bằng HCl trong IPA (0,00769ml, 0,253mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được tôi bằng DCM và $Na_2CO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 0,124g, 0,253mmol). MS (apci) m/z = 489,3 (M+H).

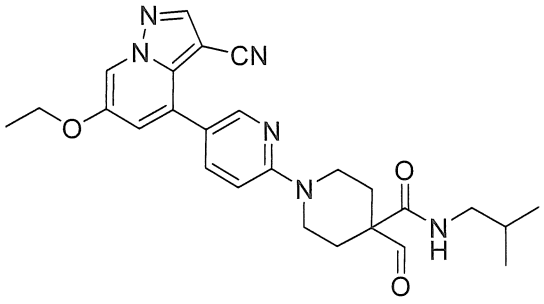
Hợp chất trung gian P75



3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P67**; 256mg, 0,608mmol), axit 3-clopicolinic (287mg, 1,82mmol), và HATU (294mg, 1,82mmol) trong DMSO (3ml) được cho thêm DIEA (0,74ml, 4,25mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (10ml) và rửa bằng nước (10ml) và AcOH:nước theo tỷ lệ 4:1 (10ml) và sau đó được chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng AcOH:nước theo tỷ lệ 4:1 và sau đó được rửa bằng nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng THF (4ml) và NaOH 2M (6ml). Dung dịch này được cô trong chân không. Phần cặn được tái tạo huyền phù trong DCM (2ml) và tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA được tái tạo huyền phù trong DCM và được cho đi qua nhựa Pl-HCO_3 để rửa giải sản phẩm được bazơ hóa tự do. Các chất rửa giải hữu cơ được cô trong chân không và tái kết tinh bằng cách sử dụng DCM/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (226mg, hiệu suất 76%). MS (apci) m/z = 488,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P76



1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formyl-N-

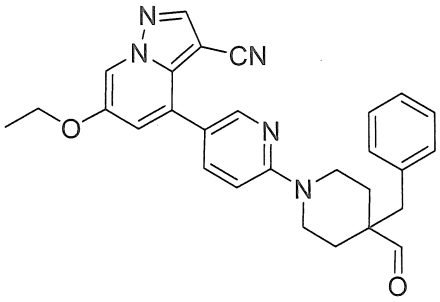
isobutylpiperidin-4-carboxamit

Bước 1: Điều chế hợp chất metyl 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(isobutylcarbamoyl)piperidin-4-carboxylat. Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 616,0mg, 2,182mmol) trong DMSO (8,7ml) được cho thêm metyl 4-(isobutylcarbamoyl)piperidin-4-carboxylat (1058mg, 4,364mmol) và DIEA (0,7602ml, 4,364mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 75°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 5-95% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (818,0mg, 1,621mmol, hiệu suất 74%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 505,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(hydroxymetyl)-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit. Dung dịch chứa metyl 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(isobutylcarbamoyl)piperidin-4-carboxylat (818,0mg, 1,621mmol) trong MeOH (16ml) được cho thêm natri borohydrua (98%, 1532mg, 40,1mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (762mg, 1,599mmol, hiệu suất 99%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 477,3 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formyl-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit. Dung dịch chứa 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(hydroxymetyl)-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit (762,0mg, 1,599mmol) trong DCM (16ml) được xử lý bằng 3-oxo-1l5-benzo[d][1,2]iodaoxol-1,1,1(3H)-triyl triaxetat (813,8mg, 1,919mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng dạng thô được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-95% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (555,2mg, 1,170mmol, hiệu suất 73,17%). MS (apci) m/z = 475,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P77

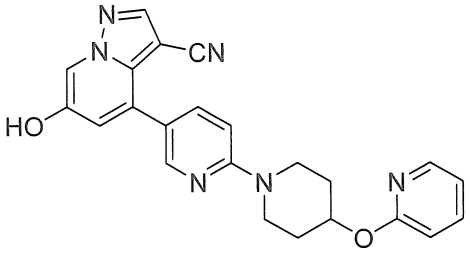


4-(6-(4-benzyl-4-formylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-benzyl-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 100,5mg, 0,3560mmol) trong DMSO (3ml) được cho thêm (4-benzylpiperidin-4-yl)metanol hydroclorua (151,5mg, 0,6267mmol), và xesi cacbonat (812,0mg, 2,492mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa lần lượt bằng nước và $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các phân đoạn trong nước được chiết bằng DCM, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (118,2mg, 0,2528mmol, hiệu suất 71,00%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 468,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-benzyl-4-formylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-(4-benzyl-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (51,3mg, 0,110mmol) trong DCM (1,5ml) được xử lý bằng 3-oxo-1l5-benzo[d][1,2]iodaoxol-1,1,1(3H)-triyl triaxetat (93,1mg, 0,219mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (46,7mg, 0,100mmol, hiệu suất 91,4%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 466,3 (M+H).

Hợp chất trung gian P78

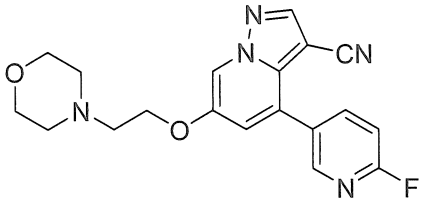


6-hydroxy-4-(6-(4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất 2-(4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin. Dung dịch chứa este pinacol của axit 2-clopyridin-5-boronic, (1,18g, 4,93mmol) trong DMSO (5,0ml) được cho thêm DIEA (4,29ml, 24,6mmol) và 2-(piperidin-4-yloxy)pyridin dihydroclorua (1,55g, 6,16mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 72 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,19g, 3,12mmol, hiệu suất 63,3%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2.

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-hydroxy-4-(6-(4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P1**, 800,5mg, 3,363mmol) trong dioxan:nước theo tỷ lệ 4:1 (30ml) được xử lý bằng 2-(4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (1410,406mg, 3,699mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (388,6035mg, 0,3363mmol), và kali cacbonat trong nước (1394,277mg, 10,088mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi agon và khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và điều chỉnh đến độ pH = 7 bằng HCl 4N. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 5-95% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (475,3mg, 1,152mmol, hiệu suất 34,3%). MS (apci) m/z = 413,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P79

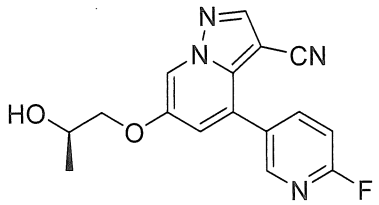


4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất 4-bromo-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P1**, 1000mg, 4,201mmol) trong DMA (21,005 lít) được xử lý bằng kali cacbonat (1742mg, 12,60mmol) và 4-(2-cloetyl)morpholin (1,132ml, 8,402mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 72 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất kết tủa tạo thành được tách bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1475mg, 4,200mmol, hiệu suất 99%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 351 (M^+).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-bromo-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (0,83g, 1,394mmol) trong 1,4-dioxan (1000ml) được xử lý bằng 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (373,2181mg, 1,673mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (32,22577mg, 0,0279mmol), và kali cacbonat trong nước (2,092ml, 4,183mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi agon và khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng MTBE và rửa bằng NaOH 1N. Các phân đoạn trong nước được chiết bằng MTBE, sau đó được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng HCl 4N. $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa được thêm vào và hỗn hợp trong nước được chiết bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,341g, 0,928mmol, hiệu suất 66,6%). MS (apci) m/z = 368,1 (M+H).

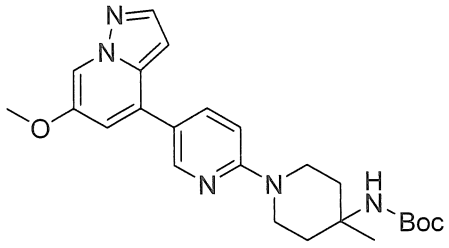
Hợp chất trung gian P80



(R)-4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P66**, 0,2027g, 0,78935mmol) trong THF (3,16ml) được cho thêm nhỏ giọt dung dịch natri hydroxit (2M, 0,40257ml, 0,80514mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, khi đó (R)-2-metyloxiran (0,33181ml, 4,7361mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, độ pH được điều chỉnh đến 5 bằng cách cho thêm dung dịch axit xitric trong nước 10%. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc, sau đó các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 10-90% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,084g, 0,26897mmol, hiệu suất 34,074%. MS (apci) m/z = 313,1 (M+H).

Hợp chất trung gian P81



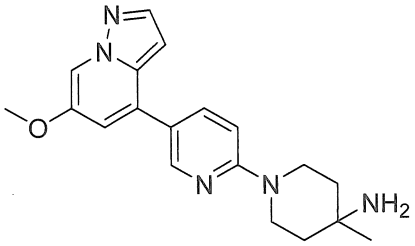
tert-butyl (1-(5-(6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

Bước 1: Điều chế hợp chất 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin. Dung dịch chứa 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin (5,122g, 22,56mmol) trong 1,4-dioxan (45,12ml) được cho thêm 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (6,038g, 27,07mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (1,043g, 0,9023mmol), và dung dịch natri cacbonat (2M, 23,69ml, 47,37mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và khuấy trong 4 giờ. Chất kết tủa tạo thành được tách bằng cách lọc trong chân không, sau đó được hòa tan trong MTBE và khuấy trong 30 phút nữa. Chất kết tủa được tách bằng cách lọc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,616g, 18,98mmol, hiệu suất 84,13%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 244,1 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl (1-(5-(6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-

metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin (2,25g, 9,25mmol) trong DMSO (18,5ml) được cho thêm tert-butyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (2,97g, 13,9mmol) và DIEA (4,83ml, 27,8mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 10-90% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,8g, 8,68mmol, hiệu suất 93,9%). MS (apci) m/z = 438,3 (M+H).

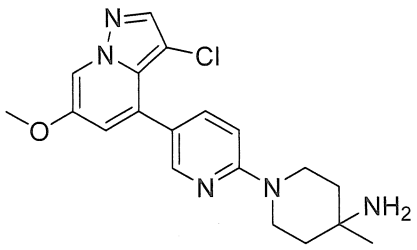
Hợp chất trung gian P82



1-(5-(6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin

Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P81**, 0,500g, 1,14mmol) trong DCM (5ml) được xử lý bằng TFA (5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được pha loãng bằng EtOAc và rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,38g, 1,13mmol, hiệu suất 98,5%). MS (apci) m/z = 338,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P83



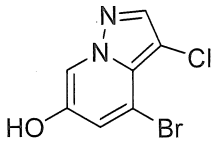
1-(5-(3-clo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (1-(5-(3-clo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-

4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat. Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P81**, 0,800g, 1,83mmol) trong DCM (12,2ml) được cho thêm NCS (0,293g, 2,19mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 10-90% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,765g, 1,62mmol, hiệu suất 88,6%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 472,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 1-(5-(3-clo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin. Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-clo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (0,765g, 1,62mmol) trong DCM (12ml) được xử lý bằng TFA (12ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,548g, 1,47mmol, hiệu suất 90,9%). MS (apci) m/z = 372,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P84



4-bromo-3-clopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-ol

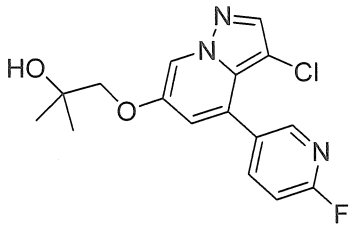
Bước 1: Điều chế hợp chất 4-bromo-3-clo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin. Dung dịch chứa 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin (15g, 66,06mmol) trong DCM (100ml) được cho thêm NCS (8,821g, 66,06mmol). Hỗn hợp phản ứng được siêu âm trong 5 phút, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng Et_2O, khi đó hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút, sau đó được siêu âm trong 2 phút. Chất rắn kết tủa được tách bằng cách lọc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (18,69g, 71,47mmol, hiệu suất 108,2%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 263,1 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-bromo-3-clopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-ol. Dung dịch

chứa 4-bromo-3-clo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin (7,59g, 29,0mmol) trong DCE (290ml) được thổi N_2 và xử lý bằng nhôm triclorua (11,6g, 87,1mmol) trong khoảng thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 76°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng DMA, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong nước và làm lạnh trên đá trong 30 phút. Chất kết tủa tạo thành được tách bằng cách lọc trong chân không, sau đó được hòa tan trong DMA. Dung dịch này được lọc qua nút silic oxit để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dung dịch trong DMA (hiệu suất định lượng theo giả định, 7,00g, 28,3mmol).

Hợp chất trung gian P85

1-((3-clo-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-metylpropan-2-ol

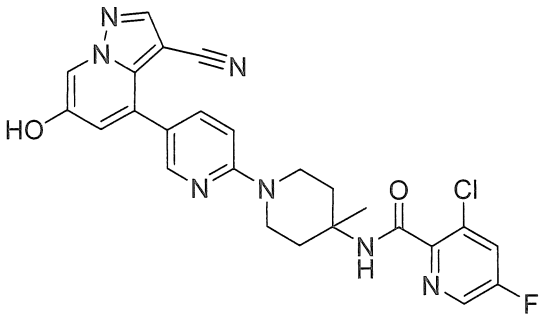


Bước 1: Điều chế hợp chất 1-((4-bromo-3-clopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-metylpropan-2-ol. Dung dịch chứa 4-bromo-3-clopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-ol (**Hợp chất trung gian P84**, 4,2g, 17,0mmol) trong DMA (300ml) được cho thêm kali cacbonat (23,5g, 170mmol) và 2,2-dimetyloxiran (14,9ml, 169,8mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa/nước theo tỷ lệ 1:1. Dung dịch này được chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,62g, 5,74mmol, hiệu suất 33,8%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 321,0 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 1-((3-clo-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-metylpropan-2-ol. Dung dịch chứa 1-((4-bromo-3-clopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-metylpropan-2-ol (1,44g, 4,51mmol) trong 1,4-dioxan được cho thêm 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (1,51g, 6,76mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,260g, 0,225mmol), và dung dịch natri cacbonat (2M, 50ml, 100mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi N_2 và khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước. Dung dịch được chiết bằng MTBE, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô

bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,37g, 1,10mmol, hiệu suất 24,5%). MS (apci) m/z = 336,1 (M+H).

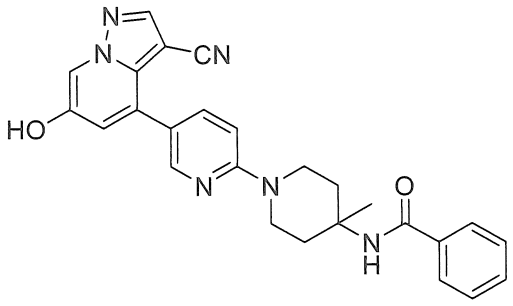
Hợp chất trung gian P86



3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flopicolinamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P67**, 0,253g, 0,600mmol) trong DCM (3ml) được cho thêm axit 3-clo-5-flopicolinic (0,232g, 1,32mmol), HATU (0,502g, 1,32mmol), và DIEA (0,524ml, 3,00mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch axit xitric (được điều chỉnh đến độ pH = 5). Hỗn hợp trong nước được chiết bằng DCM, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong THF và NaOH 2M và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM, rửa bằng dung dịch axit xitric (được điều chỉnh đến độ pH = 5), và chiết bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,325g, 0,578mmol, hiệu suất 96,3%). MS (apci) m/z = 506,2 (M+H).

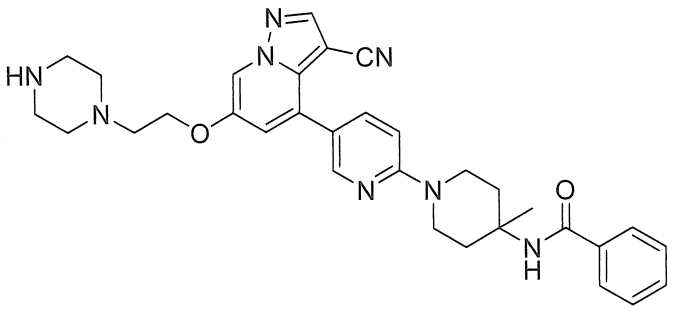
Hợp chất trung gian P87



N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P67**, 255,4mg, 0,606mmol) trong DCM (6ml) được cho thêm axit benzoic (185,072mg, 1,51545mmol), HATU (576,228mg, 1,515mmol), và DIEA (1,056ml, 6,06mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong THF và xử lý bằng $KOH_{(dung\ dịch\ nước)}$ 2M. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng cách cho thêm HCl 2M. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (172,5mg, 0,381mmol, hiệu suất 62,9%). MS (apci) m/z = 453,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P88

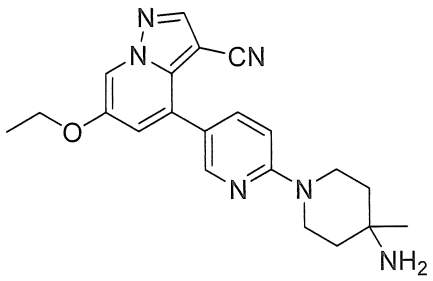


N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(2-((4-(6-(4-benzamido-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)piperazin-1-carboxylat. Dung dịch chứa N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit (**Hợp chất trung gian P87**, 157,2mg, 0,3474mmol) trong DMA (3,5ml) được cho thêm tert-Butyl 4-(2-cloetyl)tetrahydro-1(2H)-pyrazincarboxylat (172,8mg, 0,6948mmol) và xesi cacbonat (565,9mg, 1,737mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 231mg, 0,3474mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 665,4 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(2-((4-(6-(4-benzamido-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)piperazin-1-carboxylat trong DCM (1,75ml) được xử lý bằng TFA (1,75ml, 22,9mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước (+ TFA 0,1%) làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (111,8mg, 0,1980mmol, hiệu suất theo hai bước 56,99%). MS (apci) m/z = 565,3 (M+H).

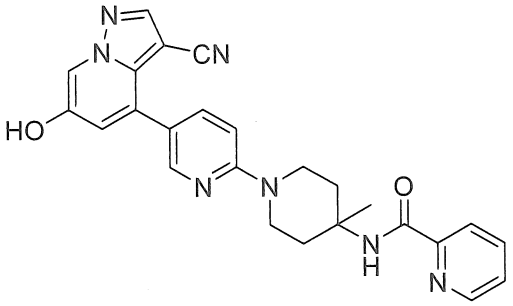
Hợp chất trung gian P89



4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 469**, 100mg, 0,210mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng TFA (2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng dạng thô được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (5-50% [MeOH + NH_4OH 2%] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20mg, 0,0531mmol, hiệu suất 25,3%). MS (apci) m/z = 377,2 (M+H).

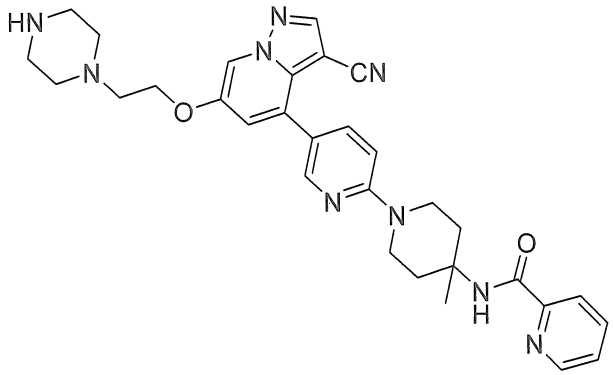
Hợp chất trung gian P90



N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P67**, 1,38g, 3,2754mmol) trong DCM (6,5507ml) được cho thêm axit 2-picolinic (1,0081g, 8,1884mmol), HATU (3,1135g, 8,1884mmol), và DIEA (5,7207ml, 32,754mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong THF và dung dịch KOH 2M và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng cách cho thêm HCl 1M và chiết bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước (+ TFA 0,1%) làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (737mg, 1,6251mmol, hiệu suất 49,616%). MS (apci) m/z = 454,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P91

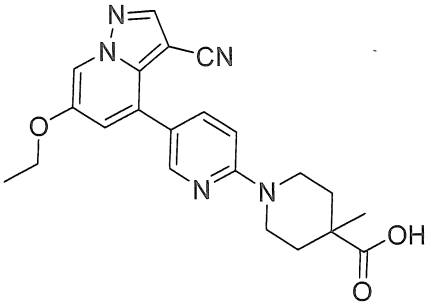


N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(2-((3-xyano-4-(6-(4-metyl-4-(picolinamido)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)piperazin-1-carboxylat. Dung dịch chứa N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit (**Hợp chất trung gian P90**, 120mg, 0,265mmol) trong DMA (2,646ml) được cho thêm tert-Butyl 4-(2-cloetyl)tetrahydro-1(2H)-pyrazincarboxylat (65,8mg, 0,265mmol) và xesi cacbonat (431mg, 1,32mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 48 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và $NaCl_{(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (176mg, 0,264mmol, hiệu suất 99,9%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 666,4 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(2-((3-xyano-4-(6-(4-metyl-4-(picolinamido)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)piperazin-1-carboxylat (176mg, 0,264mmol) trong DCM (2,643ml) được xử lý bằng TFA (0,2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa, nước, và $NaCl_{(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 150mg, 0,264mmol). MS (apci) m/z = 566,4 (M+H).

Hợp chất trung gian P92

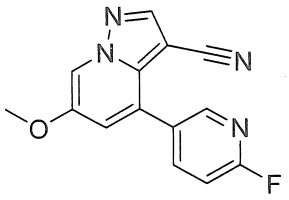


Axit 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-carboxylic

Bước 1: Điều chế hợp chất metyl 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-carboxylat. Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 0,9974g, 3,533mmol) trong DMA (14,13ml) được cho thêm metyl 4-metylpiperidin-4-carboxylat (1,666g, 10,6mmol) và TEA (2,396ml, 17,67mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Các phân đoạn trong nước được chiết bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không, và phần cặn được hòa tan trong EtOAc và được rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-95% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (436,4mg, 1,040mmol, 29,44%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 420,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế axit 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-carboxylic. Hỗn hợp của metyl 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-carboxylat (776,5mg, 1,851mmol) trong 1:1 THF/MeOH (37ml) được xử lý bằng KOH (dung dịch 2M) (3,7ml, 7,4mmol). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 80 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng NaOH 1N và được rửa lần lượt bằng MTBE và DCM. Sau khi tách pha, lớp nước được axit hóa đến độ pH bằng khoảng 5 và chiết bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (470,4mg, 1,160mmol, hiệu suất 62,68%). MS (apci) m/z = 406,2 (M+H).

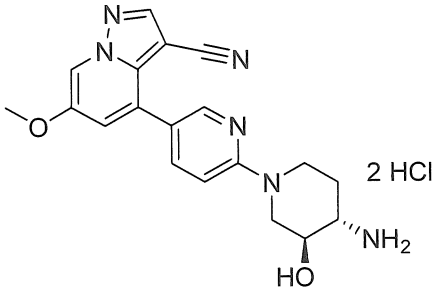
Hợp chất trung gian P93



4-(6-flopyridin-3-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Trong ống cao áp, hỗn hợp của 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P1, Bước 6;** 1,1854g, 4,7026mmol), 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (1,2587g, 5,6432mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,1087g, 0,094mmol) và $Na_2CO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ 2M (15ml, 30mmol) trong dioxan (15ml) được thổi $N_{2(khí)}$. Bình này được bịt kín, và hỗn hợp đã thổi khí được khuấy trong 4 ngày ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước. Chất kết tủa tạo thành được lọc, rửa bằng nước, và sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-25% trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (734,6mg, hiệu suất 58%). MS (apci), m/z = 269,1 (M+H).

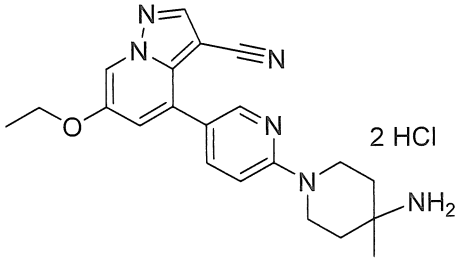
Hợp chất trung gian P94



4-(6-((3S,4S)-4-amino-3-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl ((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 514,** 274,5mg, 0,5909mmol) trong dioxan (3ml) được xử lý bằng HCl 37% (97µl, 1,18mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (258mg, hiệu suất 100%). MS (apci) m/z = 365,2 (M+H).

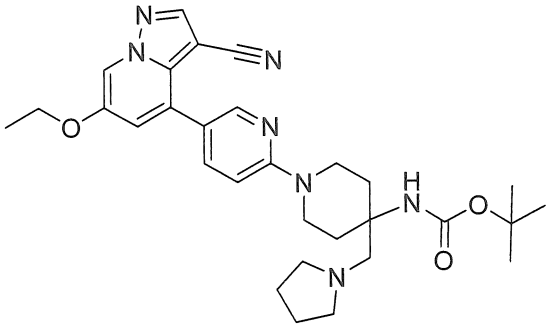
Hợp chất trung gian P95



4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Dung dịch khuấy, ở nhiệt độ môi trường, chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 469,** 807mg, 1,69mmol) trong MeOH (3387µl) được xử lý nhỏ giọt bằng $HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ 12M (1,41ml, 16,9mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù đặc tạo thành được pha loãng bằng MeOH (khoảng 1ml), và được lọc trong chân không. Các chất rắn được rửa bằng MeOH (3 x 1ml) và MTBE (3 x 10ml), sau đó được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (690mg, hiệu suất 91%). MS (apci) m/z = 377,2 (M+H).

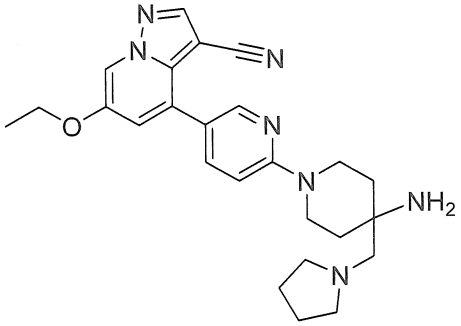
Hợp chất trung gian P96



Tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyrolidin-1-ylmetyl)piperidin-4-yl)carbamat

Tert-Butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formylpiperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P71,** 100mg, 0,2038mmol) được cho vào dung dịch chứa pyrolidin (681µl, 0,82mmol) và TEA (142µl, 1,0mmol) trong DCM (1,0ml), và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Sau đó, $NaBH(AcO)_3$ (86,4mg, 0,41mmol) được thêm vào, và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2,5 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95%:nước với TFA 0,1%). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp, pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, sau đó được chiết lần lượt bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (40mg, hiệu suất 36%). MS (apci) m/z = 546,3 (M+H).

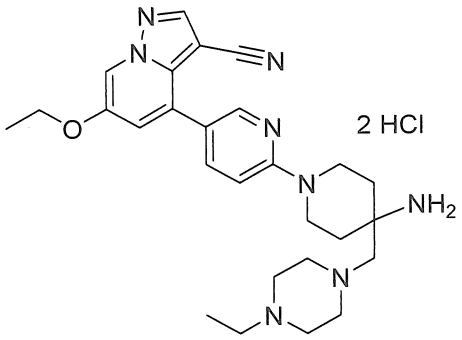
Hợp chất trung gian P97



4-(6-(4-amino-4-(pyrolidin-1-ylmetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyrolidin-1-ylmetyl)piperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P96**; 40mg, 0,073mmol) trong DCE (4,7µl) và TFA (5,6 µl, 0,073mmol) được khuấy trong 90 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, sau đó được chiết lần lượt bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa, nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (30mg, hiệu suất 92%). MS (apci) m/z = 446,3 (M+H).

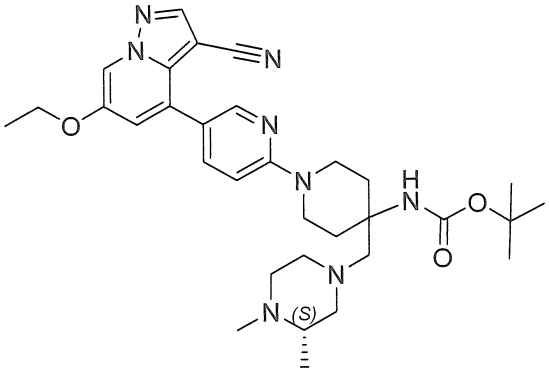
Hợp chất trung gian P98



4-(6-(4-amino-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 379**, 171,2mg, 0,2908mmol) trong dioxan (5,0ml) được xử lý bằng $HCl_{(\text{dung dịch nước})}$ 12M (23,88µl, 0,2908mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 45 phút ở nhiệt độ môi trường trước khi cô hỗn hợp trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (205,5mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 489,3 (M+H).

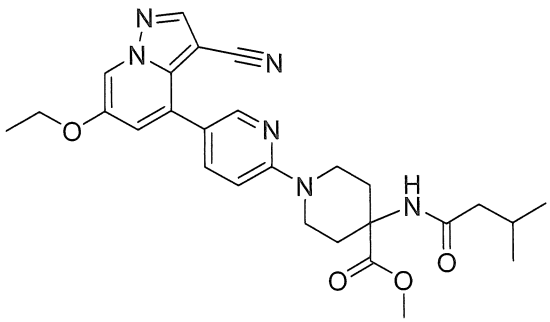
Hợp chất trung gian P99



tert-butyl (S)-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((3,4-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formylpiperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P71,** 278mg, 0,567mmol) và (S)-1,2-dimetylpiperazin (**Hợp chất trung gian P93**; 270mg, 2,36mmol) trong DCE (5ml) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường trước khi cho thêm $NaBH(AcO)_3$ (480,4mg, 2,267mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và được chiết lần lượt bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa (2 lần) và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng 0-15% [MeOH với NH_4OH 1%] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (133mg, hiệu suất 40%). MS (apci) m/z = 589,3 (M+H).

Hợp chất trung gian P100

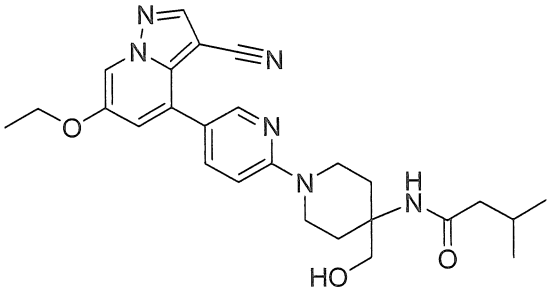


metyl 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(3-metylbutanamido)piperidin-4-carboxylat

Dung dịch chứa metyl 4-amino-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-carboxylat (Bước 1, **Hợp chất trung gian P70,** 500mg, 1,19mmol) trong DCM (5ml) được xử lý bằng DIEA (415,4µl, 2,378mmol), sau đó được

khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch lạnh này được xử lý nhỏ giọt bằng isovaleryl clorua (174µl, 1,43mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và chiết bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa (2 lần). Sau khi chiết ngược các chất chiết trong nước bằng DCM, tất cả các chất chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (943,9mg, hiệu suất 79%). MS (apci) m/z = 505,2 (M+H).

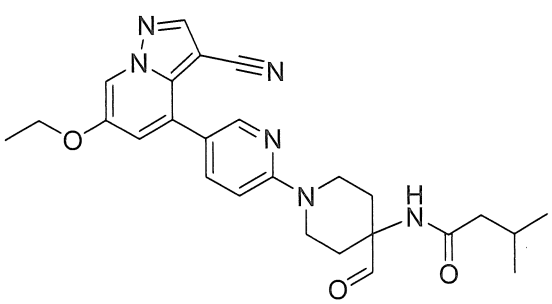
Hợp chất trung gian P101



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-4-yl)-3-metylbutanamit

Dung dịch chứa metyl 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(3-metylbutanamido)piperidin-4-carboxylat (**Hợp chất trung gian P93**; 476,3mg, 0,9439mmol) trong THF (5ml) được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch lạnh này được xử lý bằng $LiBH_4$ (82,24mg, 3,776mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc, và chiết bằng nước muối (3 lần). Sau khi chiết ngược các chất chiết trong nước bằng EtOAc, các chất chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 40-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (95,7mg, hiệu suất 21%). MS (apci) m/z = 477,25 (M+H).

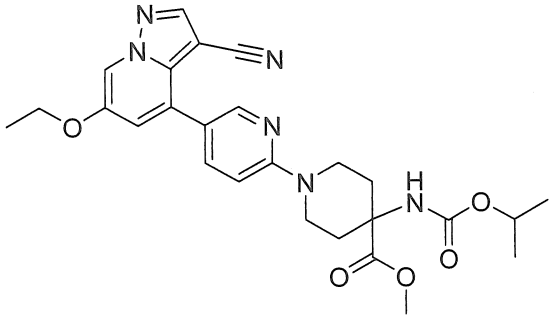
Hợp chất trung gian P102



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formylpiperidin-4-yl)-3-metylbutanamit

Dung dịch chứa N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-4-yl)-3-metylbutanamit (**Hợp chất trung gian P101**; 95,7mg, 0,201mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng DMP (170mg, 0,402mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và chiết bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa. Sau khi chiết ngược các chất chiết trong nước bằng DCM, các chất chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, và được lọc. Phần nước lọc được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 20-80% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (41,0mg, hiệu suất 43%). MS (apci) m/z = 475,2 (M+H).

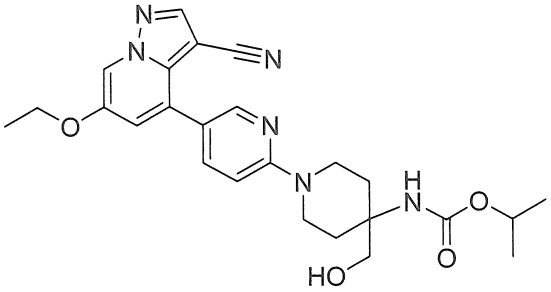
Hợp chất trung gian P103



metyl 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((isopropoxycarbonyl)amino)piperidin-4-carboxylat

Dung dịch chứa metyl 4-amino-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-carboxylat (bước 1, **Hợp chất trung gian P70,** 334,8mg, 0,7962mmol) trong DCM (51,23µl) được xử lý bằng DIEA (278,1µl, 1,592mmol), sau đó được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch lạnh này được xử lý nhỏ giọt bằng isopropyl carbonocloridat (955,5µl, 0,9555mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 40 phút ở nhiệt độ 0°C, sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 30-70% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (323,5mg, hiệu suất 80%). MS (apci) m/z = 507,15 (M+H).

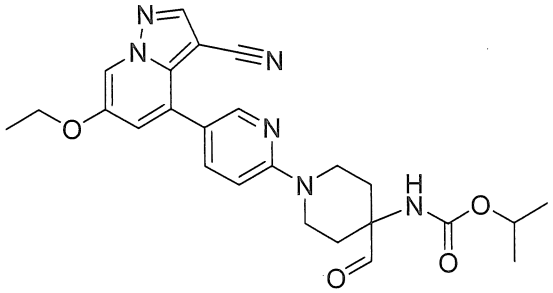
Hợp chất trung gian P104



isopropyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa metyl 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((isopropoxycarbonyl)amino)piperidin-4-carboxylat (**Hợp chất trung gian P103**; 323,5mg, 0,6386mmol) trong THF (3ml) được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch lạnh này được xử lý bằng $LiBH_4$ (55,64mg, 2,554mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong DCM, và chiết bằng nước muối. Các chất chiết hữu cơ được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 30-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (171,7mg, hiệu suất 56%). MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P105

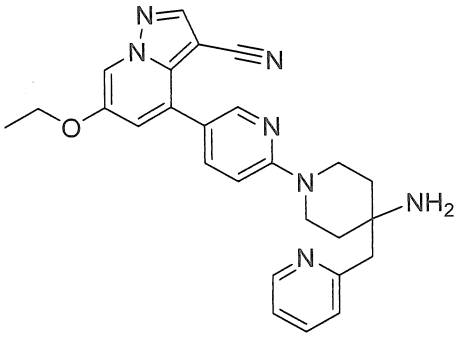


isopropyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formylpiperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa isopropyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P104**; 171mg, 0,357mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng DMP (303,1mg, 0,7147mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và được chiết lần lượt bằng nước và nước muối. Sau khi chiết ngược các chất chiết trong nước bằng DCM, các chất chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, và được lọc. Phần nước lọc được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 20-80% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien)

để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (167,4mg, hiệu suất 98%). MS (apci) m/z = 477,2 (M+H).

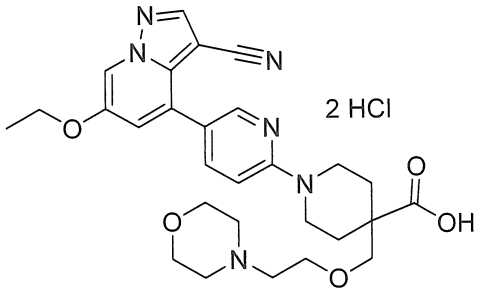
Hợp chất trung gian P106



4-(6-(4-amino-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-amin bis(2,2,2-trifloaxetat) (**Hợp chất trung gian R41**; 287,5mg, 0,6856mmol) trong DMF (2ml) được xử lý bằng 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6,** 176mg, 0,624mmol), $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (431mg, 3,12mmol) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 70°C. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, pha loãng bằng nước (50ml) và chiết bằng DCM (3 x 20ml). Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-15% trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (73mg, hiệu suất 26%). MS (apci) m/z = 454 (M+H).

Hợp chất trung gian P107

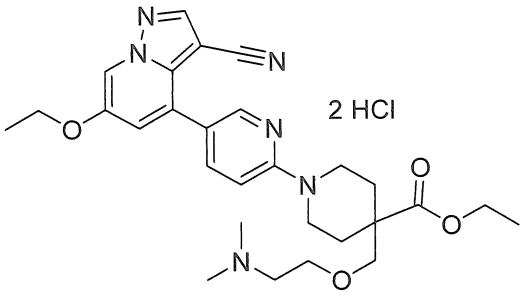


dihydroclorua của axit 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((2-morpholinoetoxy)metyl)piperidin-4-carboxylic

Dung dịch chứa axit 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-4-carboxylic (**Hợp chất trung gian P156**; 30mg, 0,071mmol) trong DMF (1ml) được xử lý bằng NaH (60% khối lượng trong dầu khoáng; 8,5mg, 0,21mmol). Huyền phù được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ 50°C, sau đó được xử

lý bằng 4-(2-cloetyl)morpholin (32mg, 0,21mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ 50°C trước khi đưa NaH (2 đương lượng) và 4-(2-cloetyl)morpholin (3 đương lượng) bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ 70°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được cô trong chân không, và pha loãng bằng MeOH (2ml). Hỗn hợp trong metanol được xử lý bằng $NaOH_{(dung\ dịch\ nước)}$ 2M (2ml), và được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ 50°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (axetonitril 5-95%/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp, cô trong chân không, và sau đó được xử lý bằng HCl 4M trong dioxan. Hỗn hợp HCl được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (25mg, hiệu suất 58%). MS (apci) m/z = 535,2 (M+H).

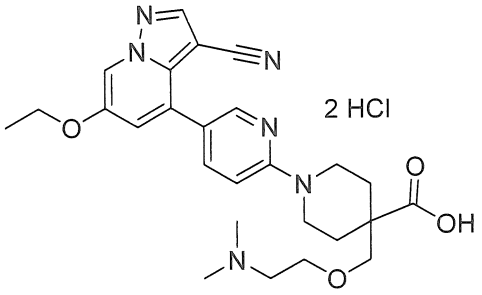
Hợp chất trung gian P108



Etyl 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((2-(dimetylamino)etoxy)metyl)piperidin-4-carboxylat dihydroclorua

Dung dịch chứa etyl 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-4-carboxylat (**Ví dụ 701**; 30mg, 0,067mmol) trong DMF (1ml) được xử lý bằng NaH (60% khối lượng trong dầu khoáng; 21mg, 0,53mmol). Huyền phù được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ 50°C, sau đó được xử lý bằng 2-clo-N,N-dimetyletan-1-amin hydroclorua (38mg, 0,27mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ 50°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95%:nước với TFA 0,1%). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp, được cho đi qua nhựa bazơ (Tầng bình lưu PI-HCO3), rửa bằng $HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ 1M, sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6mg, hiệu suất 17%). MS (apci) m/z = 521,3 (M+H).

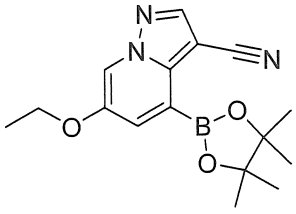
Hợp chất trung gian P109



Dihydroclorua của axit 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((2-(dimetylamino)etoxy)metyl)piperidin-4-carboxylic

Hỗn hợp của etyl 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((2-(dimetylamino)etoxy)metyl)piperidin-4-carboxylat dihydroclorua (8mg, 0,02mmol), $NaOH_{(dung\ dịch\ nước)}$ 2M (1ml) và EtOH (1ml) được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ môi trường. Sau khi cô hỗn hợp trong chân không, phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95%:nước với TFA 0,1%). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp, cô trong chân không và sau đó được xử lý bằng HCl 4M trong dioxan. Hỗn hợp HCl được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4mg, hiệu suất 53%). MS (apci) m/z = 493,4 (M+H).

Hợp chất trung gian P110

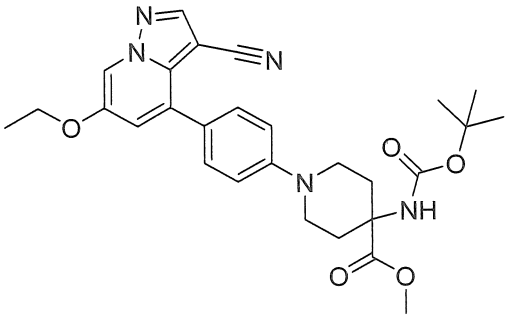


6-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Trong bình cao áp, dung dịch chứa 4-bromo-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P5,** 1,37g, 5,15mmol) trong dioxan (52ml) được xử lý bằng bis(pinacolato)diboron (3,92g, 15,4mmol), $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (0,420g, 0,515mmol), và KOAc (1,52g, 15,4mmol), sau đó được thổi $Ar_{(khí)}$. Bình này được bịt kín, và hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, và được rửa lần lượt bằng nước (2 lần) và nước muối (1 lần). Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 5-75% -EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (1,31g, hiệu suất 81%). MS (apci) m/z = 314,2

(M+H).

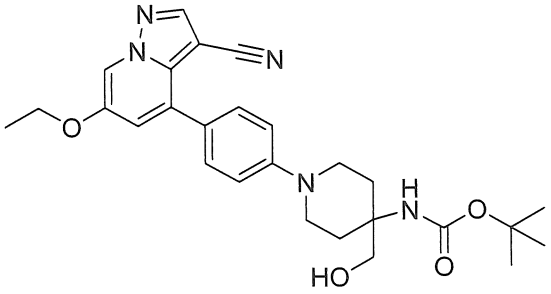
Hợp chất trung gian P111



metyl 4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1-(4-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)phenyl)piperidin-4-carboxylat

Trong bình cao áp, dung dịch chứa metyl 1-(4-bromophenyl)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)piperidin-4-carboxylat (**Hợp chất trung gian R43**; 377,4mg, 0,9131mmol) trong dioxan (77ml) được xử lý bằng 6-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P110**; 314,5mg, 1,004mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (105,5mg, 0,09131mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (378,6mg, 2,739mmol), sau đó được thổi $Ar_{(khí)}$. Bình này được bịt kín, và được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, và rửa lần lượt bằng nước (2 lần) và nước muối (1 lần). Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 5-95% -EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (173,0mg, hiệu suất 36%). MS (apci) m/z = 520,3 (M+H).

Hợp chất trung gian P112

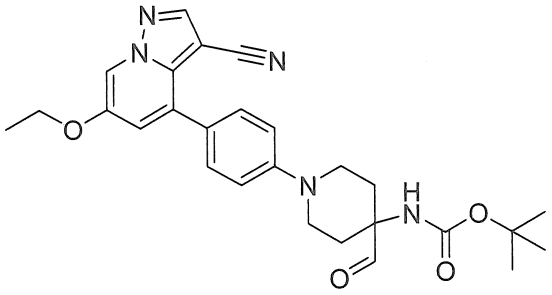


tert-butyl (1-(4-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)phenyl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa metyl 4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1-(4-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)phenyl)piperidin-4-carboxylat (**Hợp chất trung gian**

P111; 173,0mg, 0,3329mmol) trong THF (3,3ml) được khuấy ở nhiệt độ 0°C, sau đó được xử lý bằng $LiBH_4$ (36,26mg, 1,665mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, sau đó được pha loãng bằng dung dịch axit xitric 10%, và chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước (1 lần) và nước muối (1 lần), làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 5-95%-axeton làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (64mg, hiệu suất 39%). MS (apci) m/z = 492,3 (M+H).

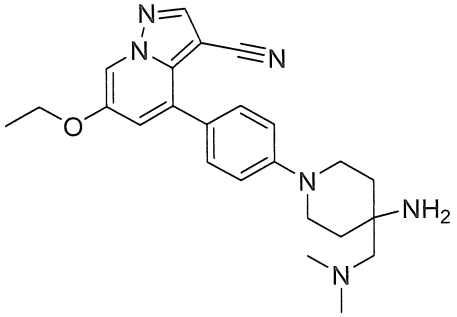
Hợp chất trung gian P113



tert-butyl (1-(4-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)phenyl)-4-formylpiperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa tert-butyl (1-(4-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)phenyl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P112**; 64,0mg, 0,130mmol) trong DCM (1,3ml) được xử lý bằng DMP (66,3mg, 0,156mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 5-95%-EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (41,8mg, hiệu suất 66%). MS (apci) m/z = 490,3 (M+H).

Hợp chất trung gian P114



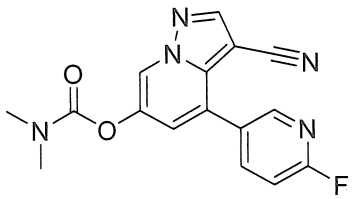
4-(4-(4-amino-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-1-yl)phenyl)-6-etoxypyrazolo[1,5-

a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (1-(4-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)phenyl)-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)carbamat. Dung dịch chứa dimetylamin hydroclorua (34,8mg, 0,427mmol) trong DCM (1,7ml) được xử lý bằng TEA (59,5µl, 0,427mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường trước khi tert-butyl (1-(4-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)phenyl)-4-formylpiperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P113**; 41,8mg, 0,0854mmol) được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường, sau đó $NaBH(AcO)_3$ (90,5mg, 0,427mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước (1 lần) và nước muối (1 lần), làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng trực tiếp vào Bước 2 (0,0854mmol, hiệu suất định lượng được giả định). MS (apci) m/z = 519,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(4-(4-amino-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-1-yl)phenyl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hợp chất tert-butyl (1-(4-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)phenyl)-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)carbamat dạng thô (Bước 1, 0,0854mmol) là DCM:TFA theo tỷ lệ 1:1 (2,0ml), và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường trước khi cô hỗn hợp này trong chân không. Phần cặn thô được tạo huyền phù trong DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và chiết bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa (2 lần). Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (35,7mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 419,3 (M+H).

Hợp chất trung gian P115

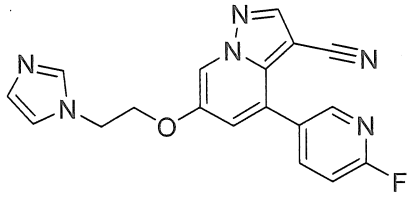


3-xyano-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl dimetylcarbamat

Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P66,** 145,9mg, 0,5739mmol) và DIEA (200,5µl, 1,148mmol) trong DCM (2,0ml) được xử lý bằng dimetylcarbamic clorua (92,57mg, 0,8609mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng

được rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được tách, và tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 20-80%/ EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (158,4mg, hiệu suất 85%). MS (apci) m/z = 326,1 (M+H).

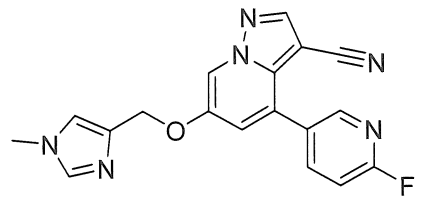
Hợp chất trung gian P116



6-(2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy)-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P66,** 100,3mg, 0,3945mmol), 1-(2-cloetyl)-1H-imidazol hydroclorua (197,7mg, 1,184mmol) và $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (1,285g, 3,945mmol) trong DMA (2,0ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được rửa lần lượt bằng DCM (4 lần) và DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, và được lọc. Phần nước lọc được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-25%/MeOH với NH_4OH 1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (158,4mg, hiệu suất 85%). MS (apci) m/z = 349,10 (M+H).

Hợp chất trung gian P117

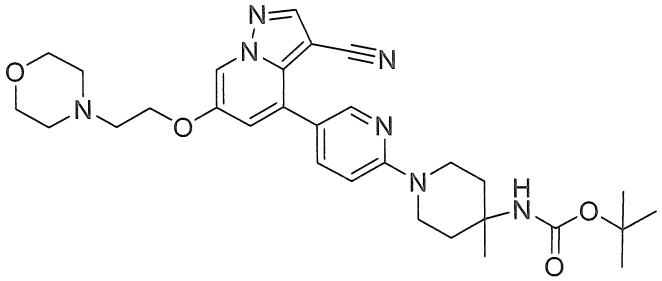


4-(6-flopyridin-3-yl)-6-((1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P66,** 103,6mg, 0,4075mmol), 4-(clometyl)-1-metyl-1H-imidazol hydroclorua (199,7mg, 1,196mmol) và $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (1,328g, 4,075mmol) trong DMA (2,0ml) được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 60°C, sau đó khuấy trong 1 ngày nữa ở nhiệt độ 110°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được axit hóa

bằng $HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ 2M, và tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng nước 0-70%/ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp, được cô từng phần trong chân không để loại bỏ ACN, sau đó được phân bố giữa $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1. Hỗn hợp hai pha được chiết bằng DCM:iPrOH bổ sung theo tỷ lệ 4:1 (3 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (26,0mg, hiệu suất 18%). MS (apci) m/z = 349,10 (M+H).

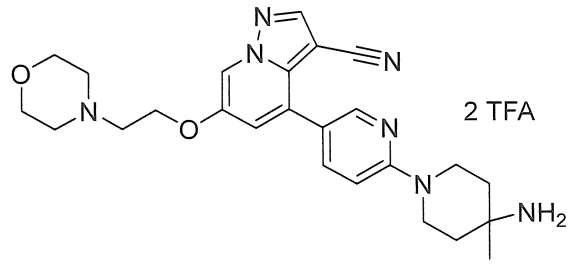
Hợp chất trung gian P118



tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P79,** 485mg, 1,32mmol) trong DMSO (2,64ml) được xử lý bằng tert-butyl 4-metylpiperidin-4-ylcarbamat (396mg, 1,85mmol) và DIEA (690µl, 3,96mmol) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (200ml), và được axit hóa đến độ pH = 5 bằng axit xitric 10%. Sau khi khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường, huyền phù trong nước được lọc trong chân không. Các chất rắn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (5-95%: MeOH 10% trong DCM với NH_4OH 1%/DCM) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (390mg, hiệu suất 53%). MS (apci) m/z = 562,3 (M+H).

Hợp chất trung gian P119

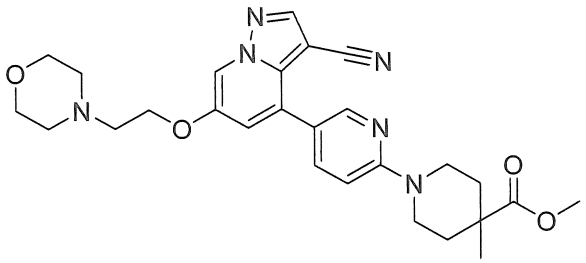


4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-

morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P118**; 390mg, 0,694mmol) được tạo huyền phù trong DCM (3ml) và xử lý bằng TFA (1,0ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi cô hỗn hợp trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA (229,6mg, hiệu suất 48%). MS: m/z = 462,3 (M+H).

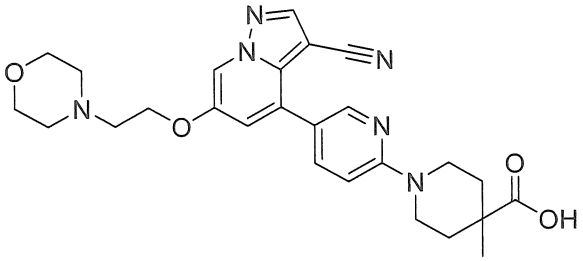
Hợp chất trung gian P120



metyl 1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-carboxylat

Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P79,** 305,6mg, 0,8318mmol) trong DMF (3,327ml) được xử lý bằng metyl 4-metylpiperidin-4-carboxylat (350,3µl, 2,495mmol) và TEA (564,2µl, 4,159mmol) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, và được rửa lần lượt bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần). Sau khi rửa các chất chiết trong nước bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, các chất chiết bằng DCM:iPrOH được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc, sau đó được chiết bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần) trước khi kết hợp với các chất chiết bằng EtOAc ban đầu. Các chất chiết bằng EtOAc kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 5-95%:EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (354mg, hiệu suất 84%). MS (apci) m/z = 505,3 (M+H).

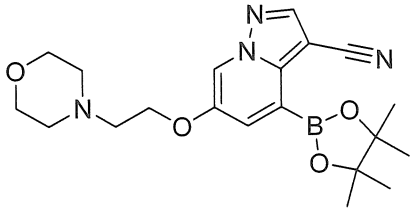
Hợp chất trung gian P121



Axit 1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-carboxylic

Dung dịch chứa metyl 1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-carboxylat (**Hợp chất trung gian P120**; 354mg, 0,702mmol) trong THF:MeOH theo tỷ lệ 1:1 (3,0ml) được xử lý bằng $KOH_{(dung\ dịch\ nước)}$ 2,0M (3,5ml, 7,02mmol), sau đó được khuấy trong 64 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng nước, sau đó được xử lý bằng $NaOH_{(dung\ dịch\ nước)}$ 1,0M để làm cho hỗn hợp có độ pH = 14. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 (3 lần). Chất chiết trong nước được axit hóa (độ pH bằng khoảng 4) bằng cách cho thêm $HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ 1,0M, sau đó được chiết bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 (3 lần). Các chất chiết hữu cơ từ quá trình chiết bằng axit được kết hợp, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (298mg, hiệu suất 87%). MS (apci) m/z = 505,3 (M+H).

Hợp chất trung gian P122

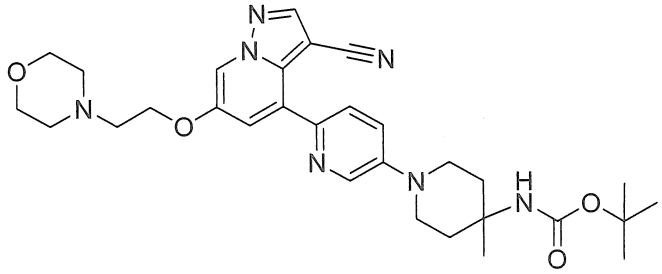


6-(2-morpholinoetoxy)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Trong bình cao áp, hỗn hợp của 4-bromo-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P79, bước 1,** 426mg, 1,21mmol), bis(pinacolato)diboron (3,08g, 12,1mmol), $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (89mg, 0,121mmol) và KOAc (595mg, 6,06mmol) trong dioxan (10ml) được thổi $N_{2(khí)}$, trong 1 phút. Bình này được bịt kín, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (15ml), và lọc qua Celite®. Phần nước lọc được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 0-100%/axeton làm dung môi rửa giải gradien) để

thu được hợp chất nêu ở đề mục này (185mg, hiệu suất 38%). MS (apci) m/z = 317 (M+H).

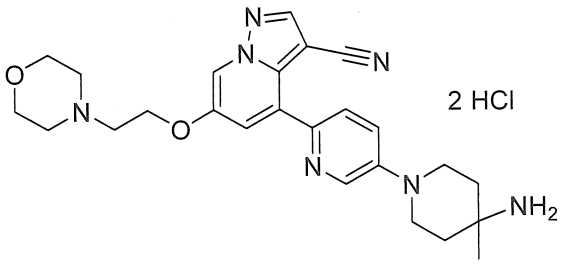
Hợp chất trung gian P123



tert-butyl (1-(6-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-3-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

Trong ống cao áp, huyền phù chứa 6-(2-morpholinoetoxy)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P122**; 24mg, 0,061mmol) trong dioxan:nước theo tỷ lệ 3:1 (0,4ml) được xử lý bằng $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (60mg, 0,18mmol) và tert-butyl (1-(6-bromopyridin-3-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian R45**; 25mg, 0,068mmol), sau đó được thổi $N_{2(khí)}$ trong 5 phút. Hỗn hợp tạo thành được xử lý bằng X-phos (150,9mg, 0,3165mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (144,9mg, 0,1582mmol), sau đó được thổi $N_{2(khí)}$. Sau khi bịt kín bình này, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, Huyền phù tạo thành được pha loãng bằng nước (25ml) và chiết bằng DCM (2 x 25ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng axeton 0-90%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (5,4mg, hiệu suất 16%). MS (apci) m/z = 562,3 (M+H).

Hợp chất trung gian P124

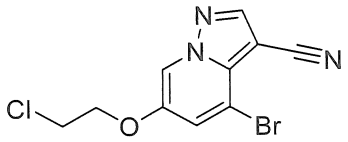


4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl (1-(6-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-

a]pyridin-4-yl)pyridin-3-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P123**; 5,0mg, 0,0089mmol) trong DCM (500µl) được xử lý bằng HCl 5-6N trong iPrOH (534µl, 2,67mmol), và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không, tạo đồng sôi với Et_2O, và sau đó được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,8mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 462,3 (M+H).

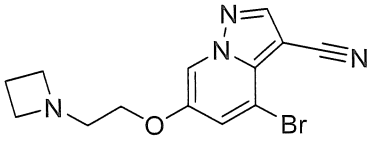
Hợp chất trung gian P125



4-bromo-6-(2-cloetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P1,** 574mg, 2,41mmol) trong DMF (2,41ml) được xử lý lần lượt bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ khan (1,67g, 12,1mmol) và 1-clo-2-iodoetan (221µl, 2,41mmol), sau đó được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ môi trường. Tiếp đó, 1-clo-2-iodoetan bổ sung (221µl, 2,41mmol) được đưa vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 60 giờ nữa ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM và nước. Nhũ tương tạo thành được lọc, và phần nước lọc hai pha được tách ra. Sau khi chiết ngược các chất chiết trong nước bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 (3 lần), tất cả các chất chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (331mg, hiệu suất 46%). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,19 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,84 (t, 2H).

Hợp chất trung gian P126

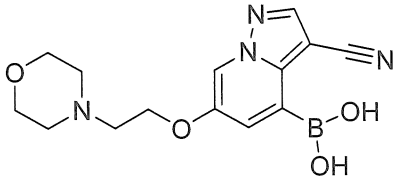


6-(2-(azetidin-1-yl)etoxy)-4-bromopyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-bromo-6-(2-cloetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P125**; 77mg, 0,256mmol) trong DMF (256µl) được xử lý lần lượt bằng DIEA (447µl, 2,56mmol) và azetidin (43,9mg, 0,769mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp

phản ứng được pha loãng bằng nước, và huyền phù tạo thành được lọc. Các chất rắn được thu gom, và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (42mg, hiệu suất 51%). MS (apci) m/z = 321 (M+H).

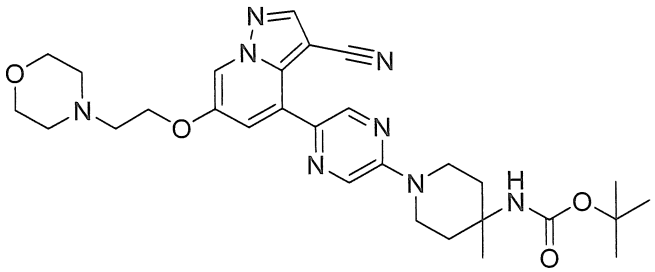
Hợp chất trung gian P127



Axit (3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)boronic

Trong bình cao áp, hỗn hợp của 4-bromo-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P79, bước 1,** 200mg, 0,3360mmol), bis(pinacolato)diboron (1,446g, 5,694mmol), $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (46,4mg, 0,0570mmol) và KOAc (167,7mg, 1,709mmol) trong dioxan (3,36ml) được thổi $Ar_{(khí)}$, trong 10 phút. Bình này được bịt kín, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và lọc qua giấy GF/F. Phần nước lọc được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-20% trong DCM với NH_4OH 2% làm dung môi rửa giải gradien). Phần cặn tinh chế được được hòa tan trong DCM (2ml) và được nghiền với Et_2O (5ml). Huyền phù tạo thành được lọc, và các chất rắn được tách ra để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (60mg, hiệu suất 56%). MS (apci) m/z = 317,1 (M+H).

Hợp chất trung gian P128

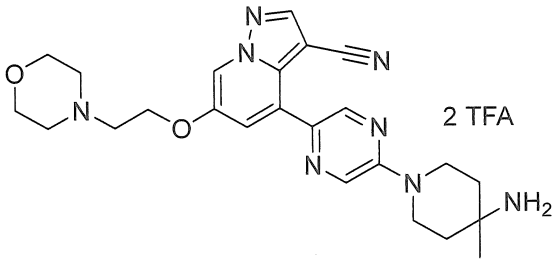


tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

Trong ống cao áp, hỗn hợp của axit (3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)boronic (**Hợp chất trung gian P127**; 215mg, 0,680mmol), tert-butyl (1-(5-clopyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian R46**; 37,6mg, 0,0991mmol), X-phos (64,8mg, 0,136mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (31,1mg, 0,0340mmol) trong

dioxan (3,40ml) được xử lý bằng $K_3PO_{4(dung\ dịch\ nước)}$ 2M (1,02ml, 2,04mmol). Hỗn hợp này được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 10 phút, và sau đó bình này được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được chiết lần lượt bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-100%/hexan, sau đó là MeOH 0-10% trong DCM với NH_4OH 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (102mg, hiệu suất 27%). MS (apci) m/z = 563,3 (M+H).

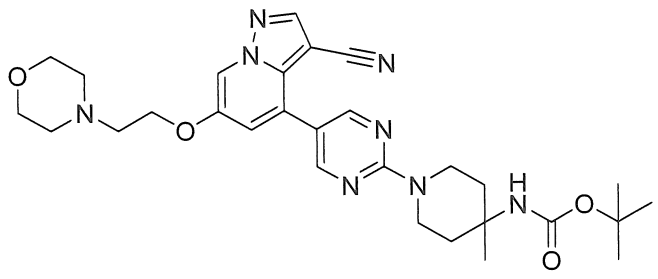
Hợp chất trung gian P129



4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P128**; 102mg, 0,181mmol) trong DCM (1ml) và TFA (1,4ml, 18,1mmol) được khuấy trong 2,5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng DCM, sau đó được nghiền với Et_2O, và cô trong chân không (lặp lại quá trình nghiền 3 lần). Cặn dạng rắn được làm khô trong môi trường có độ chân không cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (125mg, hiệu suất 100%). MS (apci) m/z = 463,3 (M+H).

Hợp chất trung gian P130

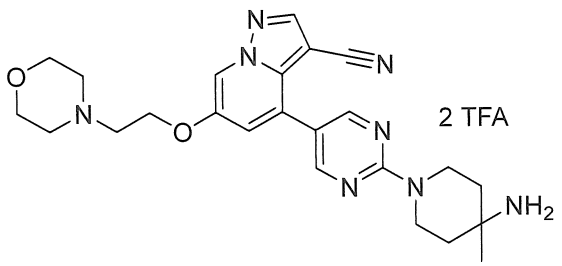


tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrimidin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

Bước 1: Điều chế axit (2-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)pyrimidin-5-yl)boronic. Trong bình cao áp, hỗn hợp của tert-butyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (0,23g, 1,1mmol), 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin (0,2g, 0,89mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (0,62g, 4,5mmol) được kết hợp trong dioxan (8,9ml), và bình này được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo với hiệu suất định lượng theo giả định. MS (apci) m/z = 337,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrimidin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat. Trong bình kín, dung dịch chứa axit (2-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)pyrimidin-5-yl)boronic (300mg, 0,892mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (617mg, 4,46mmol) trong dioxan (8,92ml) được xử lý bằng nước (0,892ml), 4-bromo-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P79, bước 1,** 313mg, 0,892mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (103mg, 0,0892mmol), sau đó được thổi $Ar_{(khí)}$. Sau khi bịt kín bình này, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, và rửa bằng nước muối (3 lần). Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-20% trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (243mg, hiệu suất 36%). MS (apci) m/z = 563,4 (M+H).

Hợp chất trung gian P131

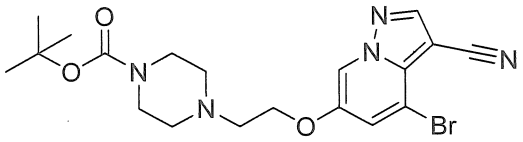


4-(2-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrimidin-5-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrimidin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P130**; 91mg, 0,147mmol trong DCM (2ml) và TFA (2ml, 26mmol) được khuấy qua đêm

ở nhiệt độ môi trường, sau đó được xử lý bằng TFA bổ sung (2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ 40°C, và trong 60 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi cô trong chân không. Phần cặn được làm khô trong môi trường có độ chân không cao trong 3 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (101,52mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 463,3 (M+H).

Hợp chất trung gian P132

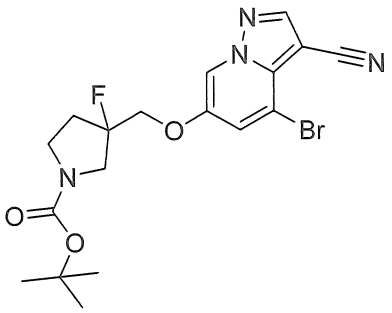
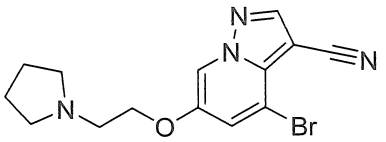
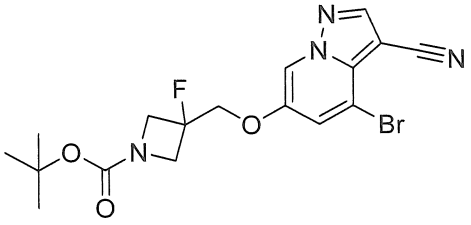
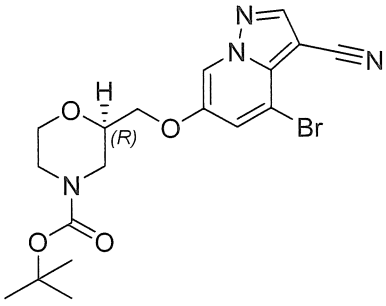


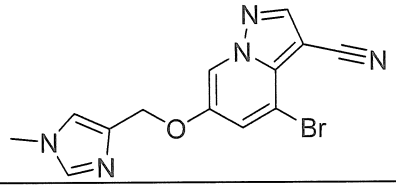
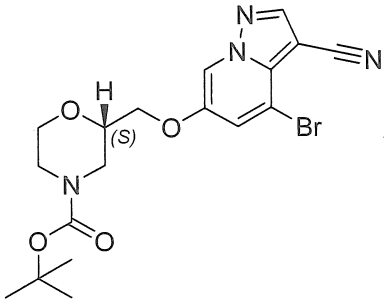
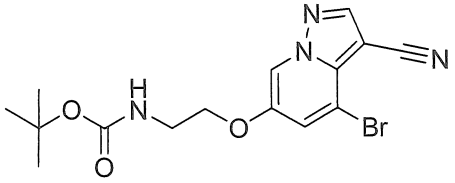
tert-butyl 4-(2-((4-bromo-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)piperazin-1-carboxylat

Hỗn hợp của 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P1,** 200mg, 0,840mmol) trong DMA (4,20ml) được xử lý lần lượt bằng $K_2CO_{3(\text{chất rắn})}$ (348mg, 12,1mmol) và tert-butyl 4-(2-bromoetyl)piperazin-1-carboxylat (493mg, 1,68mmol), sau đó được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước muối. Huyền phù tạo thành được lọc, và các chất rắn được rửa bằng nước (5 lần). Các chất rắn được thu gom, hòa tan trong DCM và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (239mg, hiệu suất 63%). MS (apci) m/z = 452,0 (M+H).

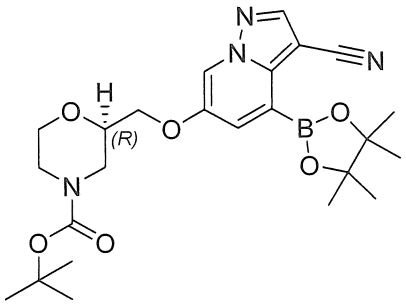
Các hợp chất trong Bảng **bbb** được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để tổng hợp tert-butyl 4-(2-((4-bromo-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)piperazin-1-carboxylat (**Hợp chất trung gian P132**) thay thế tert-butyl 4-(2-bromoetyl)piperazin-1-carboxylat bằng (1,0 – 2,0 đương lượng) của alkyl halogenua thích hợp (hoặc muối alkyl halogenua). Các phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C, và được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Khi có ghi chú (*) cần có bước xử lý bổ sung, bao gồm việc xử lý trong nước đối với phần nước lọc (hoặc hỗn hợp phản ứng) bằng cách sử dụng DCM, nước và nước muối, sau đó tinh chế sắc ký các chất hữu cơ từ quá trình chiết bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp.

Bảng bbb

Hợp chất trung gian số	Cấu trúc	Tên hóa học	Phân tích
P133		tert-butyl 3-(((4-bromo-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-flopyrolidin-1-carboxylat	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,49 (br m, 1H), 4,19 m, 2H), 3,46-3,82 (m, 6H), 2,28 (m, 1H), 2,09 (m, 1H) 1,46 (s, 12H).
P134		4-bromo-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	MS (apci) m/z 337 (M+2, có đỉnh Br)
P135*		tert-butyl 3-(((4-bromo-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,83 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 4,49-4,55 (d, 2H), 3,91-4,15 (m, 4H), 1,39 (s, 9H)
P136*		tert-butyl (R)-2-(((4-bromo-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat	^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8,21 (s, 1H), 8,17(d, 1H), 7,50(d, 1H), 3,78-4,42(m, 9H), 1,48(s, 9H)

Hợp chất trung gian số	Cấu trúc	Tên hóa học	Phân tích
P137*		4-bromo-6-((1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	MS (apci) m/z 334 (M+2, có đỉnh Br)
P138*		tert-butyl (S)-2-(((4-bromo-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat	^{1}H NMR ($CDCl_3$)8,23 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 3,52-4,14 (m, 9H), 1,48 (s, 9H)
P139*		tert-butyl (2-((4-bromo-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)carbamat	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,19 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 1,44 (s, 9H)

Hợp chất trung gian P140



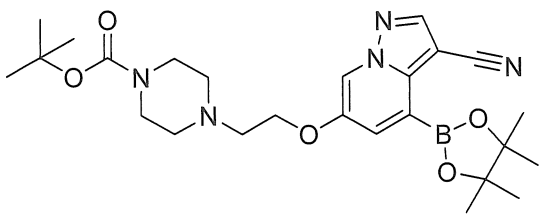
tert-butyl (R)-2-(((3-xyano-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat

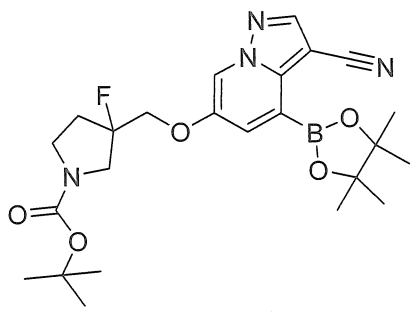
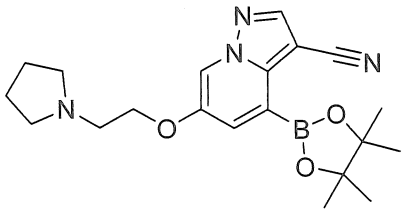
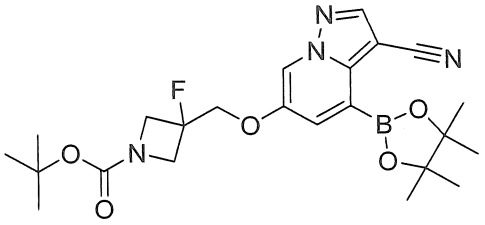
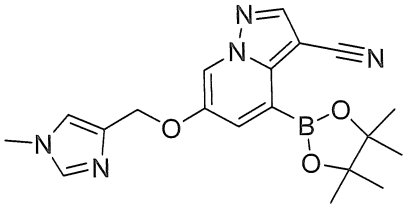
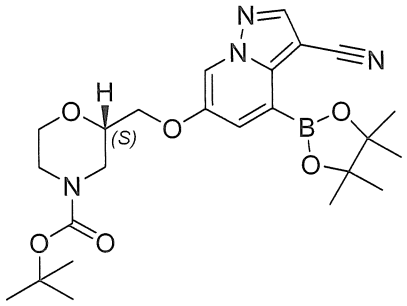
Trong bình cao áp, hỗn hợp của tert-butyl (R)-2-(((4-bromo-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (**Hợp chất trung gian P136**; 367mg, 0,839mmol), bis(pinacolato)diboron (2,131g, 8,39mmol), $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (68,4mg, 0,0839mmol) và KOAc (412mg, 4,20mmol) trong dioxan (8,393ml) được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 10 phút. Bình này được bịt kín, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C.

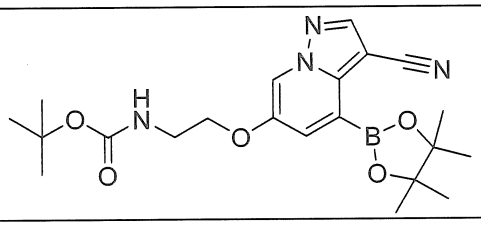
Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, và lọc qua giấy GF/F. Phần nước lọc được cô trong chân không, và phần cặn được nghiền với pentan. Huyền phù pentan được lọc, và các chất rắn được tách để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (304mg, hiệu suất 75%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,19 (s, 1H), 7,70 (s,1H), 7,25 (s, 1H), 3,80-4,12 (m, 6H), 3,52-3,75 (m, 3H), 1,57 (s, 9H), 1,49 (s, 12H).

Các hợp chất trong Bảng **ccc** được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để tổng hợp tert-butyl (R)-2-(((3-xyano-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (**Hợp chất trung gian P140**) thay thế tert-butyl (R)-2-(((4-bromo-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (**Hợp chất trung gian P136**) bằng hợp chất 4-bromo-6-alkoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril thích hợp từ **Bảng bbb** (hoặc hợp chất trung gian tổng hợp được nêu ở đây). Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các bước xử lý được tiến hành với DCM hoặc EtOAc, và khi có ghi chú (*) nghiền lần hai từ pentan hoặc tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (thay cho bước nghiền) là cần thiết.

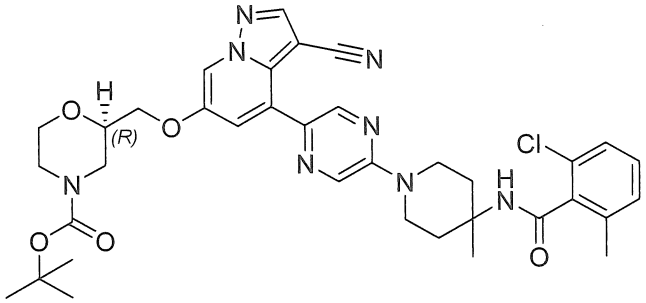
Bảng ccc

Hợp chất trung gian số	Cấu trúc	Tên hóa học	Phân tích
P141*		tert-butyl 4-(2-((3-xyano-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)piperazin-1-carboxylat	MS (apci) m/z 416,2 (M-Pinacol) ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,19 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,45 (t, 4H), 2,83 (t, 2H), 2,51 (t, 4H) 1,45 (s, 9H), 1,41 (s, 12H).

Hợp chất trung gian số	Cấu trúc	Tên hóa học	Phân tích
P142		tert-butyl 3-(((3-xyano-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-flopyrolidin-1-carboxylat	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,20 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,49-3,84 (m, 5H), 2,00-2,35 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,42 (s, 12H).
P143*		6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	MS (apci) m/z 301,1 (M-Pinacol)
P144		tert-butyl 3-(((3-xyano-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,21 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 4,11-4,39 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,41 (s, 12H)
P145		6-((1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metoxy)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,36 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,26 (s, 12H)
P146		tert-butyl (S)-2-(((3-xyano-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,20 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 3,54- 4,25 (m, 9H), 1,48 (s, 9H), !,42 (s,

Hợp chất trung gian số	Cấu trúc	Tên hóa học	Phân tích
			12H)
P147		tert-butyl (2-((3-xyano-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)carbamat	MS (apci) m/z 347,1 (M-pinacol)

Hợp chất trung gian P148



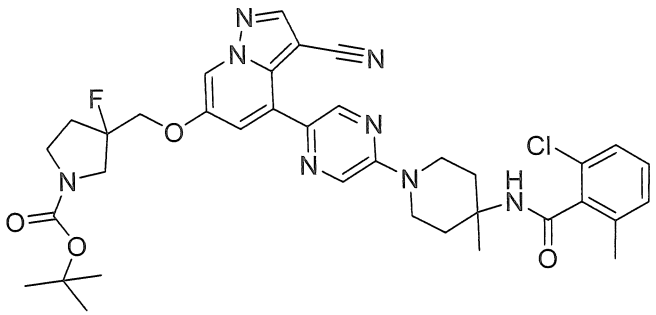
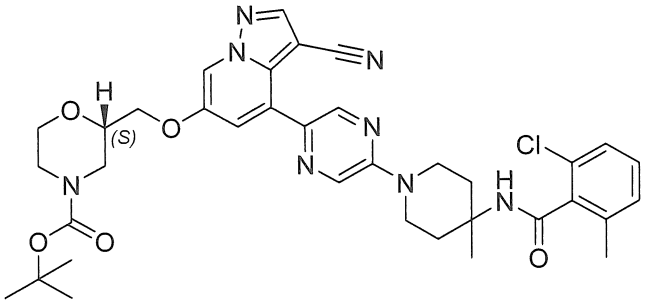
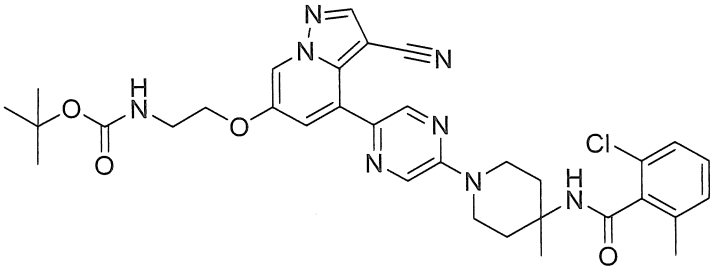
Tert-butyl (R)-2-(((4-(5-(4-(2-clo-6-metylbenzamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat

Trong ống cao áp, hỗn hợp của tert-butyl (R)-2-(((3-xyano-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (**Hợp chất trung gian P140**; 96mg, 0,198mmol), 2-clo-N-(1-(5-clopyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit (**Hợp chất trung gian R48**; 37,6mg, 0,0991mmol), $K_3PO_{4(dung\ dịch\ nước)}$ 2M (149µl, 0,297mmol), X-phos (9,45mg, 0,0198mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (4,54mg, 0,00495mmol) trong dioxan (1,0ml) được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 10 phút, và sau đó bình này được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và được chiết lần lượt bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần). Các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không, và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (40,3mg, hiệu suất 58%). MS (apci) m/z = 701,2 (M+H).

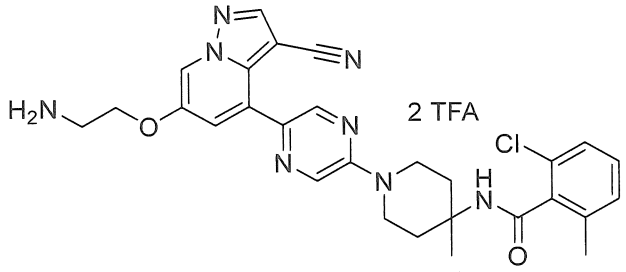
Các hợp chất trong Bảng **ddd** được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được sử dụng để tổng hợp tert-butyl (R)-2-(((4-(5-(4-(2-clo-6-metylbenzamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-

yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (**Hợp chất trung gian P148**) thay thế tert-butyl (R)-2-(((3-xyano-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (**Hợp chất trung gian P140**) bằng este boronat thích hợp từ **Bảng ccc** (hoặc hợp chất trung gian tổng hợp được nêu ở đây). Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải thích hợp.

Bảng ddd

Hợp chất trung gian số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
P149		tert-butyl 3-(((4-(5-(4-(2-clo-6-metylbenzamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-flopyrolidin-1-carboxylat	703,2 (M+H)
P150		tert-butyl (S)-2-(((4-(5-(4-(2-clo-6-metylbenzamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat	701,2 (M+H)
P151		tert-butyl (2-((4-(5-(4-(2-clo-6-metylbenzamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)carbamat	645,2 (M+H)

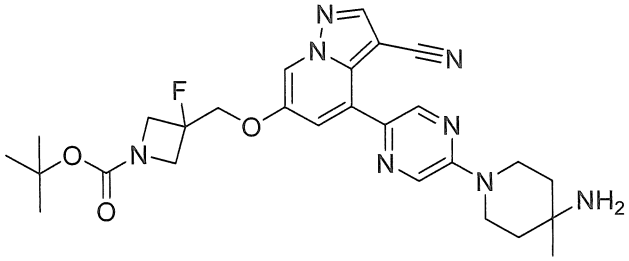
Hợp chất trung gian P152



N-(1-(5-(6-(2-aminoetoxy)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-clo-6-metylbenzamit bis(2,2,2-trifloaxetat)

Dung dịch chứa tert-butyl (2-((4-(5-(4-(2-clo-6-metylbenzamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)carbamat (**Hợp chất trung gian P151**; 134mg, 0,208mmol) trong DCM (1ml) và TFA (0,5ml, 6,53mmol) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (161mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 545,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P153

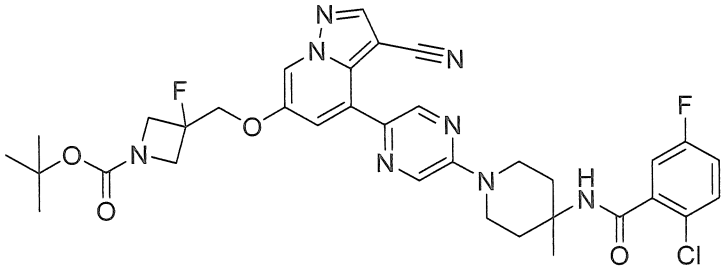


Tert-butyl 3-(((4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat

Trong ống cao áp, hỗn hợp của tert-butyl 3-(((3-xyano-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat (**Hợp chất trung gian P144**; 155mg, 0,328mmol), 1-(5-clopyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin bis(2,2,2-trifloaxetat) (**Hợp chất trung gian R47**; 149mg, 0,328mmol), được xử lý bằng $K_3PO_{4(\text{dung dịch nước})}$ 2M (492µl, 0,984mmol), X-phos (31,3mg, 0,0656mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (15,0mg, 0,0164mmol) trong dioxan (1,64ml) được thổi $Ar_{(\text{khí})}$ trong 3 phút, và sau đó bình này được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp, trước tiên bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-30% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien), sau đó bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA được pha loãng bằng DCM,

sau đó được chiết bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (27mg, hiệu suất 15%). MS (apci) m/z = 473,2 (M+H).

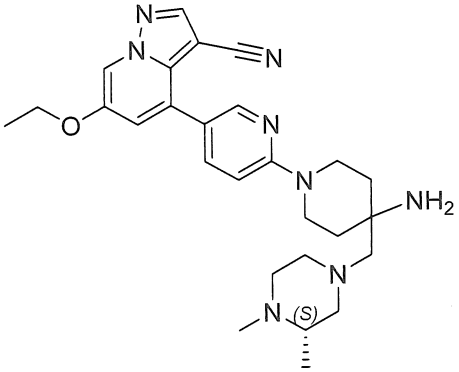
Hợp chất trung gian P154



Tert-butyl 3-(((4-(5-(4-(2-clo-5-flobenzamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa axit 2-clo-5-flobenzoic (5,9mg, 0,034mmol), tert-butyl 3-(((4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat (**Hợp chất trung gian P153**; 6mg, 0,011mmol), DIEA (20µl, 0,11mmol) và HATU (8,5mg, 0,022mmol) trong DCM (112µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (3mg, hiệu suất 39%). MS (apci) m/z = 693,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P155

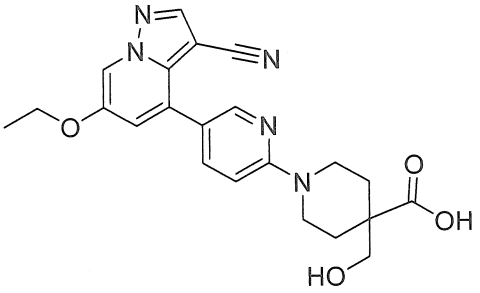


(S)-4-(6-(4-amino-4-((3,4-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa tert-butyl (S)-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((3,4-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P99**; 133,0mg, 0,2259mmol) trong dioxan (5,0ml) được xử lý bằng $HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ 12M (37,1µl, 0,452mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 4 ngày ở nhiệt

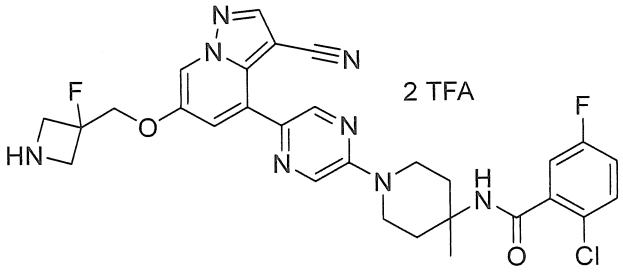
độ môi trường trước khi cô hỗn hợp trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và chiết bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa (2 lần). Chất chiết trong nước được rửa bằng DCM:iPrOH bổ sung theo tỷ lệ 4:1 (3 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (70,1mg, hiệu suất 64%). MS (apci) m/z = 489,3 (M+H).

Hợp chất trung gian P156



Hợp chất trung gian P156 được tách dưới dạng sản phẩm phụ trong quá trình điều chế hợp chất etyl 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-4-carboxylat (Ví dụ 701).

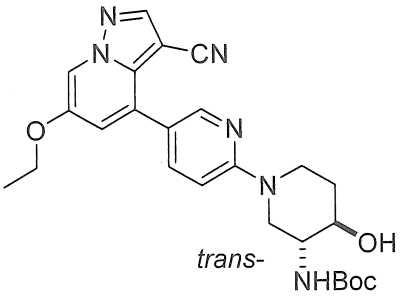
Hợp chất trung gian P157



2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-floazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flobenzamit bis(2,2,2-trifloaxetat)

Dung dịch chứa tert-butyl 3-(((4-(5-(4-(2-clo-5-flobenzamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat (**Hợp chất trung gian P154**; 19mg, 0,027mmol) trong DCM (2ml) và TFA (2ml, 13mmol) được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (16mg, hiệu suất 73%). MS (apci) m/z = 593,2 (M+H).

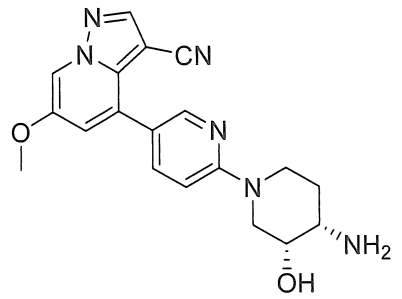
Hợp chất trung gian P158



tert-butyl ((3r,4r)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-hydroxypiperidin-3-yl)carbamat

Hỗn hợp của 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 0,204g, 0,723mmol), tert-butyl ((3r,4r)-4-hydroxypiperidin-3-yl)carbamat (0,313g, 1,45mmol) và DIEA (0,378ml, 2,17mmol) trong DMSO (1,81ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc và nước. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (0,33g, 0,69mmol, hiệu suất 95%). MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P159



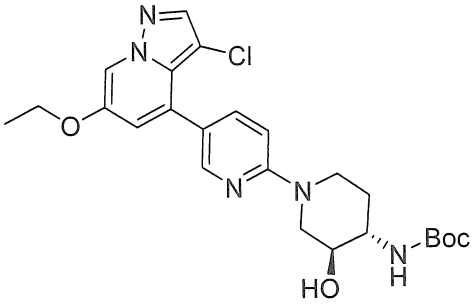
4-(6-((3R,4S)-4-amino-3-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl ((3R,4S)-1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P93**, 0,206g, 0,768mmol), tert-butyl ((3R,4S)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat (0,216g, 0,998mmol) và DIEA (0,669ml, 3,84mmol) trong DMSO (1,92ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng EtOAc và nước. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-10% trong DCM) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (0,223g, hiệu suất 62,5%). MS (apci) m/z = 465,2

(M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-((3R,4S)-4-amino-3-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Tert-butyl ((3R,4S)-1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat (0,223g, 0,480mmol) được hòa tan trong DCM và TFA (mỗi loại 1ml) và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô, hòa tan trong DCM và khuấy với MP-carbonat trong 20 phút. Hỗn hợp này được lọc và cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (0,055g, hiệu suất 31,4%). MS (apci) m/z = 365,1 (M+H).

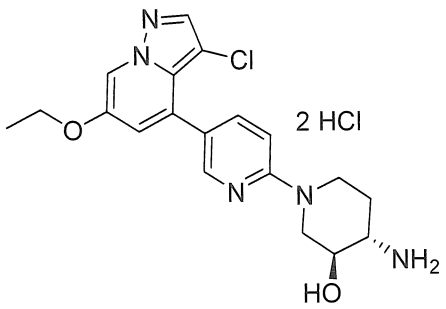
Hợp chất trung gian P160



tert-butyl ((3S,4S)-1-(5-(3-clo-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa 3-clo-6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (**Ví dụ 425, Bước 2**; 93,1mg, 0,319mmol) và tert-butyl ((3S,4S)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat (104mg, 0,479mmol) trong DMSO (2ml) được xử lý bằng DIEA (0,279ml, 1,60mmol) và được khuấy ở nhiệt độ 115°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và lọc, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (112mg, hiệu suất 72%). MS (apci) m/z = 488,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P161

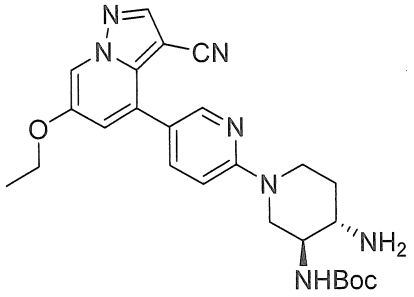


(3S,4S)-4-amino-1-(5-(3-clo-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl ((3S,4S)-1-(5-(3-clo-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-

yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P160**, 110mg, 0,225mmol) trong 1,4-dioxan (2ml, 0,225mmol) được xử lý bằng HCl (0,0370ml, 0,451mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại bỏ dung môi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn với hiệu suất định lượng theo giả định. MS (apci) m/z = 388,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P162



tert-butyl ((3S,4S)-4-amino-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-3-yl)carbamat

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl ((3S,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-hydroxypiperidin-3-yl)carbamat. Hỗn hợp của 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 0,270g, 0,957mmol), tert-butyl ((3S,4R)-4-hydroxypiperidin-3-yl)carbamat (0,414g, 1,91mmol) và bazơ Hunig (0,500ml, 2,87mmol) trong DMSO (2,39ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng EtOAc và nước. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,291g, hiệu suất 63,6%). MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

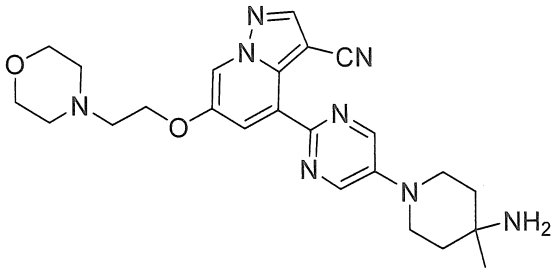
Bước 2: Điều chế hợp chất (3S,4R)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl metansulfonat. Hỗn hợp của tert-butyl ((3S,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-hydroxypiperidin-3-yl)carbamat (0,291g, 0,608mmol), metansulfonyl clorua (0,0471ml, 0,608mmol) và bazơ Hunig (0,159ml, 0,912mmol) trong DCM (6,08ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được xử lý bằng DCM và nước. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,293g, hiệu suất 86,6%). MS (apci) m/z = 557,2 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất tert-butyl ((3S,4S)-4-azido-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-3-yl)carbamat. (3S,4R)-3-((tert-

butoxycarbonyl)amino)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl metansulfonat (0,293g, 0,526mmol) và NaN_3 (0,0513g, 0,790mmol) trong DMF (2,11ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp này được xử lý bằng DCM và nước. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-10% trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,177g, hiệu suất 66,8%). MS (apci) m/z = 504,2 (M+H).

Bước 4: Điều chế hợp chất tert-butyl ((3S,4S)-4-amino-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-3-yl)carbamat. Tert-butyl ((3S,4S)-4-azido-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-3-yl)carbamat (0,177g, 0,351mmol) và Pd/C (0,00748g, 0,0703mmol) trong MeOH (3,51ml) được khuấy trong bình cầu chứa H_2 qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,152g, hiệu suất 90,6%). MS (apci) m/z = 478,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P163



4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

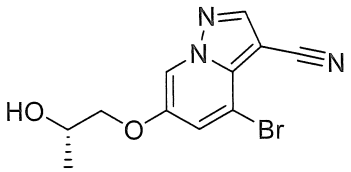
Bước 1: Điều chế hợp chất 4-(5-bromopyrimidin-2-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của axit (3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)boronic (**Hợp chất trung gian P127**, 86mg, 0,27mmol) và 5-bromo-2-iodopyrimidin (78mg, 0,27mmol) trong dioxan (2ml) và nước (0,8ml) được cho thêm XPhos (26mg, 0,054mmol), $Pd_2(dba)_3$ (12mg, 0,014mmol) và K_3PO_4 2M (0,4ml, 0,8mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM và nước (mỗi loại 15ml), sau đó chiết lớp nước bằng DCM (2 x 15ml). Các chất chiết hữu cơ được kết hợp và cô. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 0-100% trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (48mg, hiệu

suất 41%). MS (apci) m/z = 429,1, 431,1 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl (1-(2-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrimidin-5-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat. Hỗn hợp của 4-(5-bromopyrimidin-2-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (48mg, 0,11mmol), tert-butyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (36mg, 0,17mmol), Cs_2CO_3 (73mg, 0,22mmol), XPHOS (11mg, 0,022mmol) và Pd_2dba_3 (10mg, 0,011mmol) trong dioxan (1ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (25ml) và chiết bằng DCM (2 x 25ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được lọc qua tấm Celite® và được cô dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 10-100% trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (22mg, hiệu suất 35%). MS (apci) m/z = 563,3 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của tert-butyl (1-(2-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrimidin-5-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (22mg, 0,04mmol) trong DCM:TFA theo tỷ lệ 1:1 được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được cô. Chất thô được hòa tan trong lượng tối thiểu của MeOH và được cho đi qua nút nhựa P1-HCO3. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất định lượng. MS (apci) m/z = 463,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P164

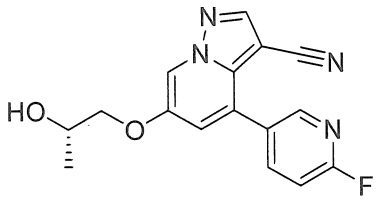


(S)-4-bromo-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P1**; 500mg, 2,10mmol) trong DMF (4ml) được xử lý lần lượt bằng $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (1451mg, 10,5mmol) và (S)-2-metyloxiran (1830mg, 31,5mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ 50°C trong bình kín. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50ml) và chiết bằng DCM (2 x 50ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml). Nhũ tương tạo thành được lọc qua thủy tinh thô frit, và phần nước lọc hai pha được tách ra. Các chất

chiết hữu cơ được rửa lại bằng nước muối (50ml), sau đó được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-90%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (357mg, hiệu suất 57%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 1,33 (d, 3H).

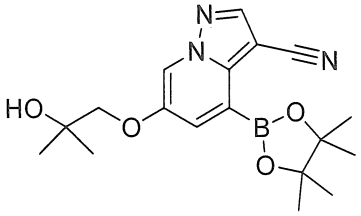
Hợp chất trung gian P165



(S)-4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Trong ống cao áp, dung dịch chứa (S)-4-bromo-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P164**; 357mg, 1,21mmol) trong dioxan (6ml) được xử lý bằng 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (323mg, 1,45mmol), và $Na_2CO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ 2M (1808µl, 3,62mmol) được thổi $N_{2(khí)}$ trong 5 phút. Hỗn hợp tạo thành được xử lý bằng $Pd(PPh_3)_4$ (34,8mg, 0,0301mmol), sau đó được thổi lại $N_{2(khí)}$ trong 5 phút, trước khi bịt kín bình. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 22 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (25ml) và khuấy trong 1 giờ. Huyền phù tạo thành được lọc trong chân không và các chất rắn được thu gom để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (191mg, hiệu suất 51%). MS (apci) m/z = 313,1 (M+H).

Hợp chất trung gian P166

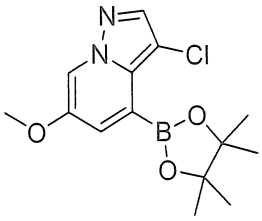


6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Trong bình cao áp, hỗn hợp của 4-bromo-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P41;** 2,0g, 6,4mmol), bis(pinacolato)diboron (2,5g, 9,7mmol), $PdCl_2$(dppf)•CH_2Cl_2 (0,53g, 0,64mmol), và KOAc (1,9g, 19mmol) trong dioxan (15ml) được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 10

phút. Bình này được bịt kín và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (100ml). Huyền phù tạo thành được lọc, và bánh lọc được rửa bằng EtOAc. Phần nước lọc được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 25% trong hexan làm dung môi rửa giải) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,2g, hiệu suất 91%). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,19 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 1,41 (s, 12H), 1,35 (s, 6H).

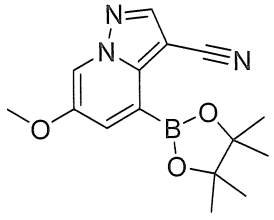
Hợp chất trung gian P167



3-clo-6-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin

Hỗn hợp của 4-bromo-3-clo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin (**Hợp chất trung gian P84**, **Bước 1**; 152mg, 0,581mmol), $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (23,7mg, 0,029mmol), KOAc (285mg, 2,91mmol) và bis(pinacolato)diboron (443mg, 1,74mmol) trong dioxan (5,8ml) được thổi $Ar_{(khí)}$. Bình phản ứng được bịt kín, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ 15 phút ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite®. Phần nước lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (102mg, hiệu suất 57%). MS (apci) m/z = 309,1 (M+H).

Hợp chất trung gian P168

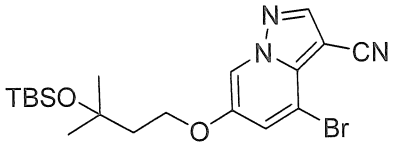


6-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P1**, **Bước 6**; 150mg, 0,6mmol), $PdCl_2(dppf)$ (17mg, 0,02mmol), KOAc (165mg, 1,7mmol) và 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (267mg, 1,05mmol) trong dioxan (4ml) được thổi agon, sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C

trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite® và cô. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-10%/DCM) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (126mg, hiệu suất 70%).

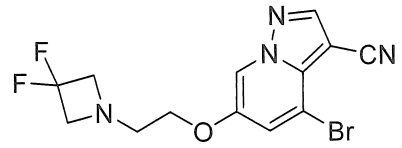
Hợp chất trung gian P169



4-bromo-6-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-metylbutoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P1**; 194mg, 0,815mmol) trong DMA (4,0ml, 0,815mmol) được cho thêm K_2CO_3 (338mg, 2,44mmol), sau đó cho thêm ((4-bromo-2-metylbutan-2-yl)oxy)(tert-butyl)dimetylsilan (459mg, 1,63mmol). Hỗn hợp phản ứng được bịt kín và gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước muối và được lọc, rửa bằng nước. Chất rắn thu được được hòa tan trong lượng tối thiểu của DCM, sau đó cho thêm Et_2O để tạo kết tủa. Sau khi được khuấy trong 2 giờ, huyền phù được lọc để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (250mg, 70%). 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,19 (s, 1H), 8,09 (br d,1H), 7,42 (br d, 1H), 4,13 (t, 2H), 1,97 (t, 2H), 1,31 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

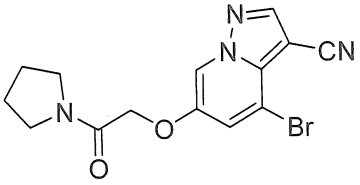
Hợp chất trung gian P170



4-bromo-6-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-bromo-6-(2-cloetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P125**; 50mg, 0,17mmol) trong DMF (0,33ml) được cho thêm DIEA (291µl, 1,7mmol), sau đó cho thêm 3,3-difloazetidin (46mg, 0,50mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 4 ngày, sau đó 3,3-difloazetidin bổ sung (46mg, 0,50mmol) được thêm vào và gia nhiệt lại trong 16 giờ nữa để phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được lọc để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này, sản phẩm này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêms (31mg, hiệu suất 37%). MS (apci) m/z = 357, 359 (M+H).

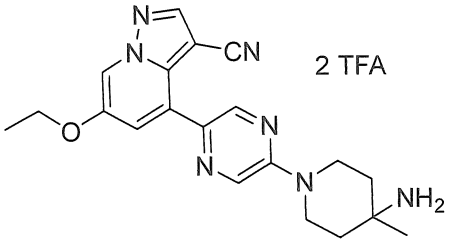
Hợp chất trung gian P171



4-bromo-6-(2-oxo-2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-bromo-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P1**; 100mg, 0,420mmol) trong DMA (2ml) được cho thêm K_2CO_3 (87,1mg, 0,63mmol), sau đó cho thêm 2-clo-1-(pyrolidin-1-yl)etan-1-on (74,4mg, 0,504mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C qua đêm, sau đó được rót vào nước (10ml) và khuấy trong 1 giờ trước khi hỗn hợp này được lọc và rửa bằng nước (5ml), thu được sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be (127mg, hiệu suất 86%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,20 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).

Hợp chất trung gian P172



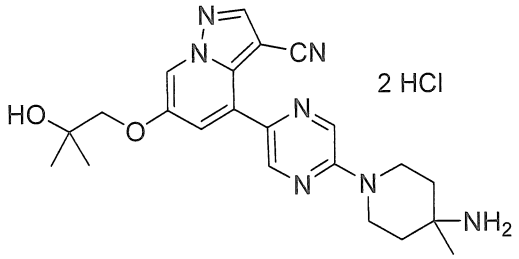
4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat. Hỗn hợp của 6-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P110**; 500mg, 1,60mmol), tert-butyl (1-(5-clopyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian R46**; 521,8mg, 1,60mmol), K_3PO_4 (dung dịch 2M, 2,4ml, 4,79mmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphan (152,2mg, 0,32mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (73,10mg, 0,080mmol) trong 1,4-dioxan (8,0ml) được loại khí bằng agon trong 3 phút, sau đó được bịt kín và gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau khi xử lý trong nước, chất thô được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (338,5mg, hiệu suất 44%). MS (apci) m/z = 478,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-

etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat). Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (338,5mg, 0,71mmol) trong DCM (2ml) được cho thêm axit 2,2,2-trifloaxetic (2ml). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng Et_2O (20ml) và lọc để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (342mg, hiệu suất 80%). MS (apci) m/z = 378,1 (M+H).

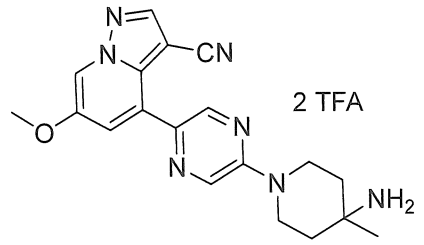
Hợp chất trung gian P173



4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Sản phẩm nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả trong phần **Hợp chất trung gian P172**, thay thế 6-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bằng 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P166**) trong Bước 1. MS (apci) m/z = 422,3 (M+H).

Hợp chất trung gian P174



4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

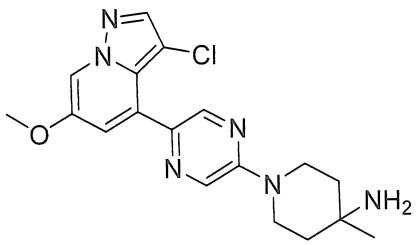
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (4-metyl-1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)carbamat. Trong bình cao áp, tert-butyl (1-(5-clopyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian R46**; 26mg, 0,080mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (202mg, 0,80mmol), $PdCl_2$(dppf)-DCM (6,5mg, 0,0080mmol), KOAc (39mg, 0,40mmol) và dioxan (796µl) được kết hợp. Hỗn hợp phản ứng được thổi agon trong 10 phút trước khi hỗn hợp này

được bịt kín và gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM và nước, chiết pha nước bằng DCM (3 lần) sau khi tách pha. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và cô. Chất thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo với hiệu suất định lượng theo giả định.

Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat. Hỗn hợp của 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P1, Bước 6**; 300mg, 1,19mmol), tert-butyl (4-metyl-1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)carbamat (1158mg, 1,19mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (138mg, 0,119mmol) và Na_2CO_3 (dung dịch 2M, 3,6ml, 7,14mmol) trong dioxan (6,0ml) được thổi agon trong 10 phút, sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10ml) và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1 (5x10ml). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được cho đi qua thiết bị tách pha frit, và phần nước lọc được cô, sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel (MeOH 0-10% trong DCM) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (173mg, hiệu suất 31%). MS (apci) m/z = 464,2 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat). Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (173mg, 0,336mmol) trong DCM (2ml) được cho thêm TFA (2ml). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng Et_2O (20ml) và lọc để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (163mg, hiệu suất 78%). MS (apci) m/z = 364,2 (M+H).

Hợp chất trung gian P175

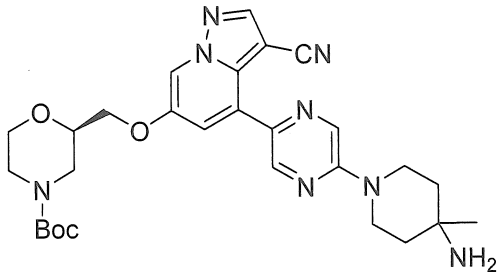


1-(5-(3-clo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin

Hỗn hợp của 3-clo-6-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-

yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (**P167** 55mg, 0,18mmol), 1-(5-clopyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin (**R47**, 40mg, 0,18mmol), dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphane (17mg, 0,036mmol)), và $Pd_2(dba)_3$ (8,2mg, 0,0089mmol) trong 1,4-dioxan (891µl) và K_3PO_4 (dung dịch 2M, 267µl) được thổi agon trước khi được bịt kín và gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, rửa bằng nước và nước muối, sau đó được làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM với NH_4OH 0,2%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (29mg, hiệu suất 44%). LCMS m/z = 373,1 (M+H).

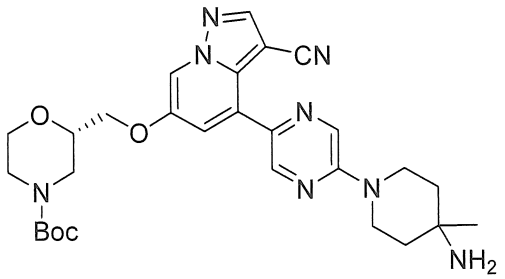
Hợp chất trung gian P176



tert-butyl (R)-2-(((4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (36mg, hiệu suất 16%) được điều chế bằng phương pháp tương tự như phương pháp đã mô tả trong phần **Hợp chất trung gian P175**, thay thế 3-clo-6-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin bằng tert-butyl (R)-2-(((3-xyano-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (**Hợp chất trung gian P140**). LCMS m/z = 549,3 (M+H).

Hợp chất trung gian P177

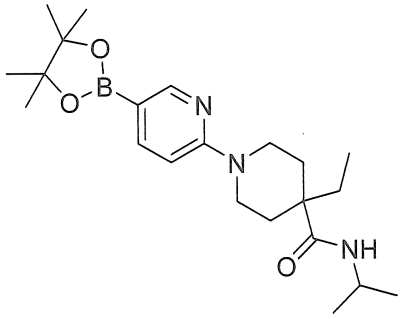


tert-butyl (S)-2-(((4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (36mg, 16%) được điều chế bằng phương pháp tương tự

như phương pháp đã mô tả trong phần **Hợp chất trung gian P175**, thay thế 3-clo-6-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin bằng tert-butyl (S)-2-(((3-xyano-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (**Hợp chất trung gian P146**). LCMS m/z = 549,3 (M+H).

Hợp chất trung gian R3

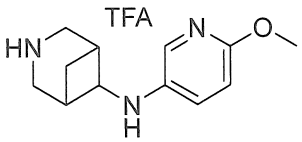


4-Etyl-N-isopropyl-1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-carboxamit

Bước 1: Điều chế axit 1-(5-boronopyridin-2-yl)-4-etylpiperidin-4-carboxylic. Dung dịch chứa 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (2,0g, 9,0mmol) trong DMSO (18ml) được xử lý bằng axit 4-etylpiperidin-4-carboxylic (4,7g, 30mmol) và $K_2CO_{3(\text{chất rắn})}$ (5,0g, 36mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, và chiết bằng MeOH 20%/DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,2g, hiệu suất định lượng). Chất này được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế thêm. MS (apci) m/z = 320,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-Etyl-N-isopropyl-1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-carboxamit. Dung dịch chứa axit 1-(5-boronopyridin-2-yl)-4-etylpiperidin-4-carboxylic (2,45g, 8,81mmol) trong DMA (35ml) được xử lý lần lượt bằng DIEA (8,44ml, 48,5mmol), propan-2-amin (2,25ml, 26,4mmol), và HATU (8,37g, 22,0mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng nước, và chiết bằng MeOH 20%/DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 0-80%/nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (1,0g, hiệu suất 36%). MS (apci) m/z = 411,2 (M+H).

Hợp chất trung gian R8

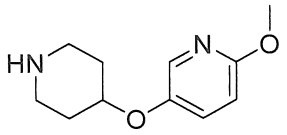


N-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-amin (muối TFA)

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 6-((6-metoxypyridin-3-yl)amino)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-carboxylat. Trong môi trường $N_{2(khí)}$, dung dịch chứa tert-butyl 6-oxo-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-carboxylat (40mg, 0,19mmol) và 6-metoxypyridin-3-amin (33mg, 0,27mmol) trong MeOH: DCE theo tỷ lệ 1:1 (1,5ml) được xử lý bằng decaboran (6,9mg, 0,057mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước. Hỗn hợp hai pha tạo thành được chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 40-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (56mg, hiệu suất 93%). MS (apci) m/z = 320,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất N-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-amin (muối TFA). Dung dịch chứa tert-butyl 6-((6-metoxypyridin-3-yl)amino)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-carboxylat (56mg, 0,175mmol) trong DCM (500µl) được xử lý bằng axit trifloaxetic (TFA) (0,40ml, 5,26mmol và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (nước 5-95%-ACN với TFA 0,01% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. (25mg, hiệu suất 65%). MS (apci) m/z = 220,1 (M+H).

Hợp chất trung gian R13



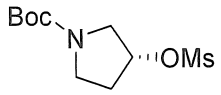
(2-metoxy-5-(piperidin-4-yloxy)pyridin

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-((6-metoxypyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa 6-metoxypyridin-3-ol (100mg, 0,799mmol) và tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (161mg, 0,799mmol) trong THF được xử lý bằng PPh_3 (231mg, 0879mmol), sau đó được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 5 phút. Trong khi khuấy ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được xử lý từ từ bằng DIAD (186µl, 0,959mmol). Hỗn hợp

phản ứng tạo thành được khuấy trong 9 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 70°C trước khi đưa DIAD bổ sung vào (186µl, 0,959mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ 70°C và sau đó được để nguội đến nhiệt độ môi trường. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, phần cặn được tạo huyền phù trong DCM và được rửa bằng $Na_2CO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (246mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 309,15 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 2-metoxy-5-(piperidin-4-yloxy)pyridin. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((6-metoxypyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (246mg, 0,80mmol) trong DCM (4,0ml) được xử lý bằng TFA (4,0ml, 0,80mmol), sau đó được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ môi trường trước khi đưa TFA bổ sung vào (1ml). Sau khi khuấy trong 45 phút ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-9% trong DCM với NH_4OH 0,1-0,9% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (127,5mg, hiệu suất 77%). MS (apci) m/z = 209,1 (M+H).

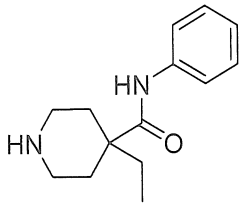
Hợp chất trung gian R14



Tert-butyl (R)-3-((metylsulfonyl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa N-tert-butoxycarbonyl-(R)-(-)-3-pyrolidinol (2,0g, 10,7mmol) trong DCM (28ml) được xử lý bằng TEA (2,9ml, 21,4mmol). Dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Sau đó metansulfonyl clorua (868µl, 11,2mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-95% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,83g, hiệu suất 100%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 5,24 (s, 1H), 3,55-3,38 (m, 3H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Hợp chất trung gian R15

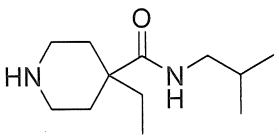


4-etyl-N-phenylpiperidin-4-carboxamit

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-etyl-4-(phenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa axit 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-etylpiperidin-4-carboxylic (269,5mg, 1,047mmol) và HATU (477,9mg, 1,257mmol) trong DMF (3,9ml) được xử lý bằng DIEA (3,649ml, 2,095mmol) và anilin (0,1051ml, 1,152mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 60 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 348,1mg, 1,047mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 233,2 (M+H-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-etyl-N-phenylpiperidin-4-carboxamit. Dung dịch chứa tert-butyl 4-etyl-4-(phenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (348,1mg, 1,047mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng TFA (2ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (162,4mg, 0,6990mmol, hiệu suất theo hai bước 66,7%). MS (apci) m/z = 233,1 (M+H).

Hợp chất trung gian R16



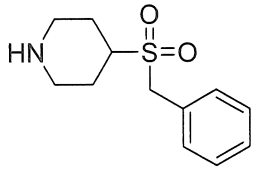
4-etyl-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-etyl-4-(isobutylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa axit 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-etylpiperidin-4-carboxylic (260,3mg, 1,012mmol) và HATU (461,5mg, 1,214mmol) trong DMF (3,9ml) được xử lý bằng DIEA (3,524ml, 2,023mmol) và 2-metylpropan-1-amin (81,38mg, 1,113mmol).

Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 60 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 1-95% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 216mg, 1,012mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 213,2 (M+H-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-etyl-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit. Dung dịch chứa tert-butyl 4-etyl-4-(isobutylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (216mg, 1,012mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng TFA (1ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (100,8mg, 0,3988mmol, hiệu suất theo hai bước 39%). MS (apci) m/z = 213,2 (M+H).

Hợp chất trung gian R17



4-(benzylsulfonyl)piperidin

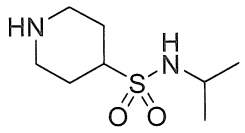
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(benzylthio)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 4-mercaptopiperidin-1-carboxylat (211,2mg, 0,9718mmol) và benzyl bromua (199,5mg, 1,166mmol) trong DMF (3,9ml) được xử lý bằng kali cacbonat (537,2mg, 3,887mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 60 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 1-50% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (290,1mg, 0,9436mmol, hiệu suất 97%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 208,1 (M+H-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(benzylsulfonyl)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(benzylthio)piperidin-1-carboxylat (290,1mg, 0,9436mmol)

trong DCM (9,5ml) được cho thêm axit 3-clobenzoperoxoic (488,5mg, 2,831mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C và được làm ấm dần đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-95% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 320,3mg, 0,9436mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 240,1 (M+H-Boc).

Bước 3: Điều chế hợp chất 4-(benzylsulfonyl)piperidin. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(benzylsulfonyl)piperidin-1-carboxylat (320,3mg, 0,9436mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa, sau đó được chiết bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (138,0mg, 0,5766mmol, hiệu suất theo hai bước 61,1%). MS (apci) m/z = 240,1 (M+H).

Hợp chất trung gian R18



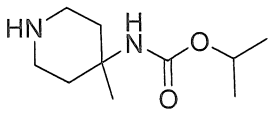
N-isopropylpiperidin-4-sulfonamit

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(N-isopropylsulfamoyl)piperidin-1-carboxylat. Hỗn hợp của tert-butyl 4-(chlorosulfonyl)piperidin-1-carboxylat (1,0137g, 3,5723mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng pyridin (722µl, 8,93mmol) và propan-2-amin (460µl, 5,36mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng nước (4 lần). Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này với độ tinh khiết đủ để sử dụng cho bước 2 (1,09g, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 207,2 [(M-Boc)+H].

Bước 2: Điều chế hợp chất N-isopropylpiperidin-4-sulfonamit. Hợp chất tert-butyl 4-(N-isopropylsulfamoyl)piperidin-1-carboxylat (1,09g, 3,56mmol) dạng thô được tạo huyền phù trong DCM (5ml) và xử lý bằng TFA (2,5ml, 32mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi cô hỗn hợp trong chân không. Phần cặn thô được tạo huyền phù trong DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và chiết bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$

khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (734mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 207,2 (M+H).

Hợp chất trung gian R19

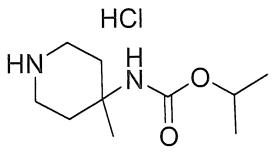


isopropyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-((isopropoxycarbonyl)amino)-4-metylpiperidin-1-carboxylat. Hỗn hợp của tert-butyl 4-amino-4-metylpiperidin-1-carboxylat (546,5mg, 2,550mmol) và DIEA (1113µl, 6,375mmol) trong DCM (164,1µl) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, sau đó được xử lý nhỏ giọt (trong 10 phút) với isopropyl carbonocloridat (3825µl, 3,825mmol). Sau khi được để ấm dần đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp được cô trong chân không, và phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 0-100%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (746,6mg, hiệu suất 97%). MS (apci) m/z = 201,2 (M+H).

Bước 2: Phần A: Điều chế hợp chất isopropyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat. Hỗn hợp của tert-butyl 4-((isopropoxycarbonyl)amino)-4-metylpiperidin-1-carboxylat (315,0mg, 1,049mmol) trong DCM (4ml) được xử lý nhỏ giọt bằng TFA (2,5ml, 32mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi cô hỗn hợp trong chân không. Phần cặn thô được tạo huyền phù trong DCM, xử lý bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa, và sau đó hỗn hợp hai pha được chiết bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1. Pha nước được sa lắng về một phía để dùng cho Bước 2: Phần B. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (96,0mg, hiệu suất 46%). MS (apci) m/z = 201,2 (M+H).

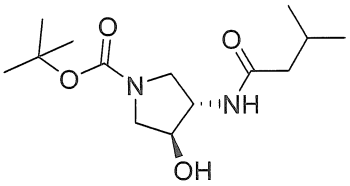
Bước 2: Phần B: Điều chế hợp chất isopropyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat hydroclorua.



Hợp chất nêu ở đề mục này bổ sung, ở dạng muối HCl, được chiết từ pha nước bằng cách điều chỉnh độ pH của các chất chiết trong nước đến độ pH = 2 bằng cách cho thêm

$HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ 2M. Các chất chiết trong nước đã axit hóa được cô trong chân không, giảm một nửa thể tích. Nghiền hỗn hợp này với dioxan để tạo ra chất kết tủa, chất này được thu gom bằng cách lọc. Sau đó làm khô các chất rắn trong không khí để tạo ra muối HCl của hợp chất nêu ở đề mục này (182,7mg, hiệu suất định lượng so với tỷ lệ thu hồi theo dự kiến). MS (apci) m/z = 201,2 (M+H):

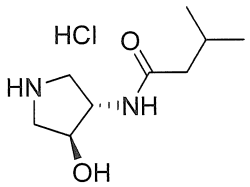
Hợp chất trung gian R20



tert-butyl (3S,4S)-3-hydroxy-4-(3-metylbutanamido)pyrolidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa tert-butyl (3S,4S)-3-amino-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (355,5mg, 1,758mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng DIEA (921,0µl, 5,273mmol), sau đó được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C được xử lý nhỏ giọt bằng isovaleryl clorua (235,7µl, 1,933mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 20 phút, trong khoảng thời gian này, nhiệt độ được để ấm dần đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 20-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (487,2mg, hiệu suất 97%). MS (apci) m/z = 187,2 ([M – boc]+H).

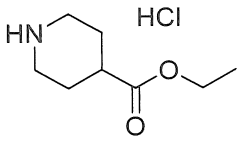
Hợp chất trung gian R21



N-((3S,4S)-4-hydroxypyrolidin-3-yl)-3-metylbutanamit hydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl (3S,4S)-3-hydroxy-4-(3-metylbutanamido)pyrolidin-1-carboxylat (**Hợp chất trung gian R20**; 487,2mg, 1,701mmol) trong dioxan (2,0ml) được xử lý bằng $HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ 12M (139,7µl, 1,701mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi cô hỗn hợp trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (378mg, hiệu suất 100%). MS (apci) m/z = 187,2 (M+H-Boc).

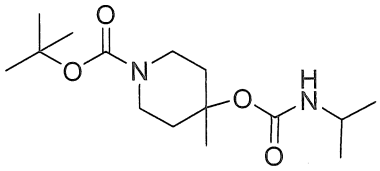
Hợp chất trung gian R22



etyl piperidin-4-carboxylat hydroclorua

Dung dịch chứa 1-(tert-butyl) 4-etyl piperidin-1,4-dicarboxylat (321,9mg, 1,251mmol) trong DCM (2,0ml) được xử lý bằng TFA (2,0ml, 25,96mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường trước khi cô hỗn hợp trong chân không. Phần cặn thô được tạo huyền phù trong dioxan, và xử lý bằng $HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ 12M Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (240mg, hiệu suất 99%).

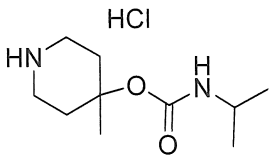
Hợp chất trung gian R23



tert-butyl 4-((isopropylcarbamoyl)oxy)-4-metylpiperidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa 2-isoxyanatopropan (50,5mg, 0,593mmol) trong DCM (2ml) và $HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ 12M (2,44µl, 0,0297mmol) được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cho vào tert-butyl 4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-carboxylat (172,1mg, 0,7994mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường trước khi đưa 2-isoxyanatopropan (50,5mg, 0,593mmol) và $HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ 12M (2,44µl, 0,0297mmol) bổ sung vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi đương lượng khác của 2-isoxyanatopropan (50,5mg, 0,593mmol) được đưa vào. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 0-100%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (180mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 201,2 (M+H).

Hợp chất trung gian R24

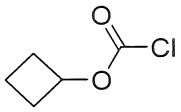


4-metylpiperidin-4-yl isopropylcarbamat hydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl 4-((isopropylcarbamoyl)oxy)-4-metylpiperidin-1-

carboxylat (**Hợp chất trung gian R23**; 60mg, 0,20mmol) trong DCM (1,0ml) được xử lý bằng TFA (1,0ml, 13,0mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường trước khi cô hỗn hợp trong chân không. Phần cặn thô được tạo huyền phù trong dioxan (1ml), và xử lý bằng hai giọt $HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ đậm đặc. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (50mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 201,2 (M+H).

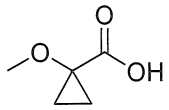
Hợp chất trung gian R25



xyclobutyl carbonocloridat

Hợp chất nêu ở đề mục này (93,3mg, 0,693mmol, hiệu suất định lượng được giả định) được điều chế và xử lý bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với (S)-tetrahydrofuran-3-yl carbonocloridat (**Hợp chất trung gian R54**), thay thế (S)-tetrahydrofuran-3-ol (100mg, 1,13mmol) bằng xyclobutanol (54,3µl, 0,693mmol).

Hợp chất trung gian R26



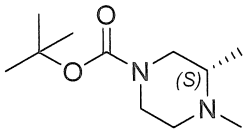
Axit 1-metoxyxyclopropan-1-carboxylic

Bước 1: Điều chế hợp chất metyl 1-metoxyxyclopropan-1-carboxylat. Dung dịch chứa axit 1-hydroxy-1-xyclopropancarboxylic (1,02g, 9,99mmol) trong DMF (33ml) được xử lý lần lượt bằng iodometan (1,56ml, 25,0mmol) và NaH (60% khối lượng trong dầu khoáng; 1,00g, 25,0mmol), sau đó được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng nước, và sau đó được chiết bằng Et_2O (2 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần), và sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này với độ tinh khiết đủ để sử dụng cho bước 2 (1,30g, hiệu suất định lượng).

Bước 2: Điều chế axit 1-metoxyxyclopropan-1-carboxylic. Dung dịch chứa metyl 1-metoxyxyclopropan-1-carboxylat dạng thô (Bước 1; 1,30, 9,99mmol, theo giả định) trong THF:MeOH theo tỷ lệ 1:1 (60ml) được xử lý bằng $KOH_{(dung\ dịch\ nước)}$ 2,0M. (14,99ml, 29,97mmol), sau đó được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng Et_2O, và chiết bằng $NaOH_{(dung\ dịch\ nước)}$ 1,0M (2 lần). Các chất chiết

trong nước kết hợp được axit hóa đến độ pH bằng ~2 bằng cách cho thêm $HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ 4,0M, sau đó được chiết bằng DCM (2 lần). Các chất chiết bằng DCM kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (240mg, hiệu suất 99%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,56 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,14-1,04 (m, 4H).

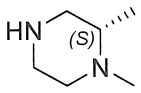
Hợp chất trung gian R27



tert-butyl (S)-3,4-dimetylpiperazin-1-carboxylat—

Dung dịch chứa tert-butyl (S)-3-metylpiperazin-1-carboxylat (4,9980g, 24,955mmol) trong DCM (10ml) được xử lý bằng formaldehyt (37% khối lượng trong nước với chất ổn định MeOH 5-15%; 2,79ml, 37,4mmol), và được khuấy trong 2,5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (7,9334mg, 37,432mmol), và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và được lọc. Phần nước lọc được chiết lần lượt bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa (2 lần) và nước. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (3,9335g, hiệu suất 74%). MS (apci) m/z = 215,2 (M+H).

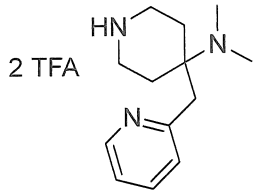
Hợp chất trung gian R28



(S)-1,2-dimetylpiperazin

Dung dịch chứa tert-butyl (S)-3,4-dimetylpiperazin-1-carboxylat (**Hợp chất trung gian R27**; 3,9335g, 18,354mmol) trong DCM (2,0ml) được xử lý bằng TFA (1,5ml, 19,5mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường trước khi cô hỗn hợp trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và chiết bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết trong nước được chiết ngược bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (2,0g, hiệu suất 95%). MS (apci) m/z = 115,3 (M+H).

Hợp chất trung gian R29

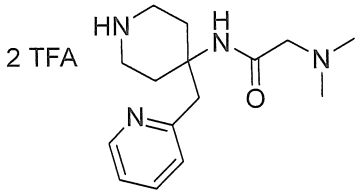


N,N-dimetyl-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-amin bis(2,2,2-trifloaxetat)

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(dimetylamino)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-Butyl 4-amino-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-carboxylat (50,2mg, 0,172mmol) trong DCM (1,15ml) được xử lý bằng formaldehyt (37% khối lượng trong nước với chất ổn định MeOH 5-15%; 64,7µl, 0,861mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (365mg, 1,72mmol), và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và hỗn hợp hai pha được chiết bằng DCM (3 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối. Sau khi chiết ngược tất cả các chất chiết trong nước một lần nữa với DCM, tất cả các chất chiết bằng DCM được kết hợp và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 50-100%/hexan, sau đó là MeOH 0-10% trong EtOAc) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (55mg, hiệu suất 100%). MS (apci) m/z = 320,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất N,N-dimetyl-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-amin bis(2,2,2-trifloaxetat). Hỗn hợp của tert-butyl 4-(dimetylamino)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-carboxylat (55mg, 0,172mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng TFA (1ml, 6,51mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường trước khi cô hỗn hợp trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (77,0mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 220,1 (M+H).

Hợp chất trung gian R30



2-(dimetylamino)-N-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)axetamit bis(2,2,2-trifloaxetat)

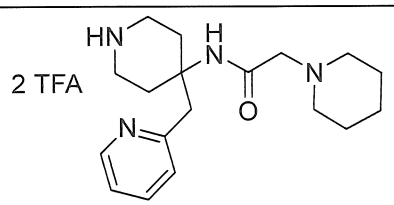
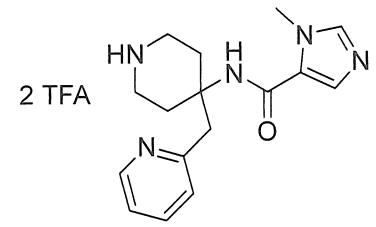
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(2-(dimetylamino)acetamido)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa 1 tert-butyl 4-amino-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-carboxylat (50mg, 0,172mmol) trong DCM (1144µl) được xử lý lần

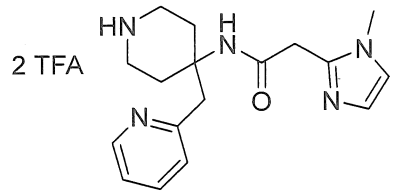
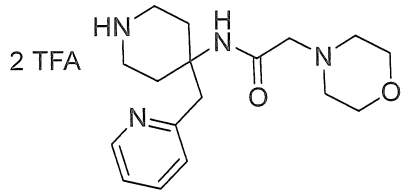
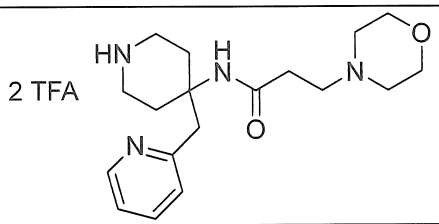
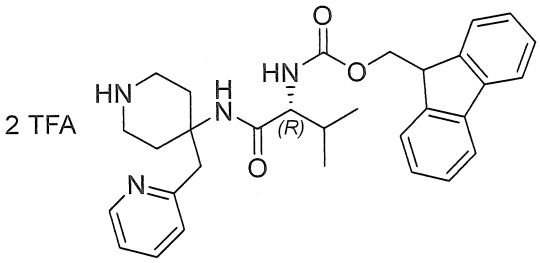
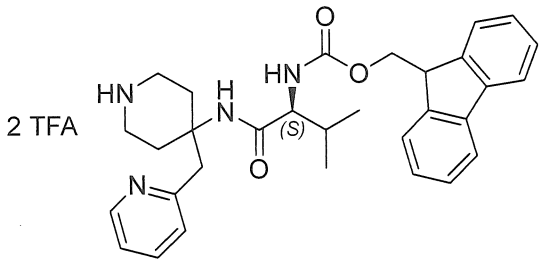
lượt bằng HATU (78,3mg, 0,206mmol), DIEA (59,8µl, 0,343mmol) và N,N-dimetylglyxin (19,5mg, 0,189mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được tạo huyền phù trong MeOH (5ml), được rửa giải bằng nhựa bazơ (Tầng bình lưu P1-HCO3) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (50mg, hiệu suất 77%). MS (apci) m/z = 377,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 2-(dimetylamino)-N-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)axetamit bis(2,2,2-trifloaxetat). Hỗn hợp của tert-butyl 4-(2-(dimetylamino)acetamido)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-carboxylat (50mg, 0,13mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng TFA (1ml, 13,07mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (50mg, hiệu suất 75%). MS (apci) m/z = 277,2 (M+H).

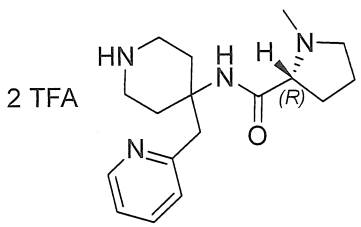
Các hợp chất trong Bảng **aaa** được điều chế bằng cách sử dụng quy trình 2 bước tương tự với quy trình được sử dụng để tổng hợp 2-(dimetylamino)-N-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)axetamit bis(2,2,2-trifloaxetat) (**Hợp chất trung gian R30**) thay thế N,N-dimetylglyxin trong bước 1 bằng (1,0 - 1,1 đương lượng) của axit carboxylic thích hợp.

Bảng aaa

Hợp chất trung gian số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
R31		2-(piperidin-1-yl)-N-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)axetamit bis(2,2,2-trifloaxetat)	317,3 (M+H)
R32		1-metyl-N-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)-1H-imidazol-5-carboxamit bis(2,2,2-trifloaxetat)	300,2 (M+H)

Hợp chất trung gian số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
R33		2-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-N-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)axetamit bis(2,2,2-trifloaxetat)	314,3 (M+H)
R34		2-morpholino-N-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)axetamit bis(2,2,2-trifloaxetat)	319,2 (M+H)
R35		3-morpholino-N-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)propanamit bis(2,2,2-trifloaxetat)	333,2 (M+H)
R36		(9H-floren-9-yl)metyl (R)-(3-metyl-1-oxo-1-((4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)amino)butan-2-yl)carbamat bis(2,2,2-trifloaxetat)	513,2 (M+H)
R37		(9H-floren-9-yl)metyl (S)-(3-metyl-1-oxo-1-((4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)amino)butan-2-yl)carbamat bis(2,2,2-trifloaxetat)	513,2 (M+H)

Hợp chất trung gian R38

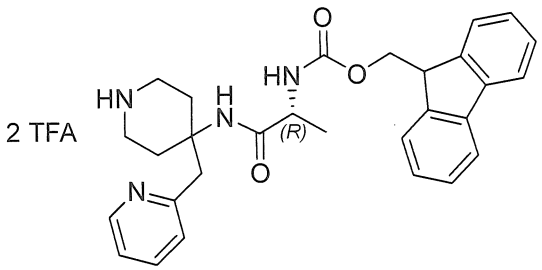


(R)-1-metyl-N-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)pyrolidin-2-carboxamit bis(2,2,2-trifloaxetat),

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (R)-4-(1-metylpyrolidin-2-carboxamido)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa 1 tert-butyl 4-amino-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-carboxylat (50mg, 0,172mmol) trong DCM (1144µl) được xử lý lần lượt bằng HATU (78,3mg, 0,206mmol), DIEA (59,8µl, 0,343mmol) và N-metyl-D-prolin hydroclorua (28,4mg, 0,172mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được tạo huyền phù trong MeOH (5ml), được rửa giải bằng nhựa bazơ (Tầng bình lưu P1-HCO3) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (55mg, hiệu suất 80%). MS (apci) m/z = 408,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (R)-1-metyl-N-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)pyrolidin-2-carboxamit bis(2,2,2-trifloaxetat). Hỗn hợp của tert-butyl (R)-4-(1-metylpyrolidin-2-carboxamido)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-carboxylat (55mg, 0,14mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng TFA (1ml, 13,07mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi cô hỗn hợp trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (55mg, hiệu suất 76%). MS (apci) m/z = 303,2 (M+H).

Hợp chất trung gian R39



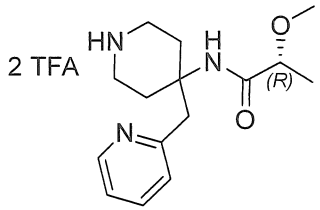
(9H-floren-9-yl)metyl (R)-(1-oxo-1-((4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)amino)propan-2-yl)carbamat bis(2,2,2-trifloaxetat)

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (R)-4-(2-((((9H-floren-9-yl)metoxy)carbonyl)amino)propanamido)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa 1 tert-butyl 4-amino-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-carboxylat (51,3mg, 0,176mmol) trong DCM (880µl) được xử lý lần lượt bằng HATU (80,3mg, 0,211mmol), DIEA (61,3µl, 0,352mmol) và (((9H-floren-9-yl)metoxy)carbonyl)-D-alanin (58,0mg, 0,176mmol), sau đó được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 ngày.

Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$, được lọc, và cô. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100%/hexan sau đó là MeOH 0-10%/EtOAc) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (107mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 585,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (9H-floren-9-yl)metyl (R)-(1-oxo-1-((4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)amino)propan-2-yl)carbamat bis(2,2,2-trifloaxetat). Hỗn hợp của tert-butyl (R)-4-(2-((((9H-floren-9-yl)metoxy)carbonyl)amino)propanamido)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-carboxylat (55mg, 0,14mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng TFA (0,5ml, 6,53mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi cô hỗn hợp trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (130mg, hiệu suất 100%). MS (apci) m/z = 485,2 (M+H).

Hợp chất trung gian R40



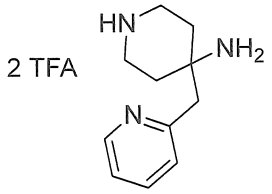
(R)-2-metoxy-N-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)propenamit bis(2,2,2-trifloaxetat,

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (R)-4-(2-metoxypropanamido)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa 1 tert-butyl 4-amino-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-carboxylat (51,3mg, 0,176mmol) trong DCM (880µl) được xử lý lần lượt bằng HATU (80,3mg, 0,211mmol), DIEA (61,3µl, 0,352mmol) và axit (R)-(+)-2-metoxypropionic (18,9µl, 0,176mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng gradien từng bước của EtOAc 0-100%/Hex, sau đó là MeOH 0-10%/EtOAc) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (0,176mmol, hiệu suất định lượng theo giả định), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước 2. MS (apci) m/z = 378,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (R)-2-metoxy-N-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)propenamide bis(2,2,2-trifloaxetat. Hỗn hợp của tert-butyl (R)-4-(2-metoxypropanamido)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-carboxylat (Bước 1; 0,176mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng TFA (1ml, 13,07mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi cô hỗn hợp trong chân không để thu được

hợp chất nêu ở đề mục này (123mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 278,2 (M+H).

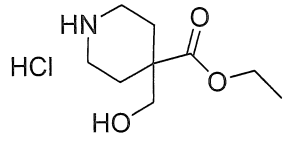
Hợp chất trung gian R41



4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-amin bis(2,2,2-trifloaxetat)

Hỗn hợp của 1 tert-butyl 4-amino-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-carboxylat (200mg, 0,686mmol) trong DCM (0,25ml) được xử lý bằng TFA (0,25ml, 3,27mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1,75 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi cô hỗn hợp trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (287mg, hiệu suất 100%). MS (apci) m/z = 192,2 (M+H)

Hợp chất trung gian R42



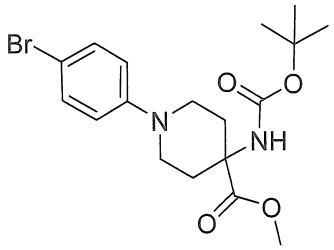
etyl 4-(hydroxymetyl)piperidin-4-carboxylat hydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất 1-(tert-butyl) 4-etyl 4-(hydroxymetyl)piperidin-1,4-dicarboxylat. Dung dịch chứa 1-tert-butyl 4-etyl piperidin-1,4-dicarboxylat (6,86g, 26,6mmol) trong THF (30ml) được làm lạnh đến nhiệt độ -40°C. Dung dịch lạnh này được xử lý từ từ bằng LiHMDS (53,3ml, 53,3mmol) và được khuấy ở nhiệt độ -40°C trong 1 giờ. Sau đó, paraformaldehyt (3,20g, 106,6mmol) được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường, sau đó được khuấy trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa, sau đó được chiết bằng DCM (3 lần). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10,6g, hiệu suất định lượng). Phần cặn thô (1g) được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng Hexan:EtOAc theo tỷ lệ từ 9:1 đến 1:1 làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước 2. MS (apci) m/z = 188,1 (M+H-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất etyl 4-(hydroxymetyl)piperidin-4-carboxylat hydroclorua. Dung dịch chứa 1-(tert-butyl) 4-etyl 4-(hydroxymetyl)piperidin-1,4-

dicarboxylat (250mg, 0,870mmol) trong MeOH (1740µl) được xử lý nhỏ giọt bằng $HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ 12M (725µl, 8,70mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng MeOH, và cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được nghiền với EtOAc (5ml) và ACN (5ml), sau đó được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (195mg, hiệu suất 100%).

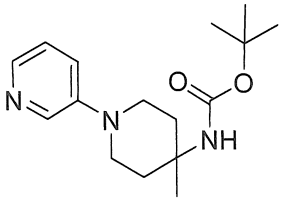
Hợp chất trung gian R43



metyl 1-(4-bromophenyl)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)piperidin-4-carboxylat

Trong bình cao áp, dung dịch chứa metyl 4-((tert-butoxycarbonyl)amino)piperidin-4-carboxylat (1,99g, 7,70mmol) trong dioxan (77ml) được xử lý bằng 1,4-dibromobenzen (5,45g, 23,1mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,705g, 0,770mmol), **(±)-BINAP** (0,959g, 1,54mmol) và $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (7,53g, 23,1mmol), sau đó được thổi $Ar_{(khí)}$. Bình này được bịt kín, và được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, và được rửa bằng nước (2 lần) và nước muối (1 lần). Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 5-75%-EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (377,4mg, hiệu suất 81%). MS (apci) m/z = 415,2 (M+2 có đỉnh Br).

Hợp chất trung gian R44

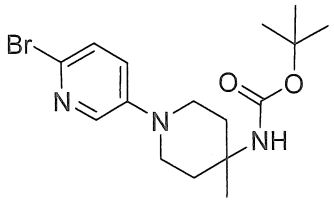


tert-butyl (4-metyl-1-(pyridin-3-yl)piperidin-4-yl)carbamat

Trong ống cao áp, huyền phù chứa 3-bromopyridin (304,9µl, 3,165mmol), tert-butyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (678,2mg, 3,165mmol), và $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (2,062g, 6,329mmol) trong dioxan (15ml) được thổi $N_{2(khí)}$ trong 5 phút, sau đó được xử lý bằng X-phos (150,9mg, 0,3165mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (144,9mg, 0,1582mmol). Hỗn hợp tạo thành được thổi $N_{2(khí)}$. Sau khi bịt kín bình này, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 60

giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, Huyền phù tạo thành được pha loãng bằng nước (25ml) và chiết bằng DCM (2 x 25ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 0-50%/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (639,9mg, hiệu suất 81%). MS (apci) m/z = 292,2 (M+H).

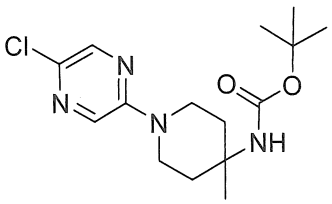
Hợp chất trung gian R45



tert-butyl (1-(6-bromopyridin-3-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa tert-butyl (4-metyl-1-(pyridin-3-yl)piperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian R44**; 50mg, 0,172mmol) trong DCM (0,5ml) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, sau đó được xử lý bằng NBS (30,5mg, 0,172mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C, và sau đó được pha loãng bằng nước. Hỗn hợp hai pha được chiết bằng DCM (2 x 1ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô một phần, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 0-90%/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (50,2mg, hiệu suất 79%). MS (apci) m/z = 372,2 (M+H).

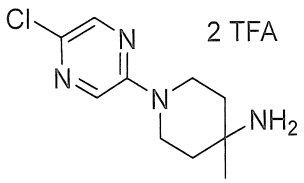
Hợp chất trung gian R46



tert-butyl (1-(5-clopyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

Trong bình kín, hỗn hợp của tert-butyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (1,44g, 6,71mmol), 2,5-diclopyrazin(1,00g, 6,71mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (4,64g, 33,6mmol) trong dioxan (67,1ml) được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, Huyền phù tạo thành được pha loãng bằng EtOAc, được lọc qua Celite ®, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (657mg, hiệu suất 30%). MS (apci) m/z = 327,1 (M+H).

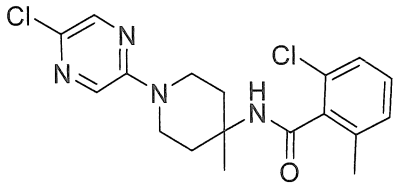
Hợp chất trung gian R47



1-(5-clopyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin bis(2,2,2-trifloaxetat)

Hỗn hợp của tert-butyl (1-(5-clopyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian R46**; 500mg, 1,53mmol) trong DCM (0,5ml) được xử lý bằng TFA (0,25ml, 3,27mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi cô hỗn hợp trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (696mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 227,1 (M+H).

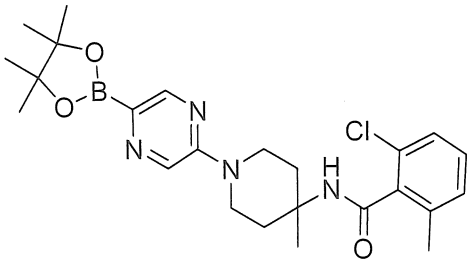
Hợp chất trung gian R48



2-clo-N-(1-(5-clopyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit

Dung dịch chứa 1-(5-clopyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin bis(2,2,2-trifloaxetat) (**Hợp chất trung gian R47**; 596mg, 1,31mmol) trong DCM (26ml) được xử lý lần lượt bằng axit 2-clo-6-metylbenzoic (1,345g, 7,89mmol), HATU (1,999g, 5,26mmol) và DIEA (4,6ml 26,3mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, trước khi cô hỗn hợp trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-60% trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (360mg, hiệu suất 72%). MS (apci) m/z = 379 (M+H).

Hợp chất trung gian R49

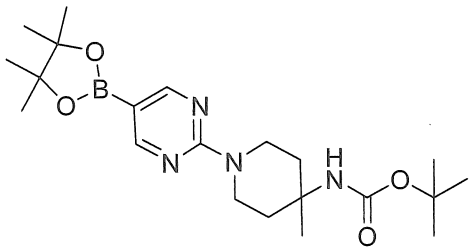


2-clo-6-metyl-N-(4-metyl-1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)benzamit

Trong bình cao áp, hỗn hợp của 2-clo-N-(1-(5-clopyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit (**Hợp chất trung gian R48**; 730mg, 1,92mmol), bis(pinacolato)diboron (4,888g, 19,2mmol), KOAc (944mg, 9,62mmol) và

$PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (157mg, 0,192mmol), trong dioxan (19,25ml) được thổi $Ar_{(khí)}$. Bình này được bịt kín, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và được lọc qua bộ lọc GF/F. Phần nước lọc được cô trong chân không, và phần cặn được nghiền với pentan (50ml). Huyền phù tạo thành được siêu âm trong 4 phút, và sau đó được lọc. Các chất rắn được thu gom để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (980mg, hiệu suất 54%). MS (apci) m/z = 389,1 (M+H).

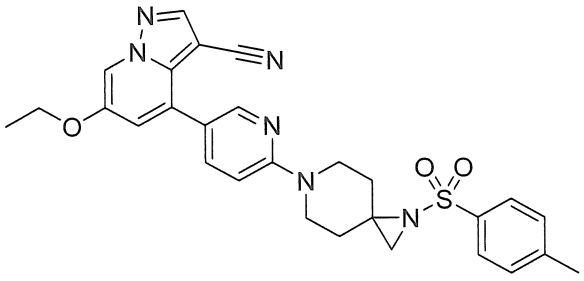
Hợp chất trung gian R50



tert-butyl (4-metyl-1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl)carbamat

Trong bình cao áp, hỗn hợp của tert-butyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (0,23g, 1,1mmol), 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin (0,2g, 0,89mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (944mg, 9,62mmol) được kết hợp trong dioxan (8,9ml). Bình này được bịt kín, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được bảo quản dưới dạng huyền phù (nghĩa là không xử lý, tinh chế hoặc tách thêm) chứa hợp chất nêu ở đề mục này (370mg, hiệu suất định lượng theo giả định. MS (apci) m/z = 419,3 (M+H).

Hợp chất trung gian R51

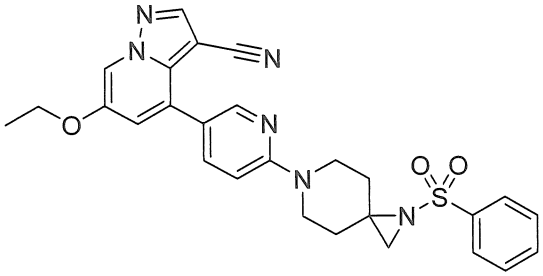


6-etoxy-4-(6-(1-tosyl-1,6-diazaspiro[2,5]octan-6-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P56,** 78,5mg, 0,200mmol), TsCl (114mg, 0,600mmol), DMAP (4,89mg, 0,0400mmol) và TEA (139µl,

1,00mmol) trong DCM (3ml) được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ môi trường, trước khi đưa TsCl bổ sung vào (38mg, 0,20mmol). Sau khi khuấy trong 15 giờ nữa ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-50% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (55mg, hiệu suất 52%). MS (apci) m/z = 529,2 (M+H), 551,2 (M+Na).

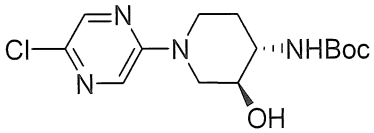
Hợp chất trung gian R52



6-etoxy-4-(6-(1-(phenylsulfonyl)-1,6-diazaspiro[2,5]octan-6-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Huyền phù chứa 4-(6-(4-amino-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P56,** 40mg, 0,10mmol), và TEA (57µl, 0,41mmol) trong DCM (2ml) được xử lý lần lượt bằng benzenesulfonyl clorua (33µl, 0,25mmol) và DMAP (1,2mg, 0,01mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 22 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-70% trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (26mg, hiệu suất 50%). MS (apci) m/z = 515,2 (M+H), 537,1 (M+Na).

Hợp chất trung gian R53

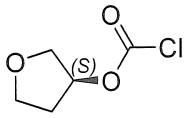


Tert-butyl ((3S,4S)-1-(5-clopyrazin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa 2,5-diclopyrazin(217mg, 1,46mmol), tert-butyl ((3S,4S)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat (300mg, 1,387mmol) và K_2CO_3 (575mg, 2,25mmol) trong DMSO (2,3ml) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (15ml) và chiết bằng DCM (3 × 15ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15ml), làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-15%/DCM), sau đó sắc ký pha đảo (MeCN 0 - 98%/nước). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được cô để loại bỏ phần lớn

ACN, pha loãng bằng $NaHCO_3$ bão hòa (15ml) và chiết bằng DCM (3 x 15ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15ml) và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (180,7mg, hiệu suất 40%). MS (apci) m/z = 329,2 (M+H).

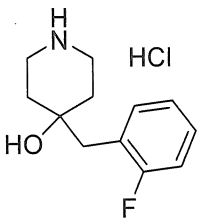
Hợp chất trung gian R54



(S)-tetrahydrofuran-3-yl carbonocloridat

Dung dịch chứa triphosgen (111mg, 0,375mmol) trong DCM (284µl) được khuấy ở nhiệt độ 0°C, trong khi cho thêm nhỏ giọt lần lượt (S)-tetrahydrofuran-3-ol (100mg, 1,13mmol) và dung dịch chứa pyridin (91,8µl, 1,13mmol) trong DCM (0,15ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ 0°C, sau đó khuấy trong 0,5 giờ nữa ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được lọc để loại bỏ các chất rắn pyridini. Phần nước lọc chứa hợp chất nêu ở đề mục này trong DCM được thu gom và được sử dụng ngay trong bước tiếp theo với hiệu suất định lượng theo giả định.

Hợp chất trung gian R55



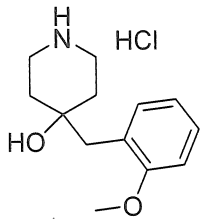
4-(2-flobenzyl)piperidin-4-ol hydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(2-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa (2-flobenzyl)magie clorua (0,5M trong Et_2O, 2,4ml, 1,227mmol) được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C được cho thêm từng phần tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (203,7mg, 1,022mmol). Hỗn hợp phản ứng được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, phần cặn được hòa tan trong DCM và được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được cô và chất thô được xử lý bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-70% trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (143,9mg, 45,5%). MS (apci) m/z = 210,2 (M+H-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(2-flobenzyl)piperidin-4-ol hydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(2-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (143,9mg, 0,4651mmol)

trong 1,4-dioxan (0,5ml) được xử lý bằng HCl đậm đặc (0,038ml, 0,46mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (114mg, hiệu suất 99%). MS (apci) m/z = 210,1 (M+H).

Hợp chất trung gian R56

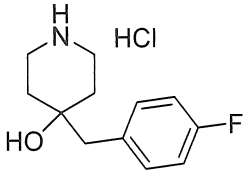


4-(2-metoxybenzyl)piperidin-4-ol hydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-hydroxy-4-(2-metoxybenzyl)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa (2-metoxybenzyl)magie clorua (0,25M trong 2-metyltetrahydrofuran, 4,8ml, 1,2mmol) được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C được cho thêm từng phần tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (207,0mg, 1,04mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ trước khi hỗn hợp này được tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-70% trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (64,1mg, hiệu suất 19%). MS (apci) m/z = 222,2 (M+H-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(2-metoxybenzyl)piperidin-4-ol hydroclorua. Sản phẩm nêu ở đề mục này (51mg, 99%) được điều chế theo quy trình đã mô tả đối với quá trình điều chế hợp chất **Hợp chất trung gian R55**, Bước 2. MS (apci) m/z = 222,2 (M+H).

Hợp chất trung gian R57



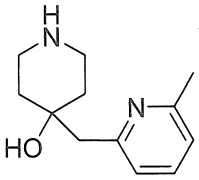
4-(4-flobenzyl)piperidin-4-ol hydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa (4-flobenzyl)magie clorua (0,5M trong 2-metyltetrahydrofuran, 7,5ml, 3,75mmol) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C được cho thêm

từng phần tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (496,4mg, 2,49mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút trước khi hỗn hợp này được tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-70% trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (950,5mg, hiệu suất 73%). MS (apci) m/z = 210,2 (M+H-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(2-metoxybenzyl)piperidin-4-ol hydroclorua. Sản phẩm nêu ở đề mục này (51mg, hiệu suất 99%) được điều chế theo quy trình đã mô tả để điều chế **Hợp chất trung gian R55**, Bước 2. MS (apci) m/z = 210,1 (M+H).

Hợp chất trung gian R58



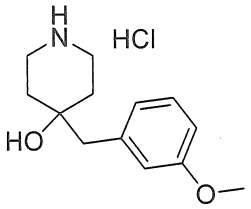
4-((6-metylpyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-ol

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-hydroxy-4-((6-metylpyridin-2-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat. Bình đã được làm khô trong chân không kèm theo gia nhiệt được cho thêm 2,6-dimetylpyridin (0,06ml, 0,5mmol) và THF khô (1,1ml) trong môi trường agon. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ -78°C, n-BuLi (2,5M trong THF, 0,17ml, 0,43mmol) được đưa vào. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ 0°C, sau đó được làm lạnh lại đến nhiệt độ -78°C, và 1-benzylpiperidin-4-on (66mg, 0,33mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 3 giờ trước khi hỗn hợp này được phân bố giữa DCM và nước. Sau khi tách pha và chiết pha nước bằng DCM (2 lần), các chất chiết hữu cơ được kết hợp, được làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và cô. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (73mg, hiệu suất 71%). MS (apci) m/z = 307,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-((6-metylpyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-ol. Hỗn hợp của tert-butyl 4-hydroxy-4-((6-metylpyridin-2-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat (73mg, 0,24mmol) trong DCM (3ml) và TFA (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi hỗn hợp này được cô. Phần cặn được hòa tan trong lượng tối thiểu của MeOH và được cho đi qua nút nhựa P1-HCO3. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để

thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất định lượng. MS (apci) m/z = 207,1 (M+H).

Hợp chất trung gian R59

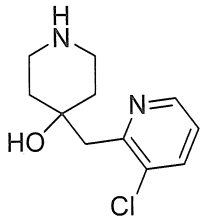


4-(3-metoxybenzyl)piperidin-4-ol hydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-hydroxy-4-(3-metoxybenzyl)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa (3-metoxybenzyl)magie clorua (0,25 M trong 2-metyltetrahydrofuran, 15ml, 3,75mmol) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C được cho thêm từng phần tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (678mg, 3,40mmol). Hỗn hợp phản ứng được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm trước khi tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-70% trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (1,09g). MS (apci) m/z = 222,2 (M+H-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(3-metoxybenzyl)piperidin-4-ol hydroclorua. Sản phẩm nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình đã mô tả để điều chế **Hợp chất trung gian R55**, Bước 2. MS (apci) m/z = 222,1 (M+H).

RE23649-093



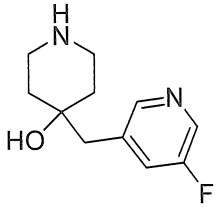
4-((3-clopyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-ol

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-((3-clopyridin-2-yl)metyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa 3-clo-2-metylpyridin (64,2mg, 0,50mmol) trong THF (1ml) được thổi N_2 và được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C trước khi n-butyllithi (THF 2,5M, 0,16ml, 0,41mmol) được cho thêm nhỏ giọt. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 45 phút, hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và

được khuấy trong 2 giờ trước khi được làm lạnh lại đến nhiệt độ -78°C. Dung dịch chứa tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (74,2mg, 0,37mmol) trong THF (1,5ml) được cho thêm nhỏ giọt. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ -78°C, hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 ngày. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc và $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 10-90% trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (103,5mg, hiệu suất 85%). MS (apci) m/z = 227,1 (M+H-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-((3-clopyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-ol. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((3-clopyridin-2-yl)metyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (103,5mg, 0,32mmol) trong DCM (1,5ml) được xử lý bằng TFA (1,5ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, phần cặn được xử lý bằng $NaHCO_3$ (bão hòa) và chiết bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 (4 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cho đi qua thiết bị tách pha frit và được cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (71,1mg, hiệu suất 99%). MS (apci) m/z = 227,1 (M+H).

Hợp chất trung gian R61



4-((5-flopyridin-3-yl)metyl)piperidin-4-ol

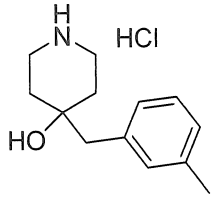
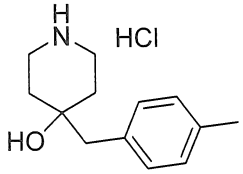
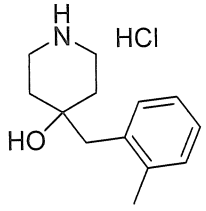
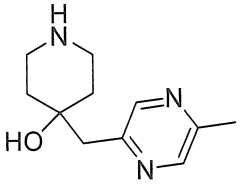
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-((5-flopyridin-3-yl)metyl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa 3-flo-5-metylpyridin (279mg, 2,51mmol) trong THF (1,5ml) được thổi N_2 và được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C trước khi butyllithi (THF 2,5M, 0,79ml, 1,99mmol) được cho thêm nhỏ giọt. Sau khi khuấy 5 phút, dung dịch chứa tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (359,7mg, 1,805mmol) trong THF (1,5ml) được cho thêm nhỏ giọt, và tiếp tục khuấy trong 5 phút nữa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và được lọc. Sau khi tách pha, lớp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và cô. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 10-90% trong hexan) để thu được sản

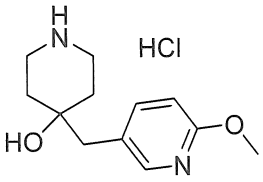
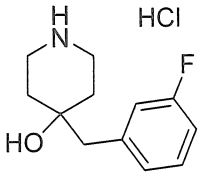
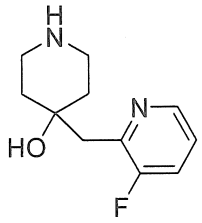
phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (104,9mg, 18,7%). MS (apci) m/z = 211,1 (M+H-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-((5-flopyridin-3-yl)metyl)piperidin-4-ol. Sản phẩm nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình đã mô tả để điều chế **Hợp chất trung gian R60**, Bước 2. MS (apci) m/z = 211,2 (M+H).

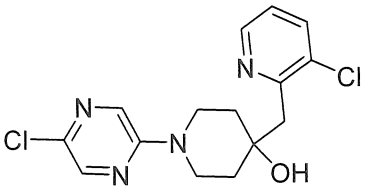
Các hợp chất trong **Bảng R1** được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự như được mô tả để điều chế **Hợp chất trung gian R56** (Phương pháp A), **Hợp chất trung gian R57** (Phương pháp B), **Hợp chất trung gian R60** (Phương pháp C), **Hợp chất trung gian R55** (Phương pháp D) hoặc **Hợp chất trung gian R58** (Phương pháp E), bằng cách sử dụng chất phản ứng và các điều kiện sắc ký thích hợp đối với Bước 1.

Bảng R1

Hợp chất trung gian	Phương pháp	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
R62	A		4-(3-metylbenzyl)piperidin-4-ol hydroclorua	206,2 (M+H)
R63	A		4-(4-metylbenzyl)piperidin-4-ol hydroclorua	206,3 (M+H)
R64	B		4-(2-metylbenzyl)piperidin-4-ol hydroclorua	206,2 (M+H)
R65	C		4-((5-metylpyrazin-2-yl)metyl)piperidin-4-ol	208,2 (M+H)

Hợp chất trung gian	Phương pháp	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
R66	C		4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperidin-4-ol hydroclorua	223,1 (M+H)
R67	D		4-(3-flobenzyl)piperidin-4-ol hydroclorua	210,2 (M+H)
R68	E		4-((3-flopyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-ol	211,2 (M+H)

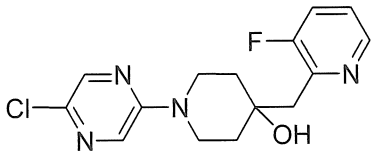
Hợp chất trung gian R69



1-(5-clopyrazin-2-yl)-4-((3-clopyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-ol

Dung dịch chứa 4-((3-clopyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-ol (**R60**, 222,0mg, 0,98mmol) và 2,5-diclopyrazin(145,9mg, 0,98mmol) trong DMSO (2ml) được xử lý bằng DIEA (0,86ml, 4,90mmol) và được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H_2O và chiết bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 (3 lần). Các chất chiết hữu cơ được kết hợp và cô. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 20-80% trong hexan) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (206,7mg, hiệu suất 62%). MS (apci) m/z = 339,1 (M+H).

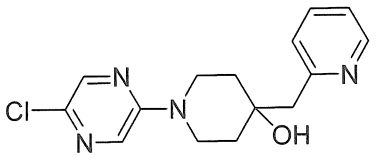
Hợp chất trung gian R70



1-(5-clopyrazin-2-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-ol

Sản phẩm nêu ở đề mục này (460mg, 59%) được điều chế theo quy trình được mô tả để điều chế **Hợp chất trung gian R69**, thay thế 4-((3-clopyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-ol bằng 4-((3-flopyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-ol (**Hợp chất trung gian R68**). MS (apci) m/z = 323,1 (M+H).

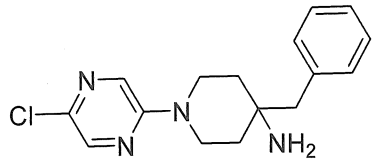
Hợp chất trung gian R71



1-(5-clopyrazin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-ol

Sản phẩm nêu ở đề mục này (550mg, hiệu suất 96%) được điều chế theo quy trình được mô tả để điều chế **Hợp chất trung gian R69**, thay thế 4-((3-clopyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-ol bằng 4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-ol dihydroclorua. MS (apci) m/z = 305,1 (M+H).

Hợp chất trung gian R72



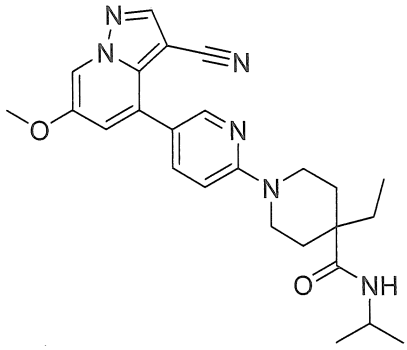
4-benzyl-1-(5-clopyrazin-2-yl)piperidin-4-amin

Bước 1: Điều chế hợp chất 4-benzylpiperidin-4-amin bis(2,2,2-trifloaxetat). Hỗn hợp của tert-butyl 4-amino-4-benzylpiperidin-1-carboxylat (210mg, 0,723mmol) trong DCM (2ml) và TFA (1ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ~3 giờ trước khi hỗn hợp này được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này với hiệu suất định lượng theo giả định. MS (apci) m/z = 191,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-benzyl-1-(5-clopyrazin-2-yl)piperidin-4-amin. Dung dịch chứa 2,5-diclopyrazin(0,1316ml, 0,7243mmol) trong DMSO (10ml) được cho thêm K_2CO_3 (300,3mg, 2,173mmol), sau đó cho thêm 4-benzylpiperidin-4-amin bis(2,2,2-trifloaxetat) (303mg, 0,72mmol). Hỗn hợp phản ứng được bịt kín và gia nhiệt ở nhiệt độ 75°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (10ml) và nước (20ml). Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô và sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS (apci) m/z = 303,1 (M+H).

Các ví dụ tổng hợp

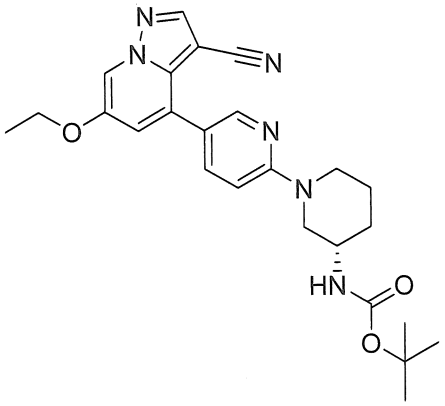
Ví dụ 1



1-(5-(3-Xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-etyl-N-isopropylpiperidin-4-carboxamit

Dung dịch khuấy chứa 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P1, Bước** 6 của Phần B; 20mg, 0,0793mmol) trong dioxan (33,7ml) được xử lý bằng axit (6-(4-etyl-4-(isopropylcarbamoyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)boronic (**Hợp chất trung gian R3;** 38,0mg, 0,119mmol) và $K_2CO_{3(\text{dung dịch nước})}$ 2M (79,3µl, 0,159mmol). Hỗn hợp này được thổi $N_{2(\text{khí})}$ trong 5 phút, sau đó được xử lý bằng X-Phos (7,56mg, 0,0159mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (3,63mg, 0,00397mmol), và được thổi lại $N_{2(\text{khí})}$ trong 5 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và hỗn hợp hai pha được chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-10%/DCM trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) được tạo ra dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (29,2mg, hiệu suất 82%). MS (apci) m/z = 447,2 (M+H).

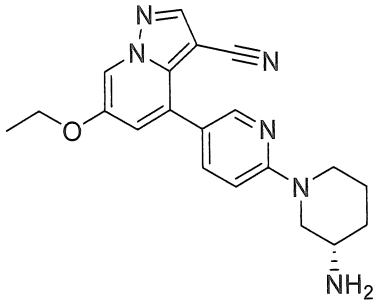
Ví dụ 2



tert-butyl (S)-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-3-yl)carbamat

Huyền phù chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6;** 0,086g, 0,30mmol) trong DMSO (709µl) được xử lý bằng tert-butyl (S)-piperidin-3-ylcarbamat (180mg, 0,91mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (170mg, 1,2mmol) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 110°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, và sau đó được pha loãng bằng DCM. Độ pH của hỗn hợp tạo thành được điều chỉnh đến độ pH = 7 bằng cách cho thêm $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Hỗn hợp hai pha được chiết bằng DCM, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-15%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (94mg, hiệu suất 67%). MS (apci) m/z = 463,3 (M+H).

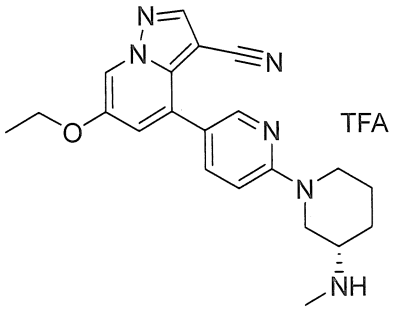
Ví dụ 3



(S)-4-(6-(3-aminopiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa tert-butyl (S)-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-3-yl)carbamat (**Ví dụ 2;** 10mg, 0,0216mmol) trong DCM (500µl) được xử lý bằng TFA (49,7µl, 0,6486mmol) và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 20-80%/nước với axit formic 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,7mg, hiệu suất 73%). MS (apci) m/z = 363,2 (M+H).

Ví dụ 4

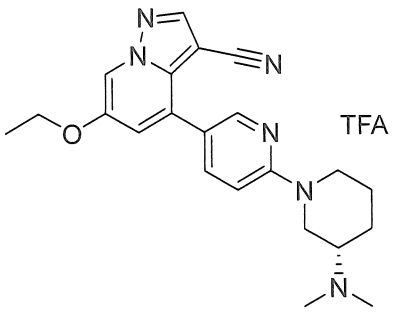


(S)-6-etoxy-4-(6-(3-(metylamino)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (muối TFA)

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (S)-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-3-yl)(metyl)carbamat 2,2,2-trifloaxetat. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-3-yl)carbamat (**Ví dụ 2;** 0,026g, 0,0562mmol) trong DMA (250µl) được xử lý bằng TEA (94µl, 0,675mmol) và dung dịch chứa iodometan (1 giọt, khoảng 3,5µl, 0562mmol) trong DMA (250µl). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi đưa iodometan đậm đặc bổ sung vào (2 giọt, khoảng 7µl, 1,1mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 0°C. Do quá trình phản ứng không đủ, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng NaH (60% trong dầu khoáng; 3mg, 0,125mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó iodometan đậm đặc bổ sung (4 giọt, khoảng 14µl, 2,25mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được tôi bằng nước trong DCM. Hỗn hợp hai pha tạo thành được chiết bằng DCM, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,01% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA (13,7mg, hiệu suất 51%). MS (apci) m/z = 477,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (S)-6-etoxy-4-(6-(3-(metylamino)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-3-yl)(metyl)carbamat 2,2,2-trifloaxetat (bước 1, 13,7mg, 0,0288mmol) trong DCM (500µl) được xử lý bằng TFA (22,0µl, 0,288mmol) được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng MeOH (1ml) và tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,01% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,7mg, hiệu suất 90%). MS (apci) m/z = 377,2 (M+H).

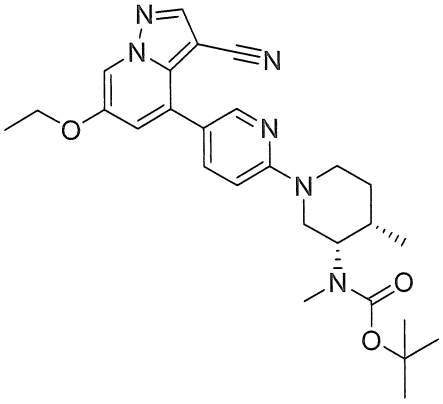
Ví dụ 5



(S)-4-(6-(3-(dimetylamino)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (muối TFA)

Dung dịch chứa tert-butyl (S)-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-3-yl)carbamat (**Ví dụ 2;** 20mg, 0,0432mmol) và formaldehyt (130µl, 0,140mmol) trong axit formic (326µl) được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó được khuấy tiếp trong 2 giờ ở nhiệt độ 90°C. Do quá trình phản ứng không đủ, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng NaH (60% trong dầu khoáng; 3mg, 0,125mmol). Hỗn hợp tạo thành được tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Hỗn hợp hai pha tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,01% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,5mg, hiệu suất 33%). MS (apci) m/z = 391,2 (M+H).

Ví dụ 6

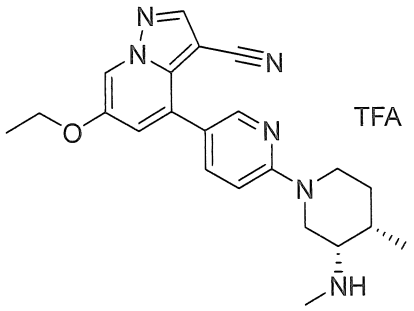


tert-butyl ((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-3-yl)(metyl)carbamat

Huyền phù chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6;** 0,060g, 0,21mmol) trong DMSO (1,0ml) được xử lý bằng tert-butyl metyl((3S,4S)-4-metylpiperidin-3-yl)carbamat (97mg, 0,43mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (120mg, 0,85mmol) được khuấy trong 10 giờ ở nhiệt độ 90°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và sau đó được tôi bằng cách cho thêm hỗn hợp của nước và $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa theo tỷ lệ 1:1. Hỗn hợp tạo thành được chiết bằng

DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 20-90%/nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (63mg, hiệu suất 60%). MS (apci) m/z = 491,3 (M+H).

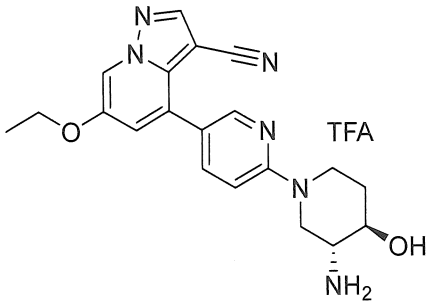
Ví dụ 7



6-Etoxy-4-(6-((3S,4S)-4-metyl-3-(metylamino)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (muối TFA)

Huyền phù chứa tert-butyl ((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-3-yl)(metyl)carbamat (**Ví dụ 6**; 63mg, 0,13mmol) trong DCM (0,5ml) được xử lý bằng TFA (98,3µl, 1,284mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,01% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA (41,1mg, hiệu suất 82%). MS (apci) m/z = 391,2 (M+H).

Ví dụ 8

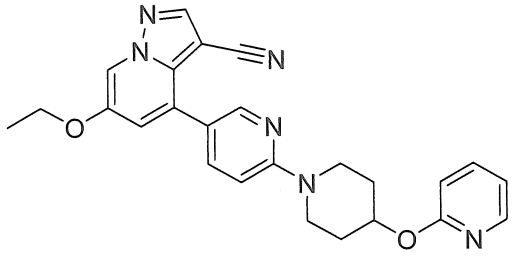


4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat

Huyền phù chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril **Hợp chất trung gian P6;** 87mg, 0,31mmol) trong DMSO (3,0ml) được xử lý bằng tert-butyl ((3R,4R)-4-hydroxypiperidin-3-yl)carbamat (200mg, 0,92mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (170mg, 1,2mmol) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 110°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt

độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và độ pH của hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH = 7 bằng cách cho thêm $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Hỗn hợp hai pha tạo thành được chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 10-85% trong nước với TFA 0,01% làm dung môi rửa giải gradien) để tạo ra hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục này cùng với hợp chất nêu ở đề mục này được bảo vệ nhóm Boc theo tỷ lệ 2:1. Hỗn hợp này được tinh chế tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% theo khối lượng) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA (15mg, hiệu suất 13%). MS (apci) m/z = 379,1 (M+H).

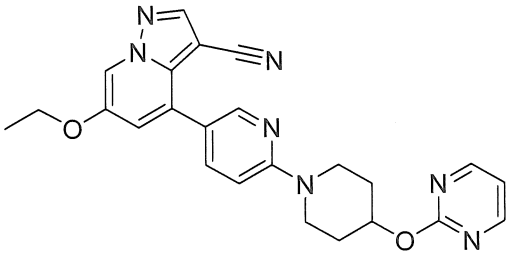
Ví dụ 9



6-etoxy-4-(6-(4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Huyền phù chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6;** 30mg, 0,11mmol), 2-(piperidin-4-yloxy)pyridin (28,4mg, 0,159mmol), và TEA (44µl, 0,319mmol) trong DMA (500µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và tôi bằng nước. Hỗn hợp hai pha tạo thành được chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 40-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (23,6mg, hiệu suất 50%). MS (apci) m/z = 441,2 (M+H).

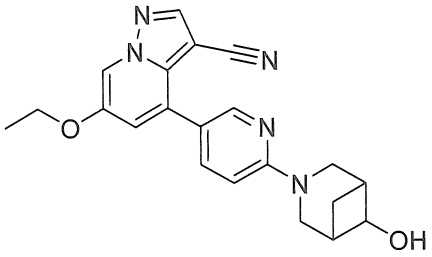
Ví dụ 10



6-etoxy-4-(6-(4-(pyrimidin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (18,6mg, hiệu suất 40%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với **Ví dụ 9**, thay thế 2-(piperidin-4-yloxy)pyridin bằng 2-(piperidin-4-yloxy)pyrimidin. MS (apci) m/z = 442,3 (M+H).

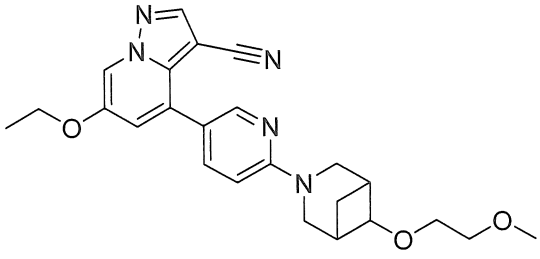
Ví dụ 11



6-etoxy-4-(6-(6-hydroxy-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế, tôi và xử lý bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với **Ví dụ 6**, thay thế tert-butyl ((3R,4R)-4-hydroxypiperidin-3-yl)carbamat bằng 3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-ol. Phần cặn thô được tạo huyền phù trong Et_2O:MeOH theo tỷ lệ 19:1, và huyền phù tạo thành được lọc để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (73,2mg, hiệu suất 61%). MS (apci) m/z = 376,2 (M+H).

Ví dụ 12

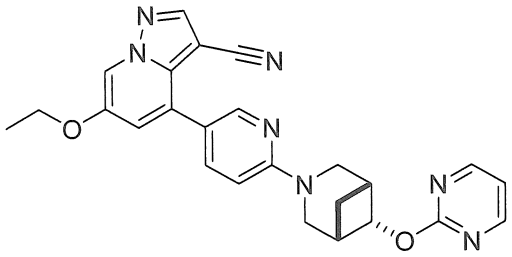


6-etoxy-4-(6-(6-(2-metoxyetoxy)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Huyền phù lạnh (ở nhiệt độ 0°C) chứa 6-etoxy-4-(6-(6-hydroxy-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Ví dụ 11**; 15mg, 0,040mmol) trong DMA (500µl) được xử lý bằng NaH (3mg, 0,12mmol). Hỗn hợp tạo thành được để ấm đến nhiệt độ môi trường, trước khi đưa 1-bromo-2-metoxyetan (56mg, 0,40mmol) vào. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 90°C, hỗn hợp phản ứng

được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và tôi bằng nước. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng nước bổ sung và nước muối, và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-15%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7,7mg, hiệu suất 44%). MS (apci) m/z = 434,2 (M+H).

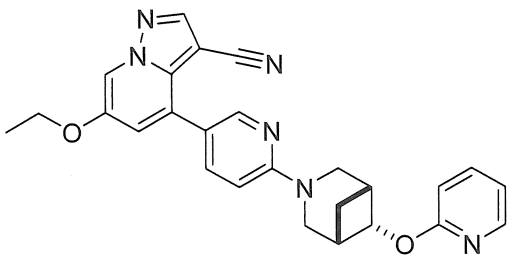
Ví dụ 13



6-etoxy-4-(6-((*rel*-1R,5S,6R)-6-(pyrimidin-2-yloxy)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Huyền phù lạnh (ở nhiệt độ 0°C) chứa 6-etoxy-4-(6-(6-hydroxy-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Ví dụ 11;** 20mg, 0,0533mmol) trong DMSO (500µl) được xử lý bằng NaH (2,6mg, 0,107mmol). Hỗn hợp tạo thành được để ấm đến nhiệt độ môi trường, và 2-clopyrimidin (18,3mg, 0,160mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ 50°C, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và được tôi nhỏ giọt bằng nước. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng nước bổ sung và nước muối và sau đó được chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-15%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (13,9mg, hiệu suất 58%). MS (apci) m/z = 454,2 (M+H).

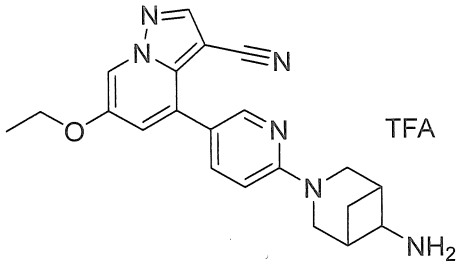
Ví dụ 14



6-etoxy-4-(6-((*rel*-1R,5S,6R)-6-(pyridin-2-yloxy)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với **Ví dụ 13**, thay thế 2-clopyrimidin bằng 2-clopyridin. Tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 40-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) được tạo ra dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (11,3mg, hiệu suất 47%). (MS (apci) m/z = 453,2 (M+H).

Ví dụ 15



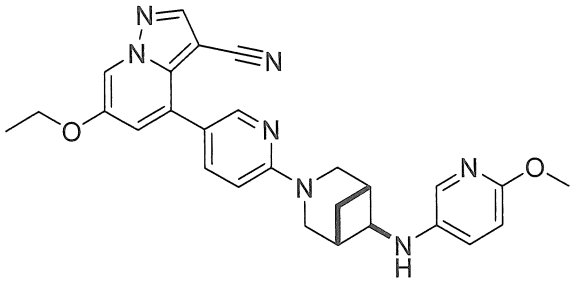
(4-(6-(6-amino-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (muối TFA)

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (3-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)carbamat. Huyền phù chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6;** 0,065g, 0,23mmol),), tert-butyl (3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)carbamat (98mg, 0,46mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (130mg, 0,92mmol) trong DMSO (500µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và tôi bằng nước. Hỗn hợp hai pha tạo thành được pha loãng bằng nước bổ sung và nước muối, và sau đó được chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 40-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7,3mg, hiệu suất 67%). MS (apci) m/z = 475,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(6-amino-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril 2,2,2-trifloaxetat. Dung dịch chứa tert-butyl (3-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)carbamat (90mg, 0,1896mmol) trong DCM (1,25ml) được xử lý bằng TFA (581µl, 7,59mmol) và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,01% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA (8,72mg). MS (apci) m/z = 375,2

(M+H).

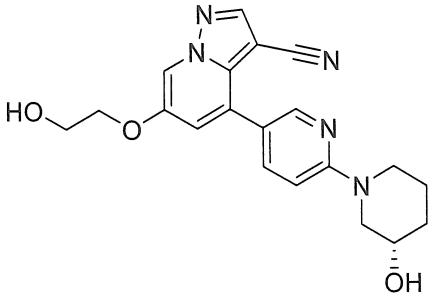
Ví dụ 16



6-etoxy-4-(6-((*rel*-1R,5S,6S)-6-((6-metoxypyridin-3-yl)amino)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Huyền phù chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6;** 64,4mg, 0,228mmol), N-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-amin 2,2,2-trifloaxetat (**Hợp chất trung gian R8;** 25mg, 0,114mmol) trong DMSO (500µl) được xử lý bằng $K_2CO_{3(\text{chất rắn})}$ (63,0mg, 0,456mmol) và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và tôi bằng nước. Hỗn hợp hai pha tạo thành được chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 40-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10,2mg, hiệu suất 19%). MS (apci) m/z = 482,3 (M+H).

Ví dụ 17

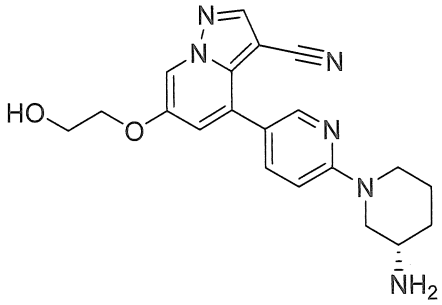


(S)-6-(2-hydroxyetoxy)-4-(6-(3-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P26;** 30mg, 0,073mmol) trong DMSO (1,5ml) được xử lý bằng (S)-3-hydroxypiperidin hydroclorua (0,050g, 0,36mmol) và $K_2CO_{3(\text{chất rắn})}$ (40mg, 0,29mmol) và được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 110°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng

nước. Huyền phù tạo thành được lọc, và các chất rắn tách được được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7,5mg, hiệu suất 27%). MS (apci) m/z = 380,1 (M+H).

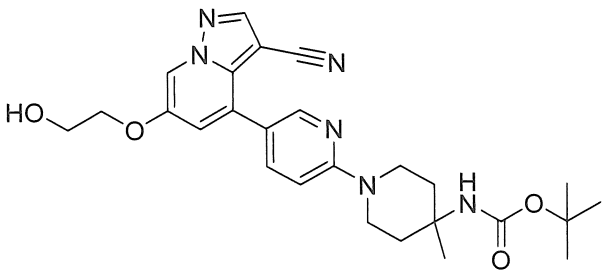
Ví dụ 18



(S)-4-(6-(3-aminopiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P26;** 60mg, 0,15mmol) trong DMSO (2,9ml) được xử lý bằng (S)-3-(tert-butoxycarbonylamino)piperidin (0,12g, 0,58mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (80mg, 0,58mmol) và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 110°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được làm trung hòa bằng cách cho thêm $HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ 1M. Huyền phù tạo thành được chiết bằng DCM, và các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-10% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này được bảo vệ nhóm Boc. Chất được bảo vệ nhóm Boc được hòa tan trong DCM (3ml), sau đó được xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (3ml). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (0-100% [MeOH 20%, NH_4OH 2%, DCM 78%] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (20mg, hiệu suất 35%). MS (apci) m/z = 379,2 (M+H).

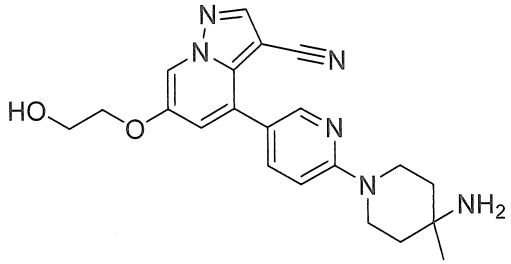
Ví dụ 19



tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa 6-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P26;** 111mg, 0,269mmol) và tert-butyl N-(4-metyl-4-piperidyl)carbamat (173mg, 0,807mmol) trong DMSO (2,5ml) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 110°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước. Huyền phù tạo thành được lọc, và các chất rắn được thu gom để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (65mg, hiệu suất 49%). MS (apci) m/z = 493,2 (M+H).

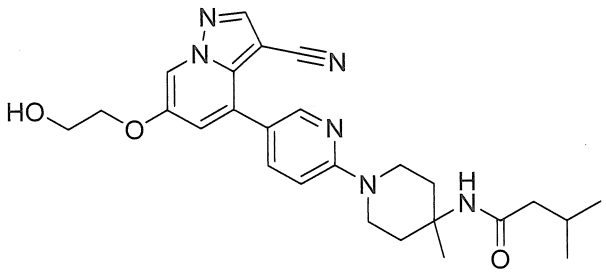
Ví dụ 20



4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 19;** 45mg, 0,091mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (3ml, 12mmol) và được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối HCl. Muối này được hòa tan trong MeOH, được lọc qua bộ lọc Agilent PL-HCO3 MP SPE (để làm trung hòa muối HCl), và được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (30mg, hiệu suất 84%). MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

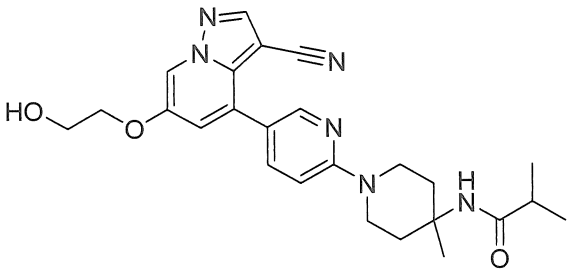
Ví dụ 21



N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-metylbutanamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Ví dụ 20**; 15mg, 0,038mmol) trong DCM (191µl) được xử lý lần lượt bằng DIEA (20µl, 0,11mmol) và isovaleryl clorua (5,1µl, 0,042mmol) và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (4,8mg, hiệu suất 26%). MS (apci) m/z = 477,2 (M+H).

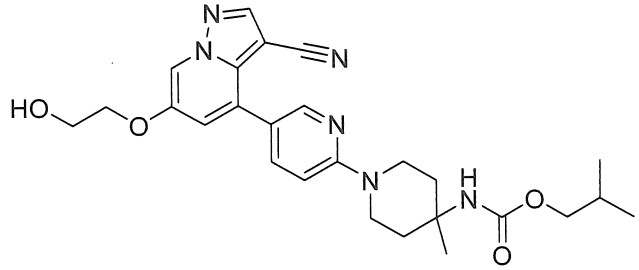
Ví dụ 22



N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)isobutyramit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với **Ví dụ 21**, thay thế isovaleryl clorua bằng isobutyryl clorua và bằng cách sử dụng 5 đương lượng DIE. Sau khi tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien), hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng (3,8mg, hiệu suất 21%). MS (apci) m/z = 463,2 (M+H).

Ví dụ 23

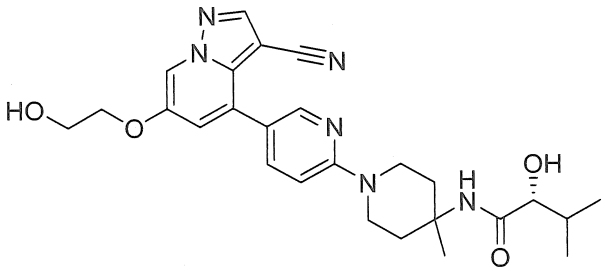


Isobutyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với **Ví dụ 21**, thay thế isovaleryl clorua bằng isobutyl cloroformat (1 đương lượng). Sau khi tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien), hợp chất nêu ở đề mục này được tách

dễ dàng (6,6mg, hiệu suất 35%). MS (apci) m/z = 493,2 (M+H).

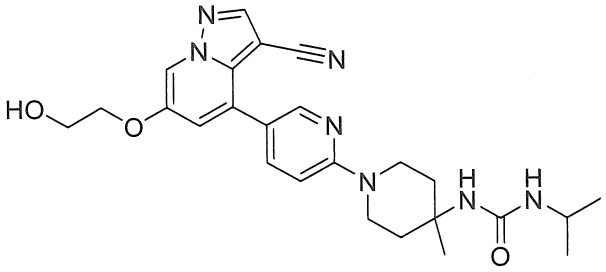
Ví dụ 24



(R)-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-hydroxy-3-metylbutanamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Ví dụ 20;** 15mg, 0,038mmol) trong DCM (764µl) được xử lý bằng axit (R)-2-hydroxy-3-metylbutanoic (5,42mg, 0,0459), HATU (17,4mg, 0,0459mmol) và DIEA (26,6µl, 0,153mmol), và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được cô trong chân không, và sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-20% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này có lẫn DIEA. Phần cặn không tinh khiết được phân bố giữa MTBE và $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (1,6mg, hiệu suất 9%). MS (apci) m/z = 493,2 (M+H).

Ví dụ 25

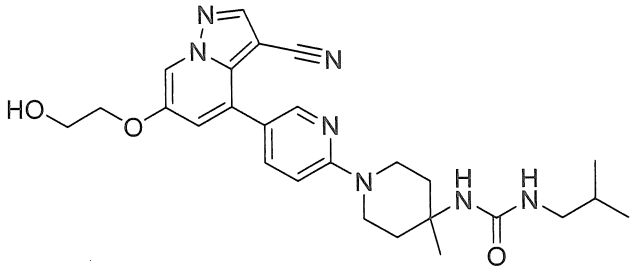


1-(1-(5-(3-Xyano-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-isopropylure

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Ví dụ 20;** 15mg, 0,038mmol) trong DMA khan (191µl) được xử lý lần lượt bằng DIEA (20,0µl, 0,115mmol) và isopropyl isoxyanat (3,78µl, 0,0382mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước

với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối này được hòa tan trong MeOH, được lọc qua ống Agilent PL-HCO3 MP SPE để làm trung hòa, và phần nước lọc được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (4,15mg, hiệu suất 23%). MS (apci) m/z = 478,2 (M+H).

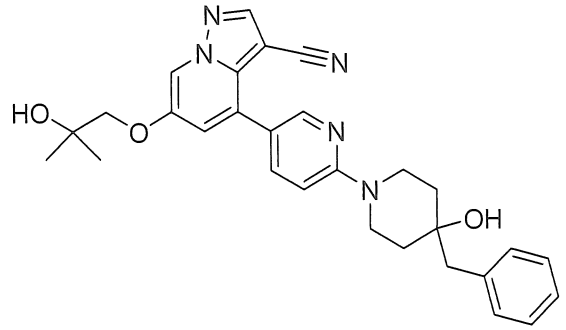
Ví dụ 26



1-(1-(5-(3-Xyano-6-(2-hydroxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-isobutylure

Hợp chất nêu ở đề mục này (2,0, hiệu suất 11%) được điều chế, tinh chế và trung hòa bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với **Ví dụ 25**, thay thế isopropyl isoxyanat bằng 1-isoxyanato-2-metylpropan. MS (apci) m/z = 492,3 (M+H).

Ví dụ 27

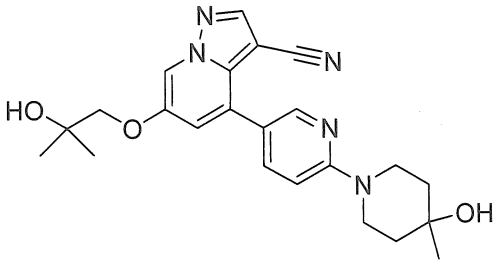


4-(6-(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 29,3mg, 0,0898mmol), 4-benzylpiperidin-4-ol (25,8mg, 0,135mmol) và TEA (37,5µl, 0,269mmol) trong DMA (599µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và rửa bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được

lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (nước 5-95%:ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được hòa tan trong DCM và được rửa bằng $Na_2CO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (22,4mg, hiệu suất 50%). MS (apci) m/z = 498,2 (M+H).

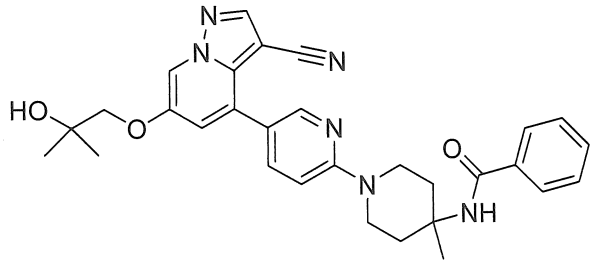
Ví dụ 28



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (10,8mg, hiệu suất 28%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với **Ví dụ 27**, thay thế 4-benzylpiperidin-4-ol bằng 4-metylpiperidin-4-ol. MS (apci) m/z = 422,1 (M+H).

Ví dụ 29



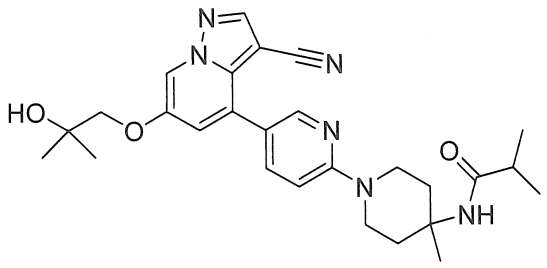
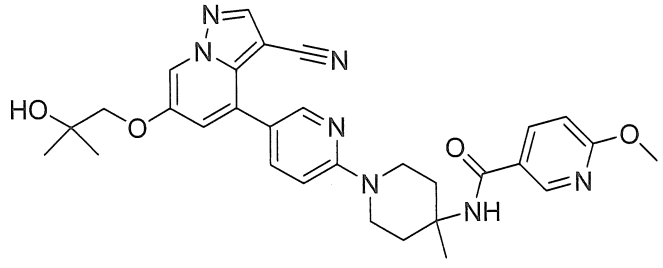
N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit

Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P46;** 36mg, 0,0856mmol), axit benzoic (20,9mg, 0,171mmol) và HATU (35,8mg, 0,0942mmol) trong DCM (856µl) được xử lý bằng DIEA (74,8µl, 0,428mmol) và sau đó được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%, sau đó được lọc qua bộ lọc kiểu bơm tiêm. Phần nước lọc được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18

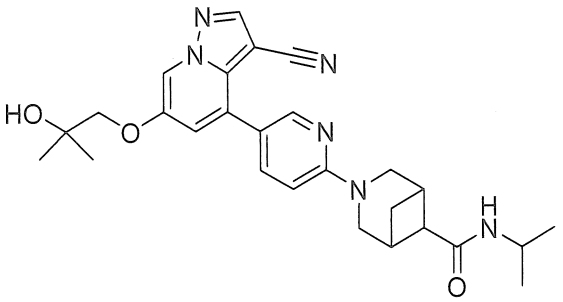
(ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (33,2mg, hiệu suất 74%). MS (apci) m/z = 525,25 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng **N** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 29**, thay thế axit benzoic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng N

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
30		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)isobutyramit	491,3 (M+H)
31		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metoxynicotinamit	556,3 (M+H)

Ví dụ 32

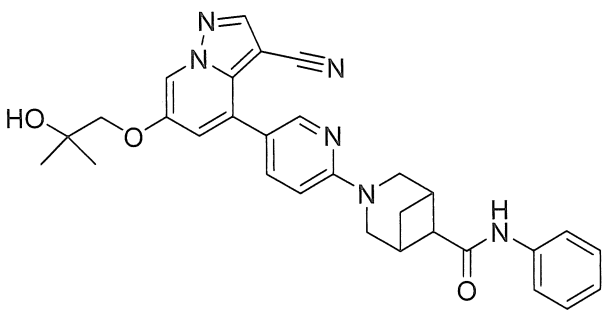


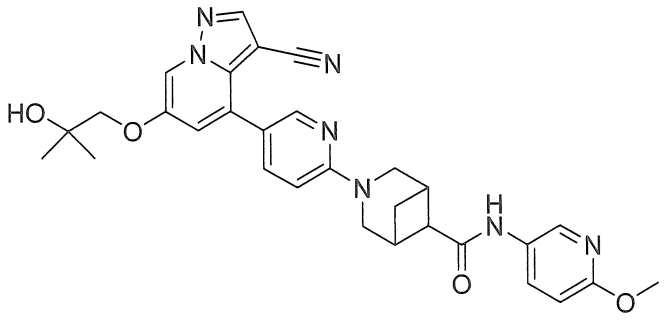
3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isopropyl-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxamit

Hỗn hợp của axit 3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylic (**Hợp chất trung gian P47;** 32mg, 0,072mmol), propan-2-amin (11,7µl, 0,143mmol) và HATU (29,9mg, 0,358mmol) trong DCM (715µl) được xử lý bằng DIEA (62,4µl, 0,358mmol) và sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-6% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8,3mg, hiệu suất 24%). MS (apci) m/z = 489,3 (M+H).

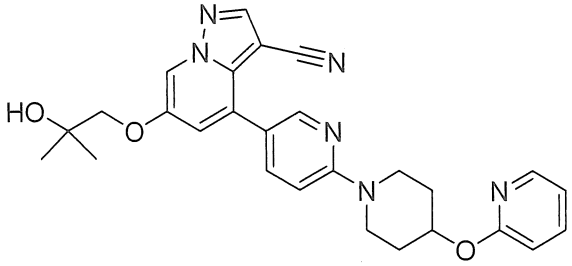
Các hợp chất trong Bảng **O** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 32**, thay thế propan-2-amin bằng amin thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp.

Bảng O

Ví dụ số	**Cấu trúc**	**Tên hóa học**	**MS (apci) m/z**
33		3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-phenyl-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxamit	523,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
34		3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxamit	554,25 (M+H)

Ví dụ 35



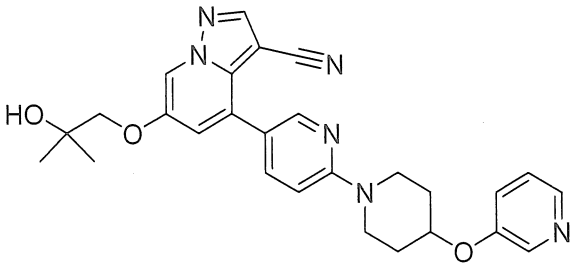
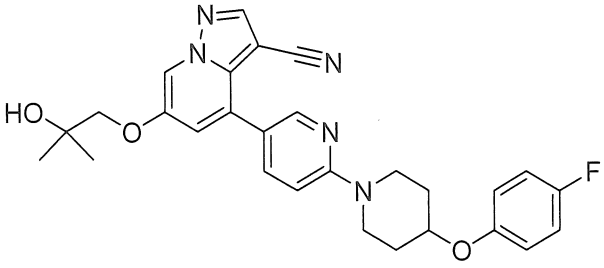
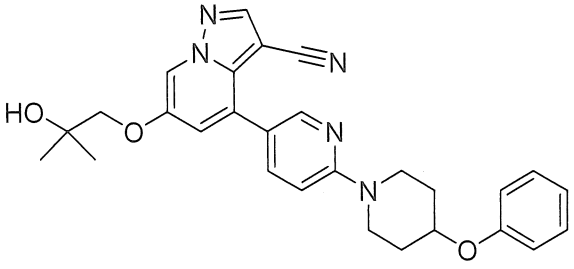
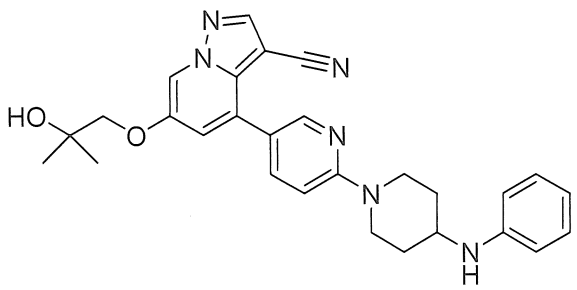
6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

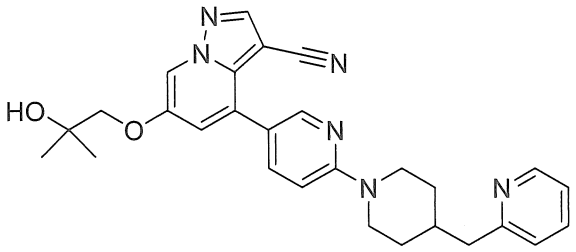
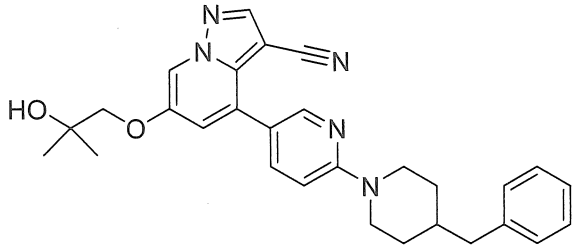
Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 29,7mg, 0,0910mmol), 2-(piperidin-4-yloxy)pyridin (24,3mg, 0,137mmol) và TEA (38,1µl, 0,273mmol) trong DMA (607µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và rửa bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được hòa tan trong DCM và được rửa bằng $Na_2CO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (12,1mg, hiệu suất 27%). MS (apci) m/z = 485,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,34(d, 1H), 8,20(s, 1H), 8,15(m, 2H), 7,71(dd,

1H), 7,58(m, 1H), 7,15(d, 1H), 6,86(m, 1H), 6,81(d, 1H), 6,74(d, 1H), 5,35(m, 1H), 4,06(m, 2H), 3,86(s, 2H), 3,55(m, 2H), 2,15(m, 2H), 1,88(m, 2H), 1,40(s, 6H).

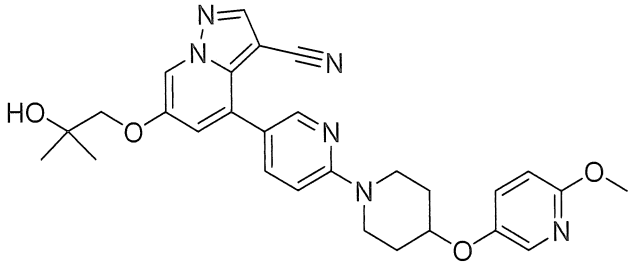
Các hợp chất trong Bảng **P** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 35**, thay thế 2-(piperidin-4-yloxy)pyridin bằng piperidin thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp.

Bảng P

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
36		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(pyridin-3-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	485,2 (M+H)
37		4-(6-(4-(4-flophenoxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	502,2 (M+H)
38		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-phenoxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	484,2 (M+H)
39		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(phenylamino)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	483,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
40		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	483,2 (M+H)
41		4-(6-(4-benzylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	482,2 (M+H)

Ví dụ 42

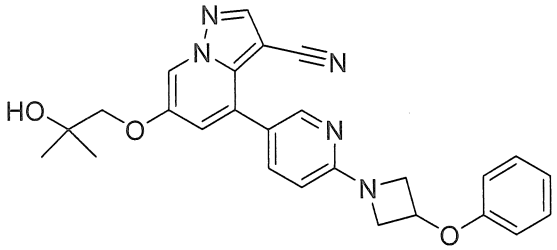


6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 2-metoxy-5-(piperidin-4-yloxy)pyridin (**Hợp chất trung gian R13;** 66,1mg, 0,317mmol) trong DMA (794µl) được xử lý bằng 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 51,8mg, 0,159mmol), và TEA (43,4µl, 0,317mmol). Hỗn hợp tạo thành được thổi $Ar_{(khí)}$, sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 110°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được hòa tan trong DCM và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết trong nước được

chiết ngược bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, và sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (41mg, hiệu suất 50%). MS (apci) m/z = 515,2 (M+H).

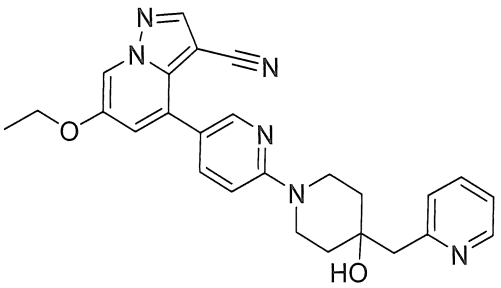
Ví dụ 43



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-phenoxyazetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 42,7mg, 0,131mmol), 3-phenoxyazetidin (23,4mg, 0,157mmol) và TEA (54,7µl, 0,393mmol) trong DMA (872µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và rửa bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được hòa tan trong DCM và được rửa bằng $Na_2CO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (14,1mg, hiệu suất 24%). MS (apci) m/z = 456,2 (M+H).

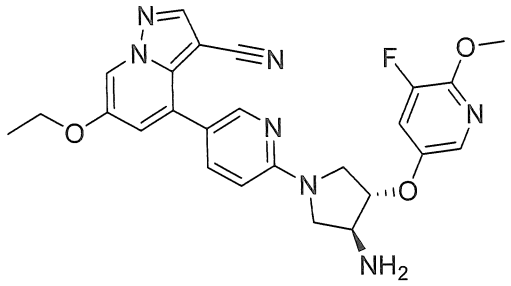
Ví dụ 44



6-etoxy-4-(6-(4-hydroxy-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6,** 0,030g, 0,11mmol), trietylamin (0,044ml, 0,32mmol) và 4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-ol (0,041g, 0,21mmol) được kết hợp trong DMA (0,5ml) và được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (5ml), NH_4Cl bão hòa (dung dịch, 5ml) và nước (20ml). Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc, được cô và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 30-100%/hexan) để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (0,022g, hiệu suất 46%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,5 (dq, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,65 (qd, 2H), 7,15 (qd, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,05 (br s, 1H), 4,1 (q, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,9 (s, 2H), 1,6 (m, 4H), 1,5 (t, 3H). LCMS (apci) m/z = 455,2 (M+H).

Ví dụ 45



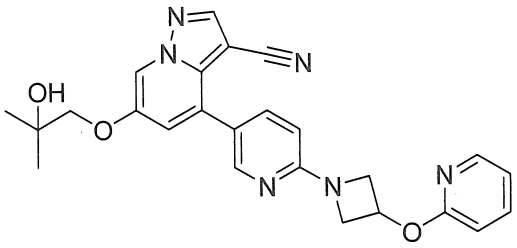
4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-((5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl ((3S,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-3-yl)carbamat. 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6,** 0,22g, 0,76mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,66ml, 3,81mmol), và tert-butyl ((3S,4R)-4-hydroxypyrolidin-3-yl)carbamat (0,23g, 1,14mmol) được kết hợp trong DMSO (1,5ml) và khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 60 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng NH_4Cl bão hòa và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100%/hexan) để tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn (0,28g, hiệu suất 80%).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-((5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của tert-butyl ((3S,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-3-yl)carbamat (0,030g, 0,07mmol), 5-flo-6-metoxypyridin-3-ol

(0,037g, 0,26mmol), và triphenylphosphin (0,068g, 0,26mmol) được kết hợp trong DCM/THF theo tỷ lệ 1:1 (0,7ml). Bình phản ứng được thổi agon, và diisopropyl (E)-diazen-1,2-dicarboxylat (0,035ml, 0,26mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và H_2O, được lọc qua giấy tách pha, và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100%/hexan). Các phân đoạn chứa hợp chất nêu ở đề mục này được bảo vệ nhóm Boc được cô, và phần cặn được pha loãng bằng 6ml DCM/HCl 5N theo tỷ lệ 1:1 trong rượu isopropylic. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng NaOH 2M và tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo (ACN 0-80%/nước [axit formic 0,1%]) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,2mg, hiệu suất 7,0%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,4 (d, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,7 (dd, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,9 (m, 2H), 3,7 (dd, 1H), 3,6 (dd, 1H), 3,3 (s, 2H), 1,45 (t, 3H). LCMS (apci) m/z = 490,1 (M+H).

Ví dụ 46

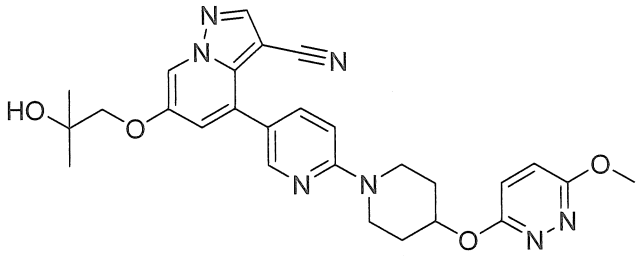


6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-(pyridin-2-yloxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (0,040g, 0,12mmol) (**Hợp chất trung gian P42**), 2-(azetidin-3-yloxy)pyridin dihydroclorua (0,055g, 0,24mmol) và trietylamin (0,10ml, 0,74mmol) trong DMA (0,82ml) được gia nhiệt trong lọ được bịt kín đến nhiệt độ 90°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM và nước (mỗi loại 10ml). Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng DCM (2 × 10ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và cô. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1%) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA, muối này được chuyển hóa sau đó thành bazơ tự do bằng cách phân bố trong DCM và

Na_2CO_3 (dung dịch bão hòa). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (4,7mg, hiệu suất 8,4%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,31 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,44 (dd, 1H), 5,57 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 1,39 (s, 6H). LCMS (apci) m/z = 457,2 (M+H).

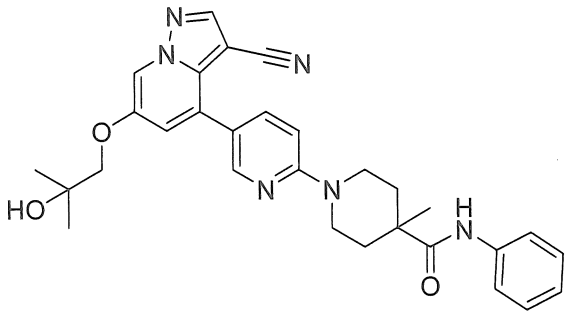
Ví dụ 47



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-((6-metoxypyridazin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (0,031g, 0,095mmol) (**Hợp chất trung gian P42**), 3-metoxy-6-(piperidin-4-yloxy)pyridazin dihydroclorua (0,090g, 0,32mmol), trietylamin (0,10ml, 0,76mmol) trong DMA (0,32ml) được gia nhiệt trong lọ được bịt kín đến nhiệt độ 95°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (10ml) và được rửa lần lượt bằng $NaHCO_3$ bão hòa (15ml), nước (2 x 15ml) và nước muối (15ml), sau đó được làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và cô. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,01%) và các phân đoạn sản phẩm kết hợp được cô và chuyển hóa thành bazơ tự do bằng $NaHCO_3$ bão hòa (15ml). Lớp nước được chiết bằng DCM (3 × 15ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15ml), làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (22,5mg, hiệu suất 46%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8,32 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 5,42 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,39 (s, 6H). LCMS (apci) m/z = 516,2 (M+H).

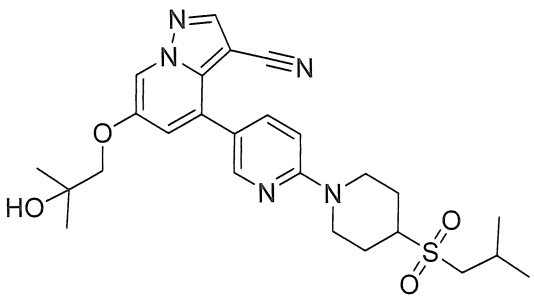
Ví dụ 48



1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metyl-N-phenylpiperidin-4-carboxamit.

Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (25mg, 0,077mmol) (**Hợp chất trung gian P42**), 4-metyl-N-phenylpiperidin-4-carboxamit (66,9mg, 0,31mmol) và trietylamin (104µl, 0,77mmol) trong DMA (0,4ml) được gia nhiệt trong bình kín ở nhiệt độ 80°C trong 32 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và cô trong chân không. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1%) để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA, muối này được chuyển hóa thành bazơ tự do bằng cách phân bố giữa IPA 20% trong DCM và $NaHCO_3$ (dung dịch bão hòa). Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc, và cô trong chân không để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (23,7mg, hiệu suất 56%). LCMS (apci) m/z = 525,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 9,38 (s, 1H), 8,66-8,65 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,33-8,32 (d, 1H), 7,77-7,74 (dd, 1H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 3H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,98-6,96 (d, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,95-3,87 (m, 4H), 3,42-3,36 (m, 2H), 2,23-2,19 (m, 2H), 1,58-1,52 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,22 (s, 6H).

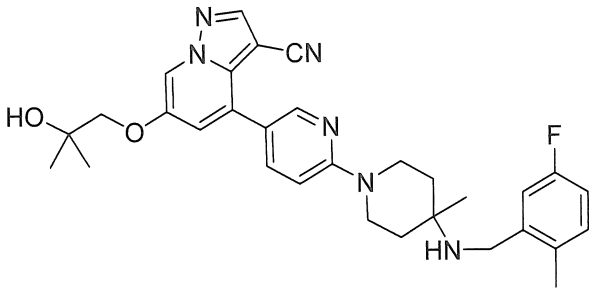
Ví dụ 49



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(isobutylsulfonyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril.

4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (27,2mg, 0,083mmol) **(Hợp chất trung gian P42)** và 4-(isobutylsulfonyl)piperidin (51,3mg, 0,25mmol) được hòa tan trong DMA (0,5ml, 0,15M) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng trietylamin (56µl, 0,42mmol), được bịt kín, và gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 36 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và cô trong chân không. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1%) để tạo ra sản phẩm dưới dạng muối TFA, muối này được chuyển hóa thành bazơ tự do bằng cách phân bố giữa IPA 20% trong DCM và $NaHCO_3$ (dung dịch bão hòa). Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc, và cô trong chân không để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (20mg, hiệu suất 47%). LCMS (apci) m/z = 512,2 (M+H). ^{1}H-NMR (400 MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 8,67-8,66 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,35-8,34 (d, 1H), 7,81-7,78 (dd, 1H), 7,32-7,31 (d, 1H), 7,03-7,01 (d, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,57-4,54 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,46-3,36 (m, 1H), 3,01-2,93 (m, 4H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H), 1,22 (s, 6H), 1,07-1,03 (m, 7H).

Ví dụ 50

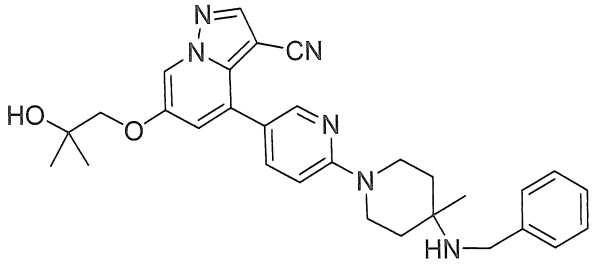


4-(6-(4-((5-flo-2-metylbenzyl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P46; 50mg, 0,119mmol) trong DCM (1ml) được cho thêm DIEA (73µl, 0,416mmol). Dung dịch này được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường. 5-flo-2-metylbenzaldehyt (29µl,

0,238mmol) được thêm vào, sau đó cho thêm $NaBH(AcO)_3$ (76mg, 0,357mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-10% trong DCM với NH_4OH 0,1-1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (25mg, hiệu suất 39%). MS (apci) m/z=543,3 (M+H)

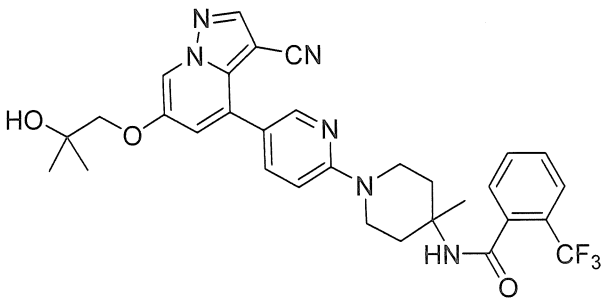
Ví dụ 51



4-(6-(4-(benzylamino)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P46; 50mg, 0,119mmol) trong DCM (1ml) được cho thêm DIEA (73µl, 0,416mmol). Dung dịch này được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường. Sau đó benzaldehyt (25mg, 0,238mmol) được thêm vào, tiếp đó cho thêm $NaBH(AcO)_3$ (76mg, 0,357mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-10% trong DCM với NH_4OH 0,1-1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (27mg, hiệu suất 45%) MS (apci) m/z=511,3 (M+H)

Ví dụ 52

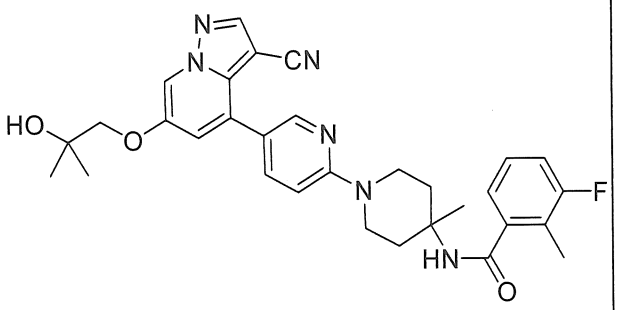


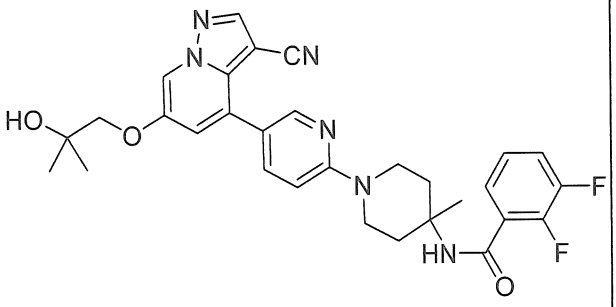
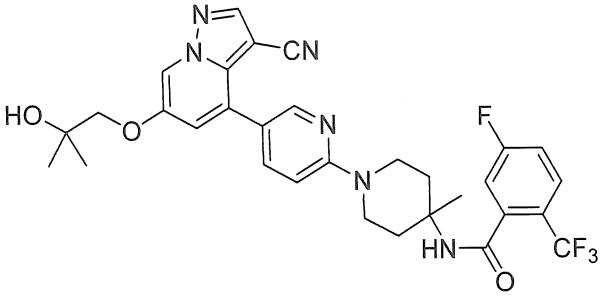
N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-(triflometyl)benzamit

Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P46;** 50mg, 0,12mmol), HATU (50mg, 0,13mmol), và axit 2-(triflometyl)benzoic (25mg, 0,13mmol) trong DMSO (1ml) được xử lý bằng DIEA (83µl, 0,48mmol) và sau đó được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-10% trong DCM với NH_4OH 0,1-1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (37mg, hiệu suất 53%) MS (apci) m/z=593,3 (M+H).

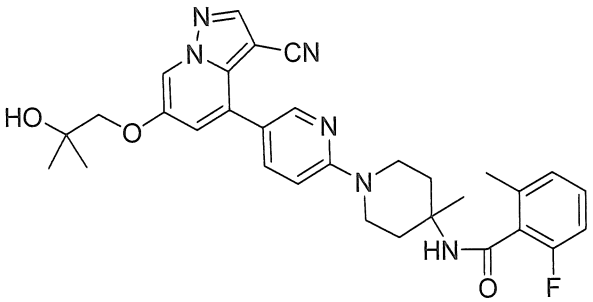
Các hợp chất trong Bảng Q được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 52**, thay thế axit 2-(triflometyl)benzoic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng Q

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
53		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-flo-2-metylbenzamit	557,3 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
54		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2,3-diflobenzamit	561,3 (M+H)
55		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-(triflometyl)benzamit	611,3 (M+H)

Ví dụ 56



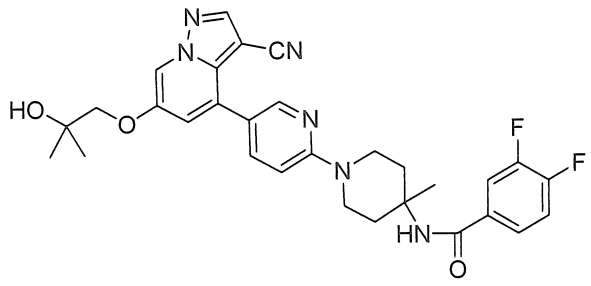
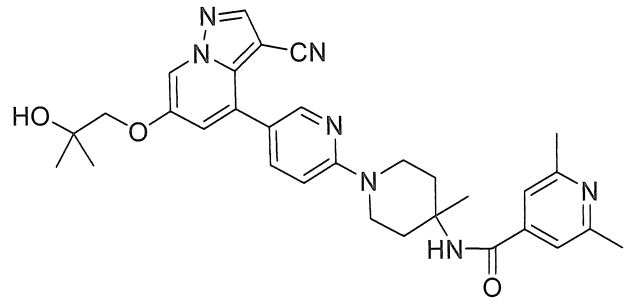
N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-flo-6-metylbenzamit

Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P46;** 50mg, 0,12mmol), HATU (90mg, 0,24mmol), và axit 2-flo-6-metylbenzoic (37mg, 0,24mmol) trong DMSO (1ml) được xử lý bằng DIEA (93µl, 0,54mmol) và sau đó được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được làm

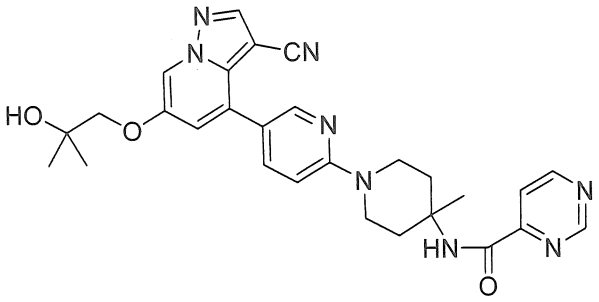
khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-10% trong DCM với NH_4OH 0,1-1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (35mg, hiệu suất 53%) MS (apci) m/z= 557,3 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng R được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 56**, thay thế axit 2-flo-6-metylbenzoic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng R

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
57		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3,4-diflobenzamit	561,3 (M+H)
58		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2,6-dimetylisonicotinamit	554,3 (M+H)

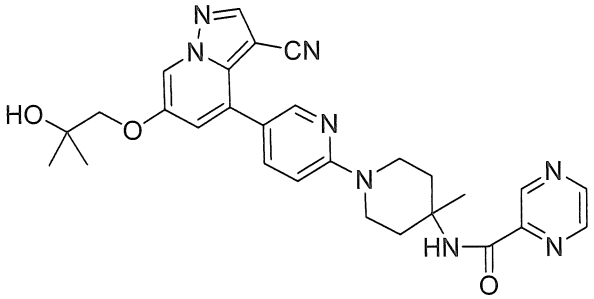
Ví dụ 59



N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)pyrimidin-4-carboxamit

Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P46;** 43mg, 0,10mmol), HATU (77,8mg, 0,21mmol), và axit pyrimidin-4-carboxylic (12,7mg, 0,10mmol) trong DMSO (600µl) được xử lý bằng DIEA (80µl, 0,46mmol) và sau đó được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-10% trong DCM với NH_4OH 0,1-1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (35mg, hiệu suất 53%). MS (apci) m/z= 527,3 (M+H).

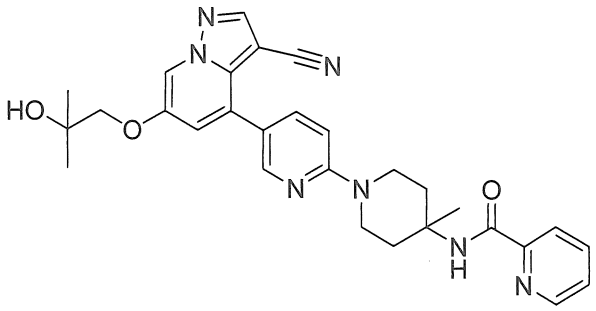
Ví dụ 60



N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3,4-diflobenzamit

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 59**, thay thế axit pyrimidin-4-carboxylic bằng axit pyrazin-2-carboxylic. MS (apci) m/z= 527,2 (M+H).

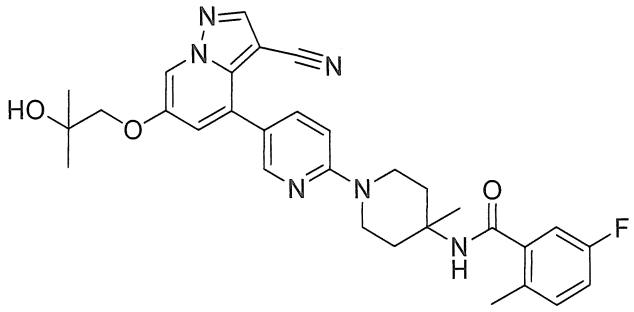
Ví dụ 61



N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P46**; 35mg, 0,08mmol), HATU (34,8mg, 0,09mmol), và axit picolinic (22,6mg, 0,18mmol) trong DCM (832µl) được xử lý bằng DIEA (47µl, 0,35mmol) và sau đó được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (43,7mg, hiệu suất 49,3%). MS (apci) m/z = 526,20 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,18 (dt, 1H), 8,16 (s, br, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,85 (td, 1H). 7,70 (dd, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,39 (s, 6H)

Ví dụ 62



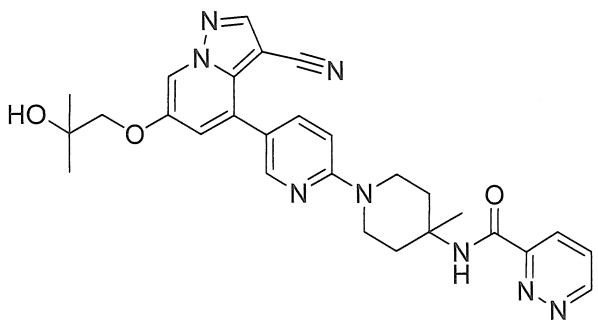
N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit

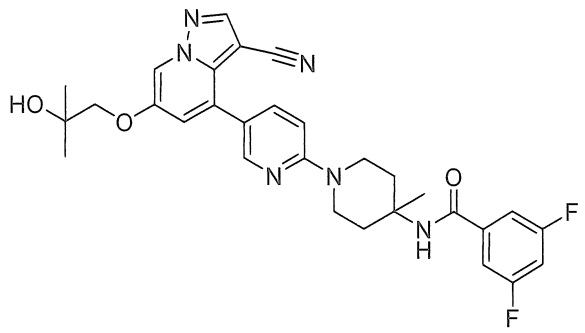
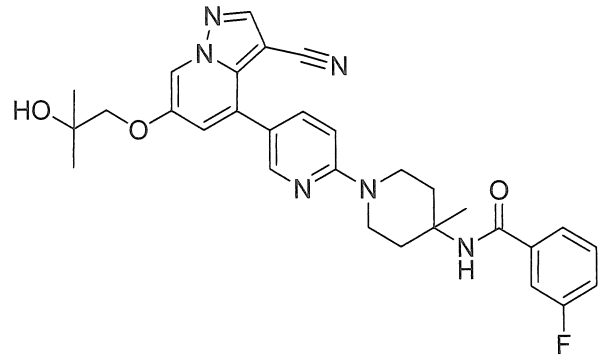
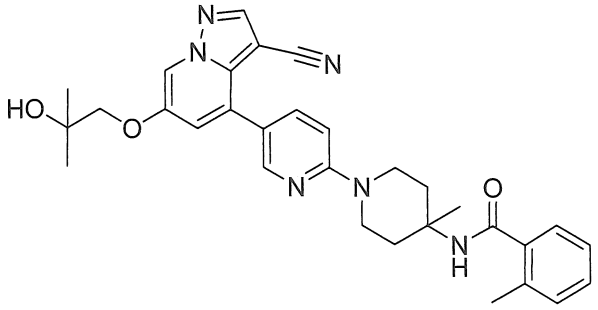
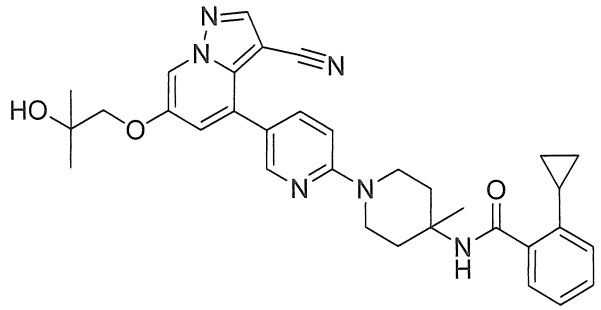
Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-

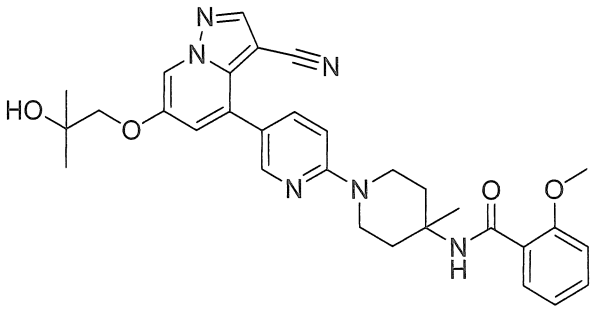
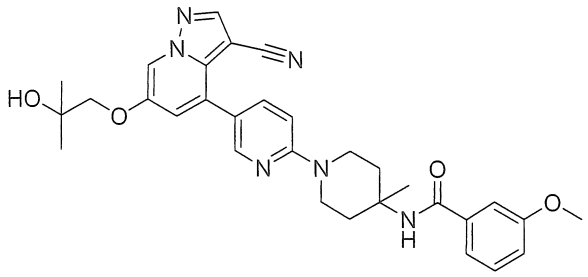
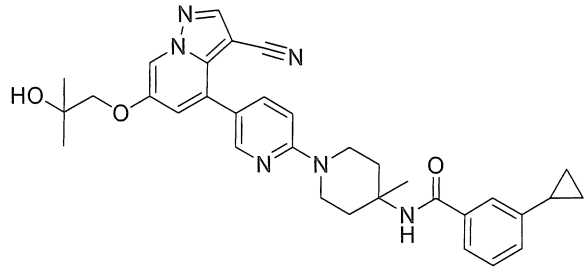
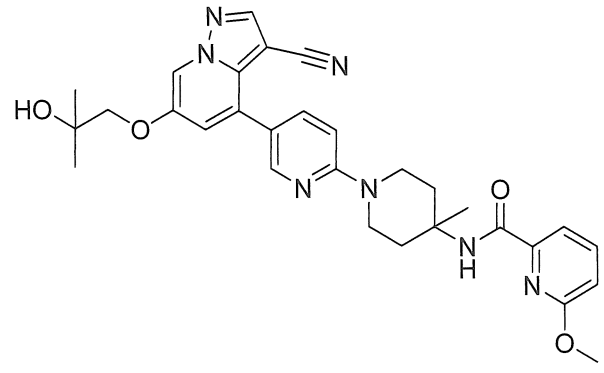
metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P46**; 15,8mg, 0,038mmol), HATU (15,7mg, 0,041mmol), và axit 5-flo-2-metylbenzoic (11,6mg, 0,075mmol) trong DCM (1,07ml) được xử lý bằng DIEA (33µl, 0,19mmol) và sau đó được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11,2mg, hiệu suất 53,6%). MS (apci) m/z = 557,3 (M+H),1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H). 7,14 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,00 (td, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,50 (s, br, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,39 (s, 6H)

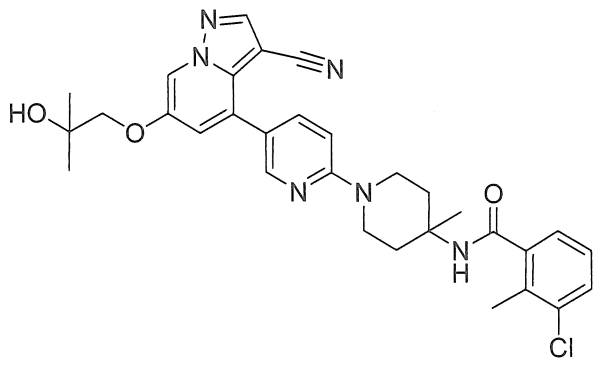
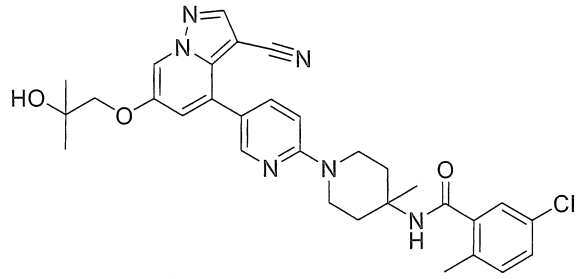
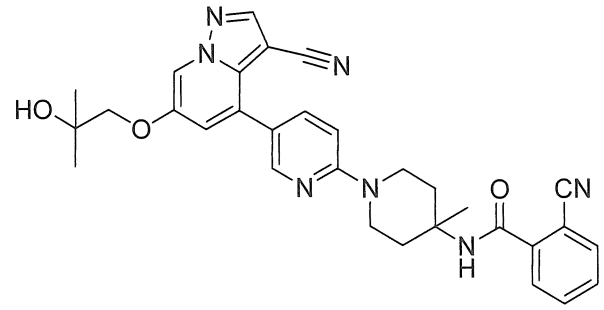
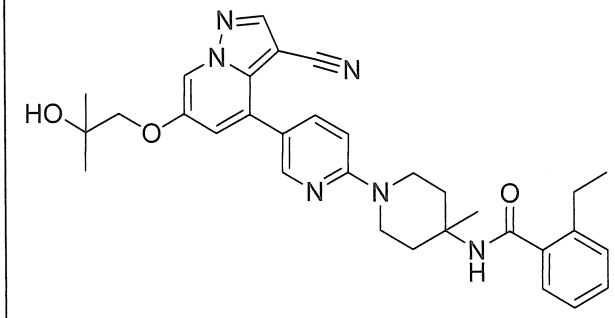
Các hợp chất trong Bảng S được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 62**, thay thế axit 5-flo-2-metylbenzoic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

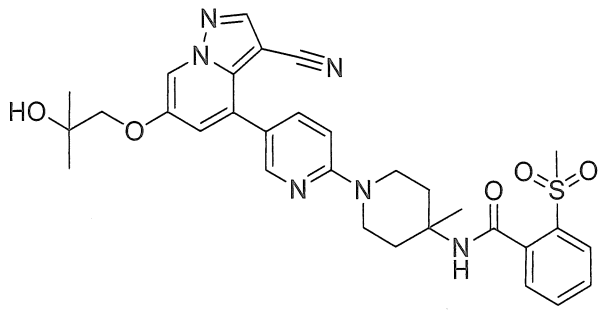
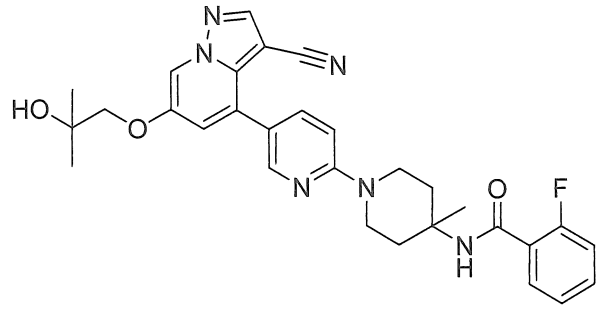
Bảng S

Ví dụ số	**Cấu trúc**	**Tên hóa học**	**LCMS m/z**
63		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)pyridazin-3-	**527,20 (M+H)**

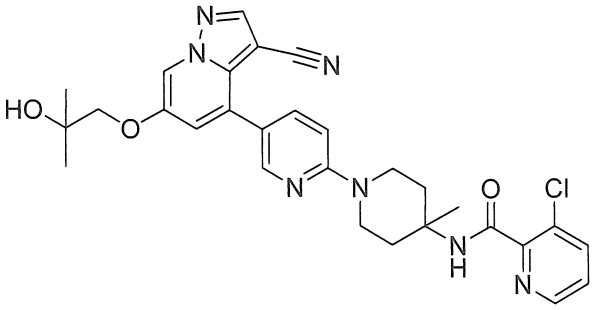
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
		carboxamit	
64		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3,5-diflobenzamit	**561,2 (M+H)**
65		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-flobenzamit	**543,2 (M+H)**
66		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-metylbenzamit	**539,3 (M+H)**
67		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-xyclopropylbenzamit	**565,3 (M+H)**

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
68		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-metoxybenzamit	**555,3 (M+H)**
69		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-metoxybenzamit	**555,3 (M+H)**
70		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-xyclopropylbenzamit	**565,3 (M+H)**
71		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metoxypicolinamit	**556,3 (M+H)**

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
72		3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-metylbenzamit	**573,3 (M+H)**
73		5-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-metylbenzamit	**573,3 (M+H)**
74		2-xyano-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit	**550,3 (M+H)**
75		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-etylbenzamit	**553,3 (M+H)**

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
76		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-(metylsulfonyl)benzamit	**603,3 (M+H)**
77		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-flobenzamit	**543,3 (M+H)**

Ví dụ 78

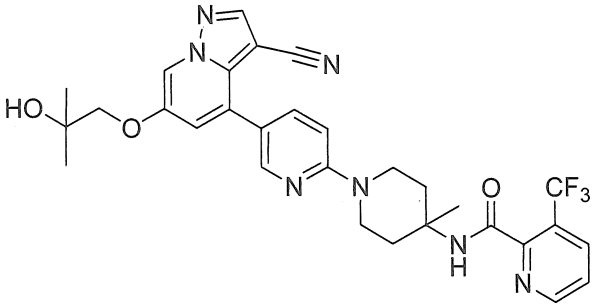


3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P46**; 50mg, 0,12mmol), HATU (50mg, 0,13mmol), và axit 3-clopicolinic (37mg, 0,24mmol) trong DMSO (1,2ml, 0,1M) được xử lý bằng DIEA (100µl, 0,59mmol) và sau đó được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù

trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (45mg, hiệu suất 68%). MS (apci) m/z = 560,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,88 (s, br, 1H), 7,81 (dd, 1H). 7,68 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,38 (s, 6H).

Ví dụ 79

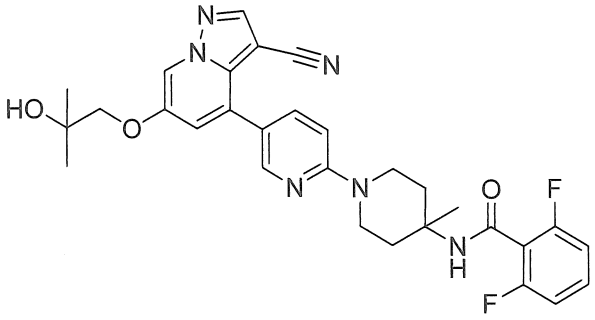


N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-(triflometyl)picolinamit

Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P46**; 50mg, 0,12mmol), HATU (50mg, 0,13mmol), và axit 3-(triflometyl)picolinic (45,4mg, 0,24mmol) trong DMSO (1,19ml, 0,1M) được xử lý bằng DIEA (104µl, 0,60mmol) và sau đó được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (46,5mg, hiệu suất 66%). MS (apci) m/z = 594,3 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 8,8,71 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H). 7,56 (dd, 1H), 7,52 (s, br, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).

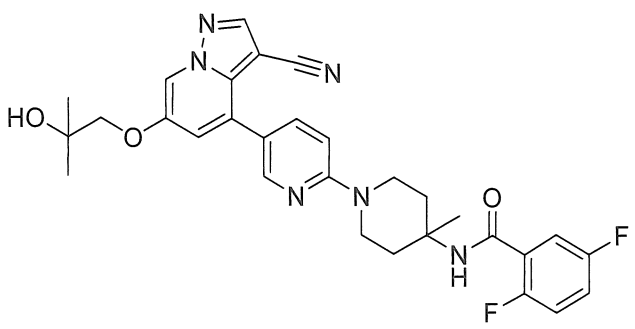
Ví dụ 80



N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2,6-diflobenzamit

Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P46**; 50mg, 0,12mmol), HATU (50mg, 0,13mmol), và axit 2,6-diflobenzoic (37,6mg, 0,24mmol) trong DMSO (1,19ml, 0,1M) được xử lý bằng DIEA (104µl, 0,60mmol) và sau đó được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (46,5mg, hiệu suất 66%). MS (apci) m/z = 561,2 (M+H).

Ví dụ 81

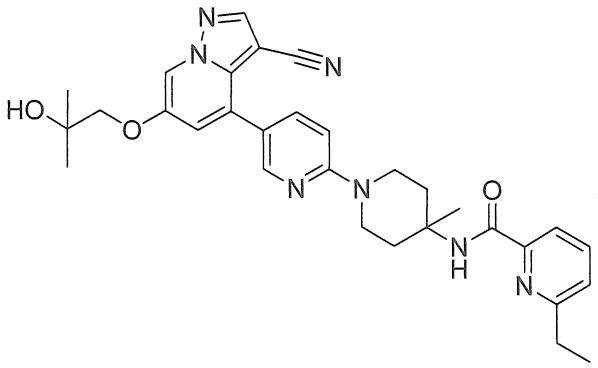
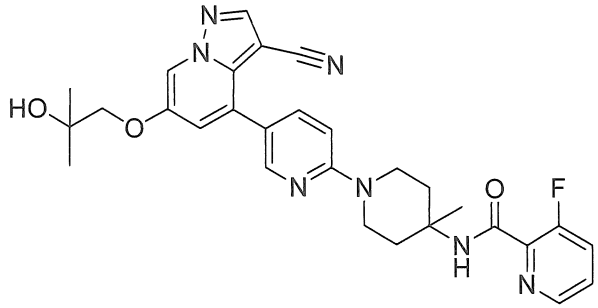
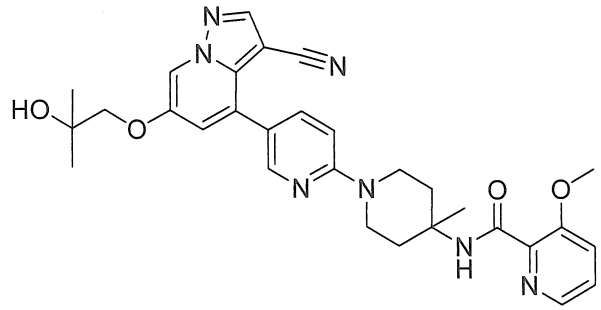
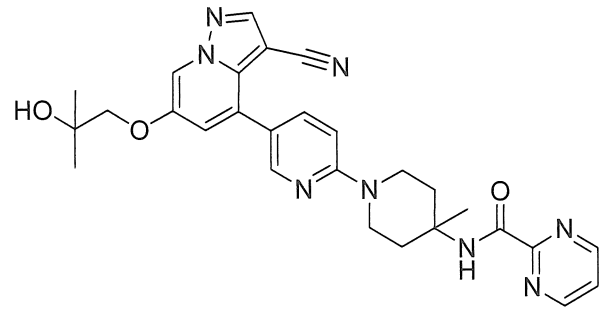


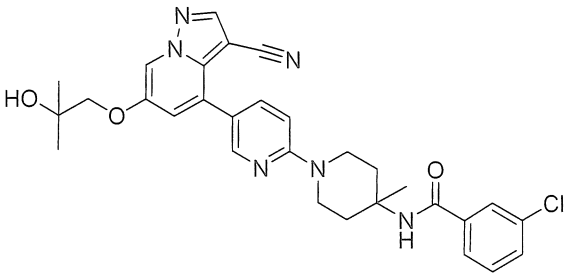
N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2,5-diflobenzamit

Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P46**; 67mg, 0,16mmol), HATU (67mg, 0,18mmol), và axit 2,5-diflobenzoic (50mg, 0,32mmol) trong DMSO (1,6ml, 0,1M) được xử lý bằng DIEA (0,14ml, 0,80mmol) và sau đó được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (57mg, hiệu suất 64%). MS (apci) m/z = 561,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,76 (m, 1H). 7,70 (dd, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,80 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).

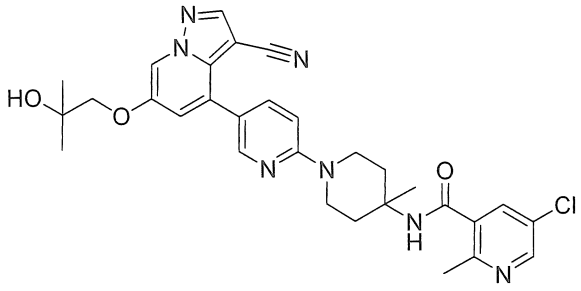
Các hợp chất trong Bảng T được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 81**, thay thế axit 2,5-diflobenzoic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng T

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
82		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-etylpicolinamit	554,3 (M+H)
83		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-flopicolinamit	**544,3 (M+H)**
84		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-metoxypicolinamit	**556,3 (M+H)**
85		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)pyrimidin-2-carboxamit	**527,2 (M+H)**

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
86		3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit	**559,2 (M+H)**

Ví dụ 87

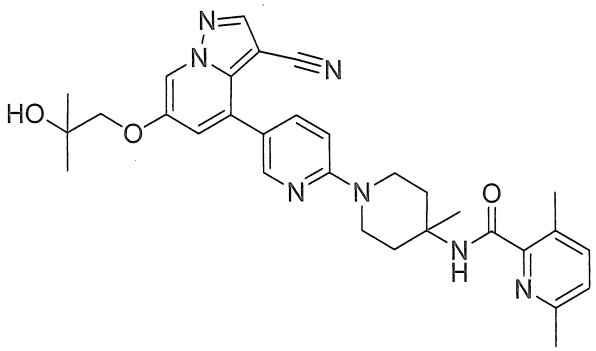


5-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-metylnicotinamit

Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P48**; 53mg, 0,107mmol), HATU (44,9mg, 0,118mmol), và axit 5-clo-2-metyl-3-pyridincarboxylic (36,9mg, 0,107mmol) trong DMSO (1,28ml, 0,1M) được xử lý bằng DIEA (0,09ml, 0,54mmol) và sau đó được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung dịch nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu

được hợp chất nêu ở đề mục này (26,1mg, hiệu suất 42%). MS (apci) m/z = 574,2 (M+H).

Ví dụ 88

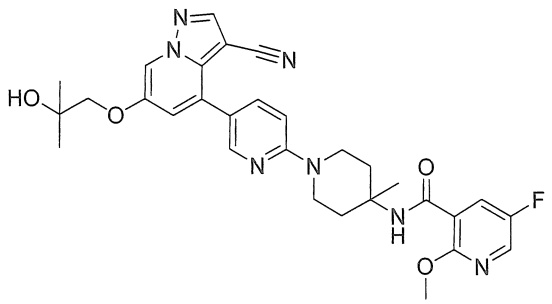
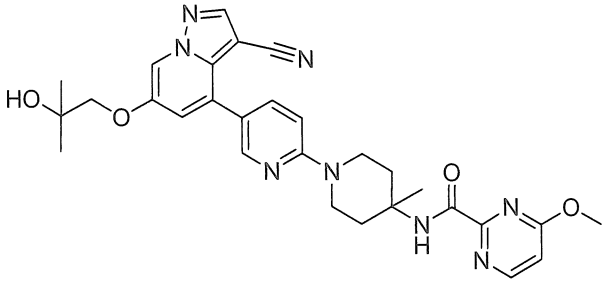
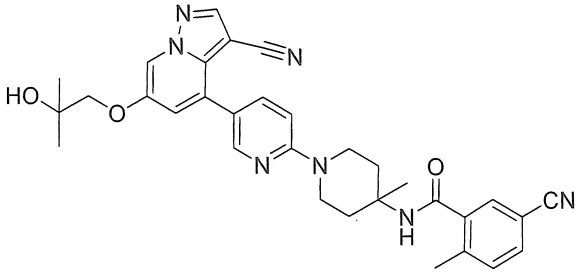
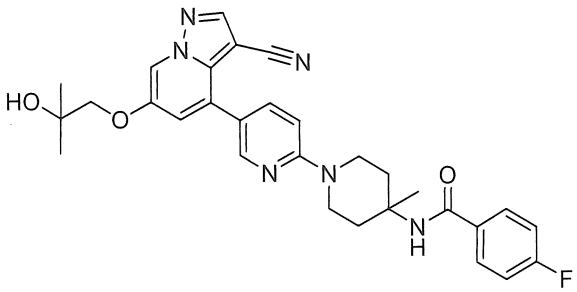


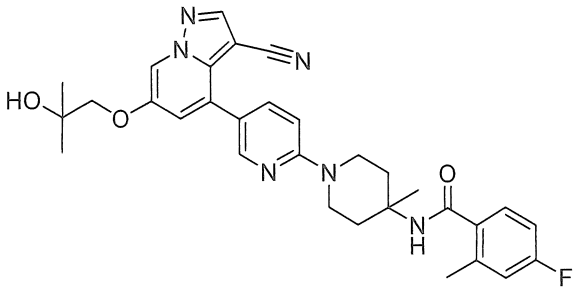
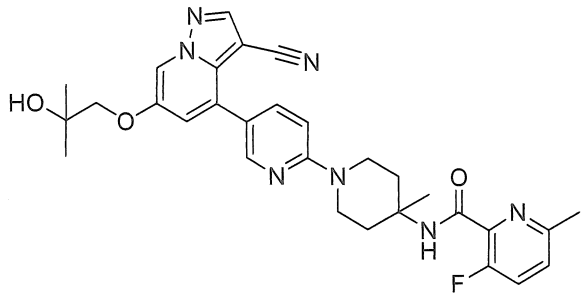
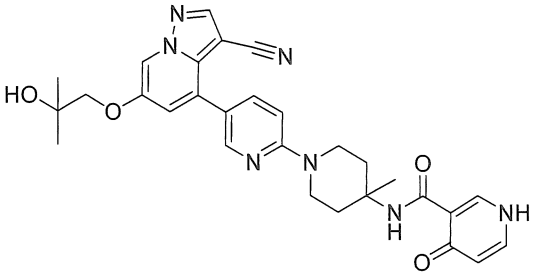
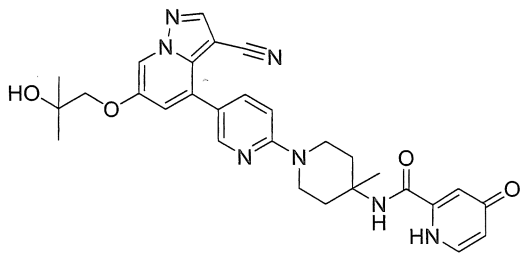
N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3,6-dimetylpicolinamit

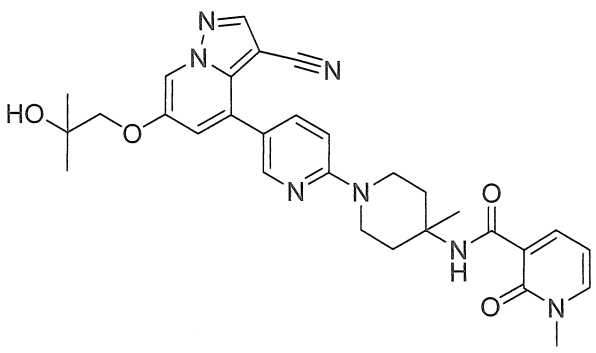
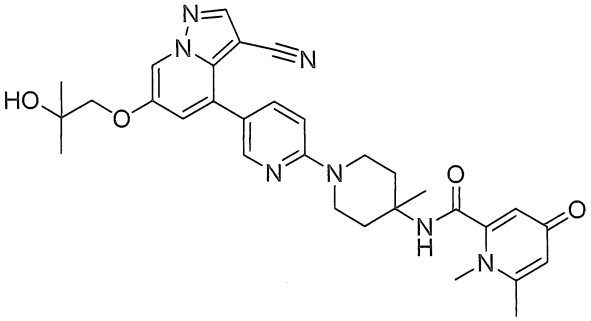
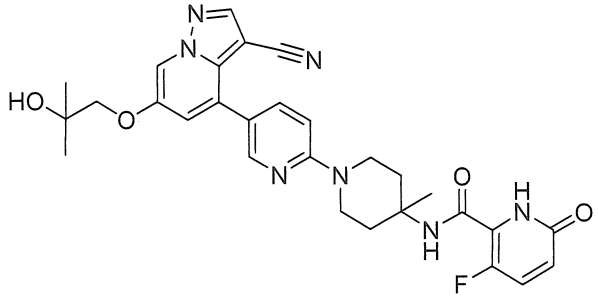
Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P48**; 63mg, 0,128mmol), HATU (67mg, 0,18mmol), và axit 3,6-dimetylpicolinic (38,6mg, 0,26mmol) trong DMSO (1,28ml, 0,1M) được xử lý bằng DIEA (0,11ml, 0,64mmol) và sau đó được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (57mg, hiệu suất 64%). MS (apci) m/z = 554,3 (M+H).

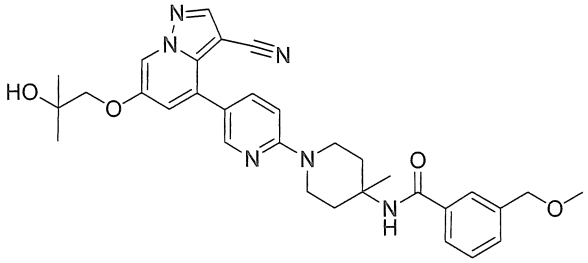
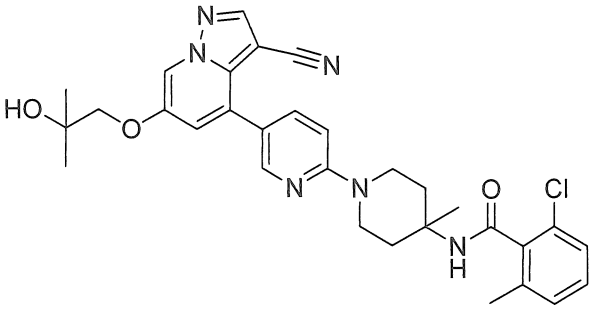
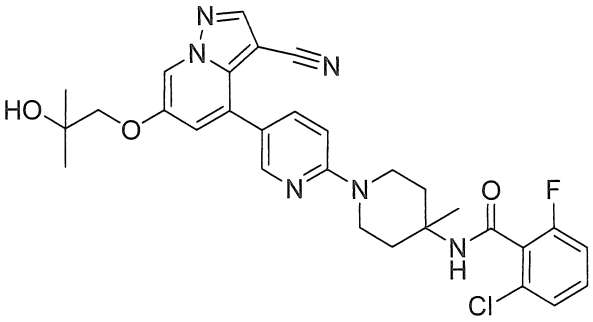
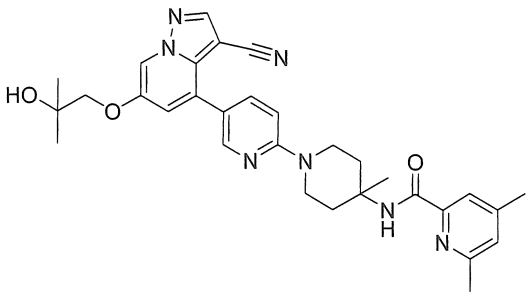
Các hợp chất trong Bảng U được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 88**, thay thế axit 3,6-dimetylpicolinic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

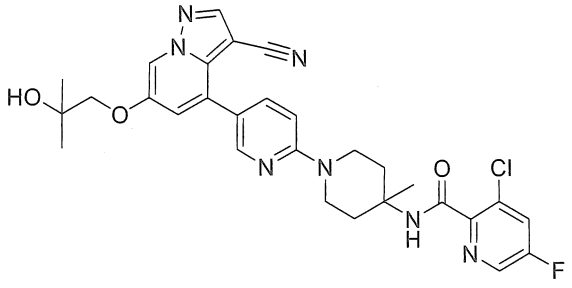
Bảng U

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
89		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metoxynicotinamit	**574,3 (M+H)**
90		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-4-metoxypyrimidin-2-carboxamit	**557,3 (M+H)**
91		5-xyano-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-metylbenzamit	**564,3 (M+H)**
92		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-4-flobenzamit	**543,2 (M+H)**

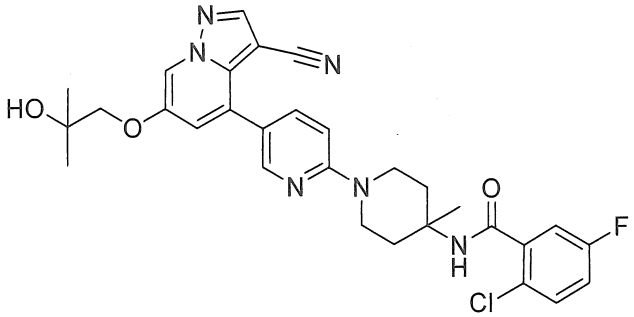
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
93		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-4-flo-2-metylbenzamit	**557,3 (M+H)**
94		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-flo-6-metylpicolinamit	**558,3 (M+H)**
95		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit	**542,3 (M+H)**
96		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxamit	**542,3 (M+H)**

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
97		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carboxamit	**556,2 (M+H)**
98		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-1,6-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxamit	**570,3 (M+H)**
99		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-flo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carboxamit	**560,3 (M+H)**

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
100		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-(metoxymetyl)benzamit	**569,3 (M+H)**
101		2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit	**573,2 (M+H)**
102		2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-flobenzamit	**577,2 (M+H)**
103		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-4,6-dimetylpicolinamit	**554,3 (M+H)**

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
104		3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flopicolinamit	578,2 (M+H)

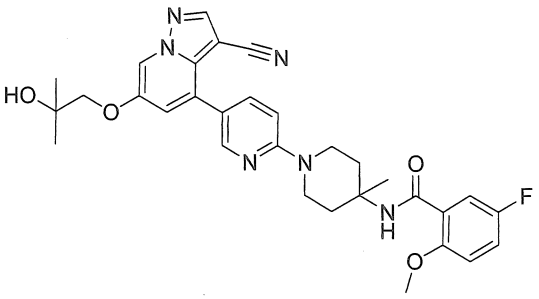
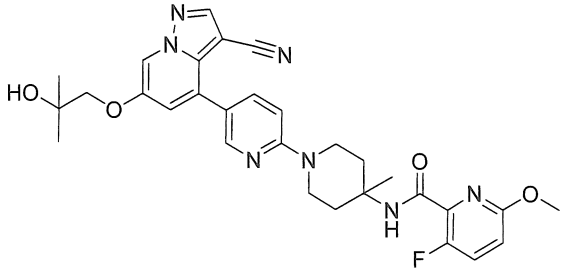
Ví dụ 105



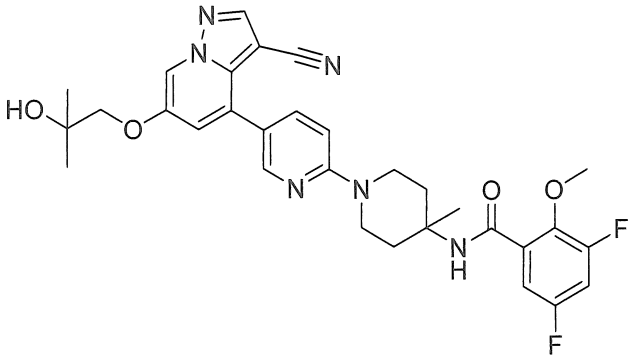
2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flobenzamit. Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P48**; 56mg, 0,11mmol), HATU (47,5mg, 0,125mmol), và axit 2-clo-5-flobenzoic (39,6mg, 0,23mmol) trong DMSO (1,13ml, 0,1M) được xử lý bằng DIEA (0,06ml, 0,125mmol) và sau đó được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (34,3mg, hiệu suất 52%). MS (apci) m/z = 577,2 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng V được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 105**, thay thế axit 2-clo-5-flobenzoic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng V

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
106		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metoxybenzamit	**573,3 (M+H)**
107		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-flo-6-metoxypicolinamit	**574,2 (M+H)**

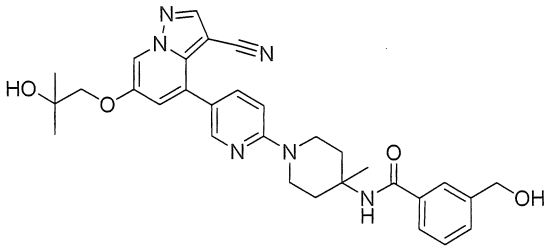
Ví dụ 108



N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3,5-diflo-2-metoxybenzamit

Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P48**; 52mg, 0,105mmol), HATU (44,1mg, 0,116mmol), axit 3,5-diflo-2-metoxybenzoic (19,8mg, 0,105mmol) trong DMSO (1,05ml, 0,1M) được xử lý bằng DIEA (0,09ml, 0,527mmol) và sau đó được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (41,6mg, hiệu suất 66,8%). MS (apci) m/z = 591,3 (M+H).

Ví dụ 109

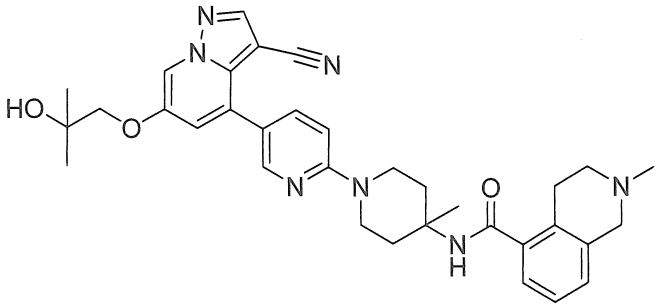


N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-(hydroxymetyl)benzamit

Được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 108**, thay thế axit 3,5-diflo-2-metoxybenzoic bằng

axit carboxylic thích hợp. Phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do). MS (apci) m/z = 555,3 (M+H).

Ví dụ 110



N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-carboxamit

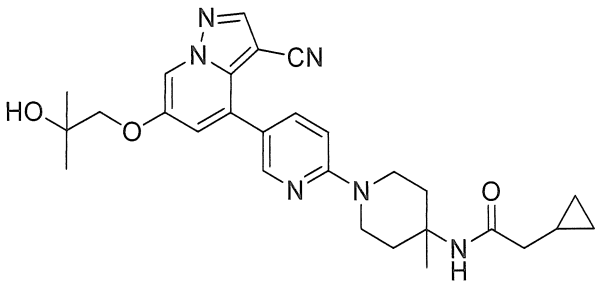
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 5-((1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat. Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P48**; 50mg, 0,10mmol), HATU (42mg, 0,11mmol), axit 2-(tert-butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-carboxylic (56mg, 0,20mmol) trong DMSO (1,0ml, 0,1M) được xử lý bằng DIEA (0,09ml, 0,51mmol) và sau đó được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0,5-9% trong DCM bằng NH_4OH 0,05-0,9% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (63mg, hiệu suất 91%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 680,4 (M+H)

Bước 2: Điều chế hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-carboxamit. Tert-butyl 5-((1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (62mg, 0,091mmol) trong DCM

(0,46ml) được xử lý bằng TFA (0,46ml, 0,68mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và tái tạo huyền phù trong 10ml DCM và được cho đi qua nhựa Pl-HCO_3 thành sản phẩm bazơ tự do. Nút được rửa bằng 10ml DCM. Dung dịch được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (53mg, hiệu suất 100%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 580,3 (M+H)

Bước 3: Điều chế hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-carboxamit. N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-carboxamit (53mg, 0,091mmol) trong DMA (0,9ml, 0,1M) được xử lý bằng natri triaxetoxyhydroborat (194mg, 0,914mmol), sau đó xử lý bằng formaldehyt (127µl, 0,457mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Tiến hành chiết trong nước bổ sung bằng cách sử dụng 20ml DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1, các chất hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung dịch nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (41,6mg, hiệu suất 66,8%). MS (apci) m/z = 594,3 (M+H).

Ví dụ 111



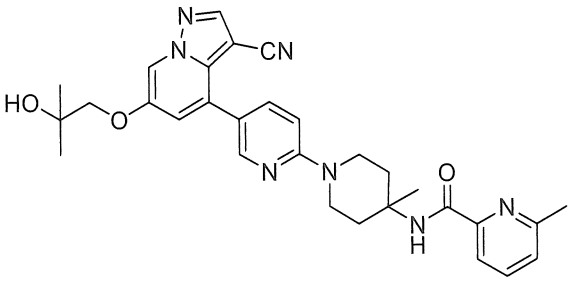
N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-

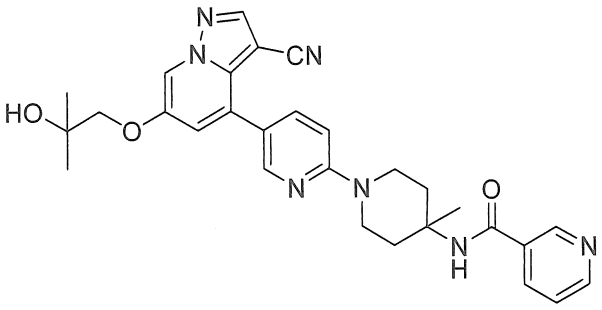
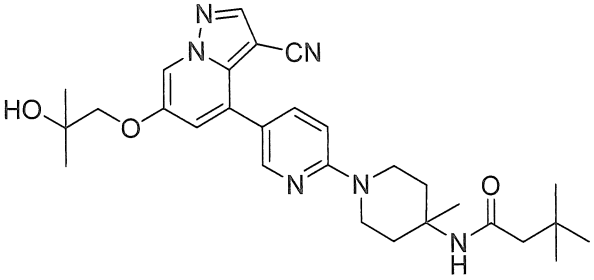
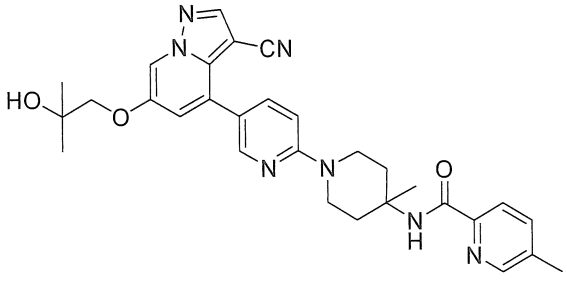
yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-xyclopropylaxetamit

Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P46;** 21mg, 0,05mmol), HATU (23mg, 0,06mmol), axit xyclopropylaxetic (5mg, 0,05mmol) trong DCM (100µl) được xử lý bằng DIEA (35µl, 0,2mmol) và sau đó được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 50-100% trong hexan, sau đó là MeOH 0-20% trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (17mg, hiệu suất 67,5%) MS (apci) m/z= 503,30 (M+H).

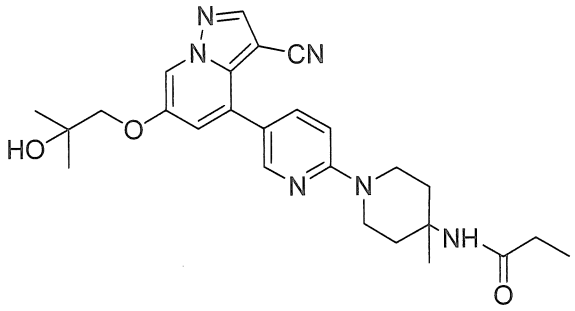
Các hợp chất trong Bảng W được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 111**, thay thế axit xyclopropylaxetic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng W

Ví dụ số	**Cấu trúc**	**Tên hóa học**	**LCMS m/z**
112		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylpicolinamit	540,30 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
113		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)nicotinamit	526,25 (M+H)
114		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3,3-dimetylbutanamit	519,30 (M+H)
115		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-metylpicolinamit	540,30 (M+H)

Ví dụ 116

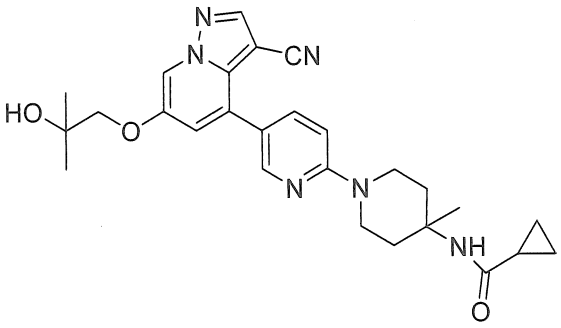
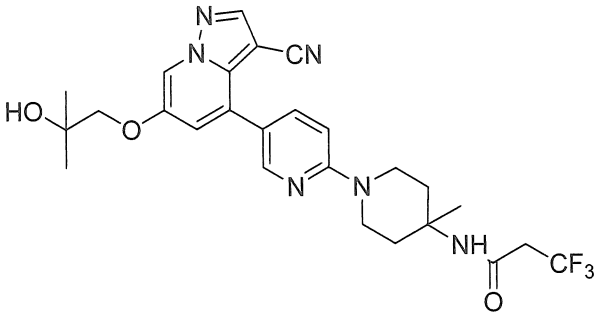


N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)propionamit

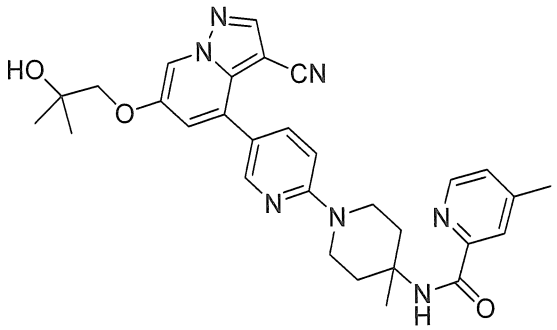
Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P46;** 21,3mg, 0,051mmol), HATU (21mg, 0,055mmol), axit propionic (3,4µl, 0,046mmol) trong DCM (92µl) được xử lý bằng DIEA (32µl, 0,18mmol) và sau đó được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 50-100% trong hexan, sau đó là MeOH 0-20% trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (17,5mg, hiệu suất 79,7%) MS (apci) m/z= 477,25 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng X được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 116**, thay thế axit propionic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng X

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
117		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)xyclopropancarboxamit	489,30 (M+H)
118		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3,3,3-triflopropanamit	531,20 (M+H)

Ví dụ 119



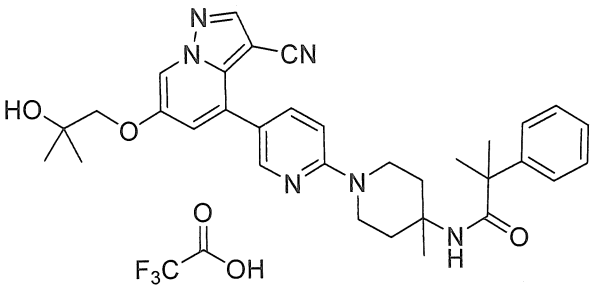
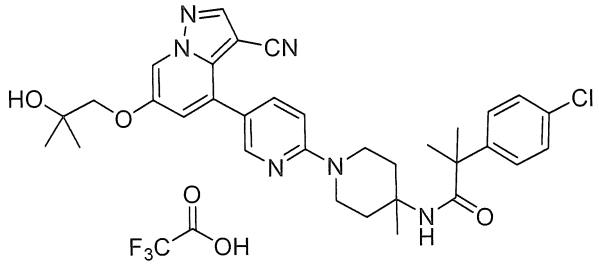
N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-4-metylpicolinamit 2,2,2-trifloaxetat

Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P46;** 20mg, 0,048mmol), HATU (54mg, 0,14mmol), axit 4-metylpicolinic (6,52mg, 0,048mmol) trong DCM (238µl) được xử lý bằng DIEA (33µl, 0,19mmol) và sau đó được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được lọc để loại bỏ các chất rắn,

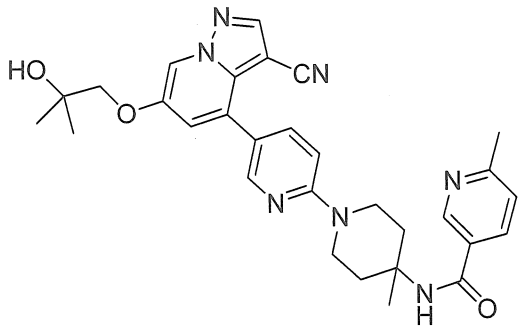
sau đó phần nước lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA (14,2mg, hiệu suất 55,3%). MS (apci) m/z = 540,3 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng Y được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 119**, thay thế axit 4-metylpicolinic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp.

Bảng Y

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
120		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-metyl-2-phenylpropanamit 2,2,2-trifloaxetat	567,3 (M+H)
121		2-(4-clophenyl)-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-metylpropanamit 2,2,2-trifloaxetat	601,3 (M+H)

Ví dụ 122

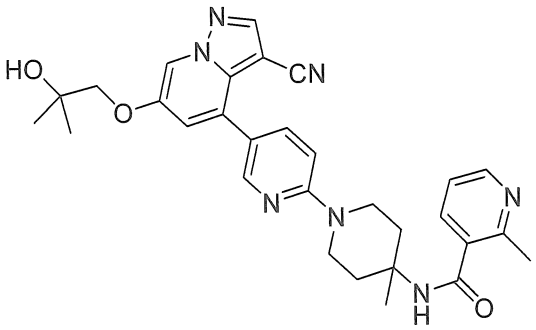
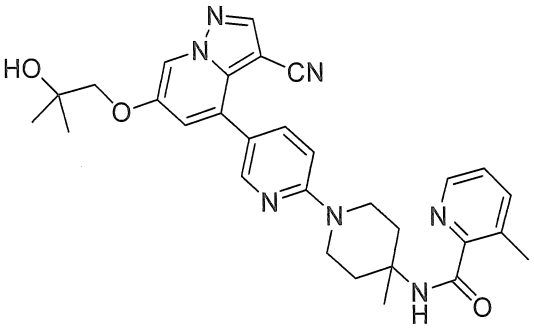
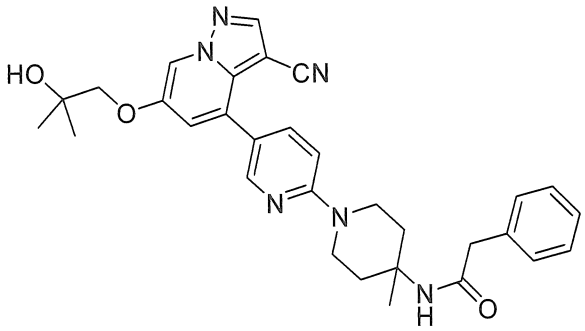
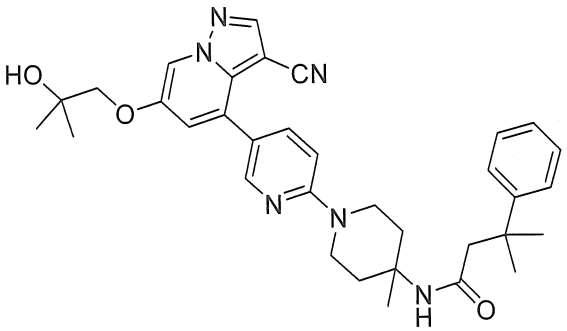


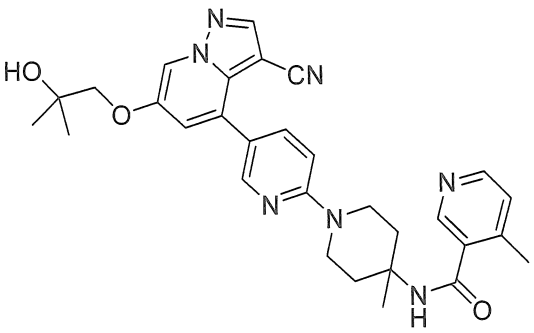
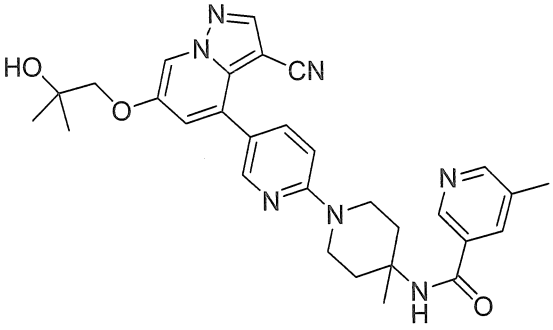
N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylnicotinamit

Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P46;** 20mg, 0,048mmol), HATU (54mg, 0,14mmol), axit 6-metylnicotinic (6,52mg, 0,048mmol) trong DCM (238µl) được xử lý bằng DIEA (33µl, 0,19mmol) và sau đó được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-10% trong $CHCl_3$ với NH_4OH 0,1-1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (10mg, hiệu suất 39%) MS (apci) m/z= 540,3 (M+H).

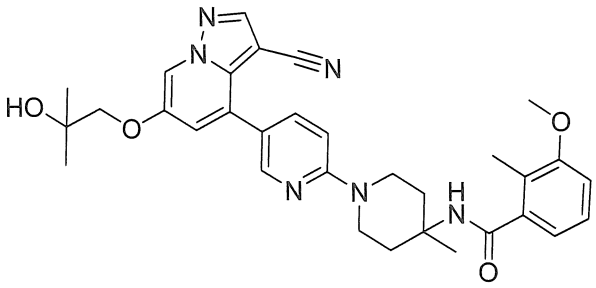
Các hợp chất trong Bảng Z được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 122**, thay thế axit 6-metylnicotinic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng Z

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
123		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-metylnicotinamit	540,3 (M+H)
124		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-metylpicolinamit	540,3 (M+H)
125		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-phenylaxetamit	539,3 (M+H)
126		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-metyl-3-phenylbutanamit	581,3 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
127		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-4-metylnicotinamit	540,3 (M+H)
128		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-metylnicotinamit	540,3 (M+H)

Ví dụ 129



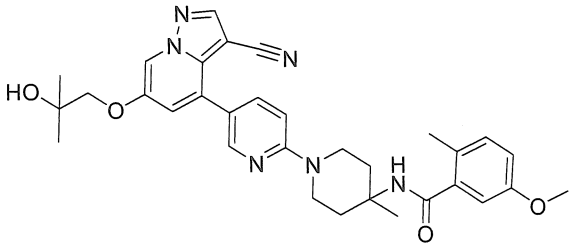
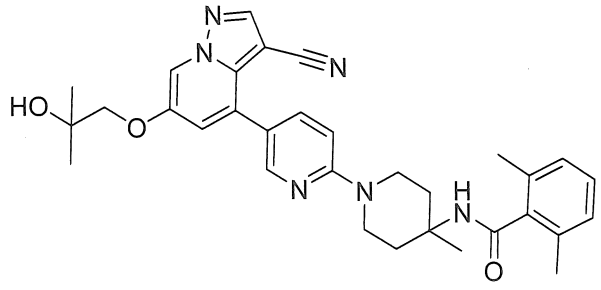
N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-metoxy-2-metylbenzamit

Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P46;** 50mg, 0,12mmol), HATU (54mg, 0,14mmol), axit 3-metoxy-2-metylbenzoic (24mg, 0,14mmol) trong DMSO (793µl) được xử lý bằng DIEA (25µl, 0,14mmol) và sau đó được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Dung dịch này được tinh chế

trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (25mg, hiệu suất 37%). MS (apci) m/z = 569,3 (M+H).

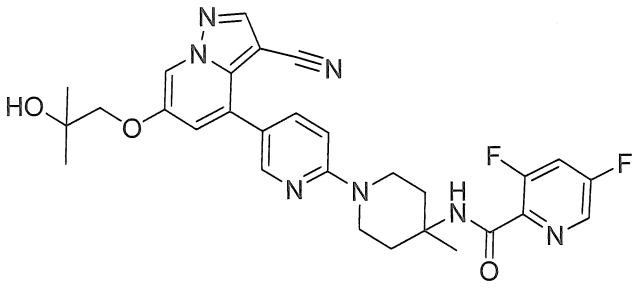
Các hợp chất trong Bảng AA được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 129**, thay thế axit 3-metoxy-2-metylbenzoic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng AA

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
130		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-metoxy-2-metylbenzamit	569,3 (M+H)
131		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-	553,3 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
		2,6-dimetylbenzamit	

Ví dụ 132



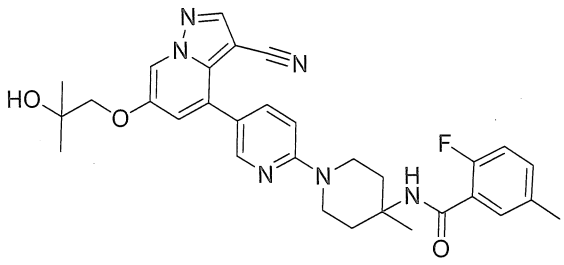
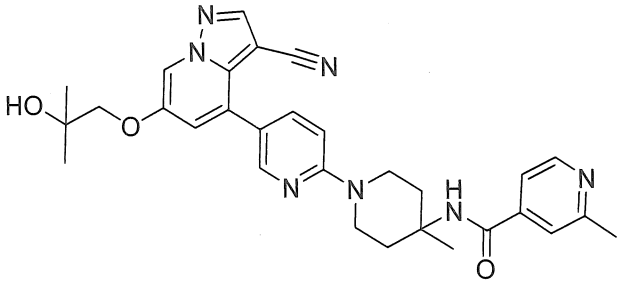
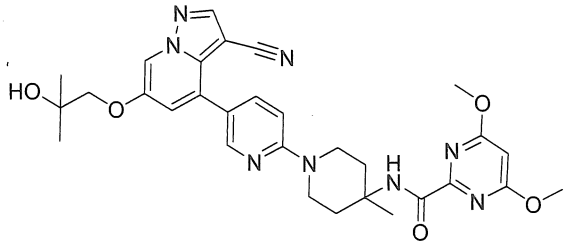
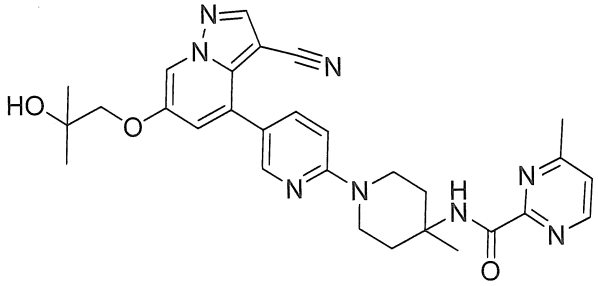
N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3,5-diflopicolinamit

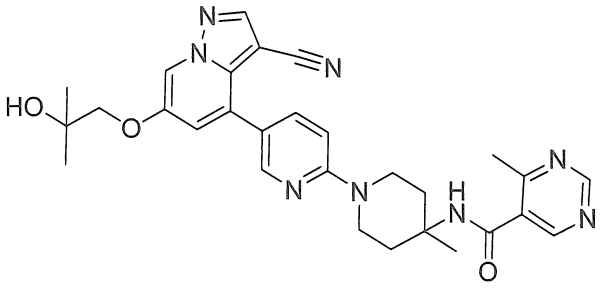
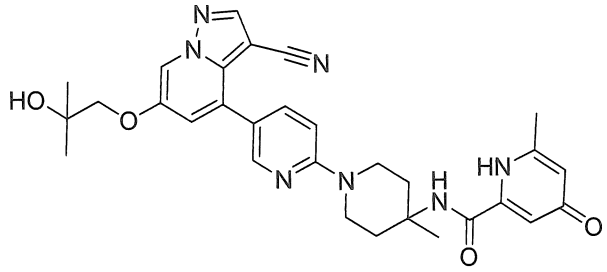
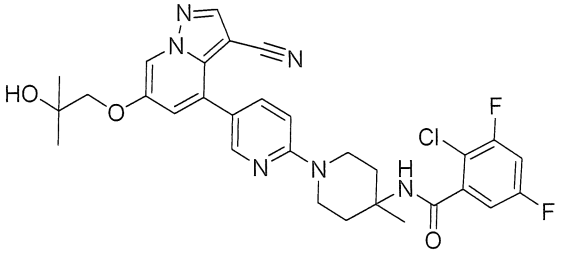
Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P48;** 50mg, 0,10mmol), HATU (59mg, 0,16mmol), axit 3,5-diflopicolinic (25mg, 0,16mmol) trong DMSO (793µl) được xử lý bằng DIEA (73µl, 0,42mmol) và sau đó được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (29,7mg, hiệu suất 44,5%). MS (apci) m/z = 562,2 (M+H).

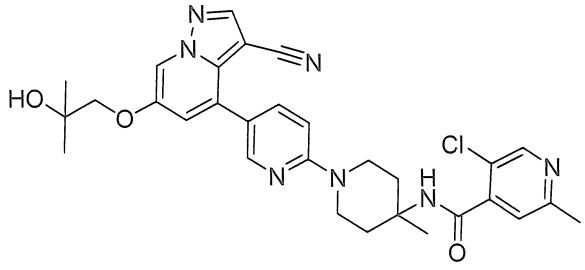
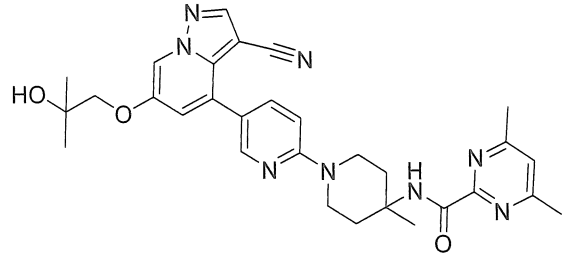
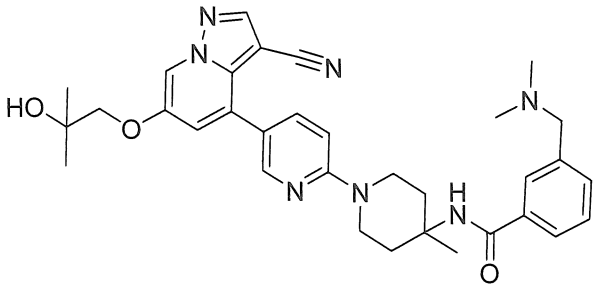
Các hợp chất trong Bảng BB được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 132**, thay thế axit 3,5-diflopicolinic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự

do).

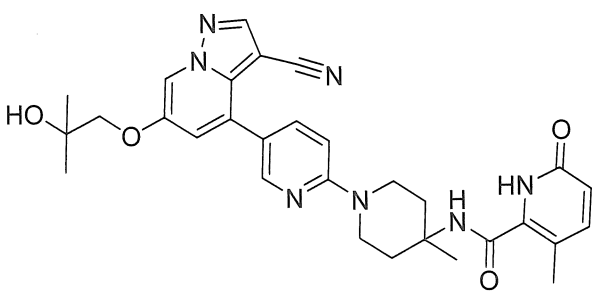
Bảng BB

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
133		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-flo-5-metylbenzamit	557,3 (M+H)
134		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-metylisonicotinamit	540,3 (M+H)
135		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-4,6-dimetoxypyrimidin-2-carboxamit	587,3 (M+H)
136		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-	541,3 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
		metylpiperidin-4-yl)-4-metylpyrimidin-2-carboxamit	
137		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxamit	541,3 (M+H)
138		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-carboxamit	556,3 (M+H)
139		2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3,5-diflobenzamit	595,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
140		5-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-metylisonicotinamit	561,3 (M+H)
141		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-2-carboxamit	555,3 (M+H)
142		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-((dimetylamino)metyl)benzamit	582,3 (M+H)

Ví dụ 143

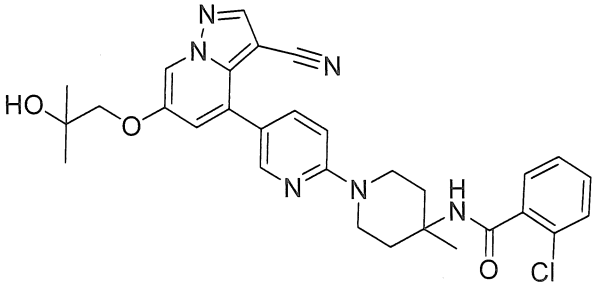


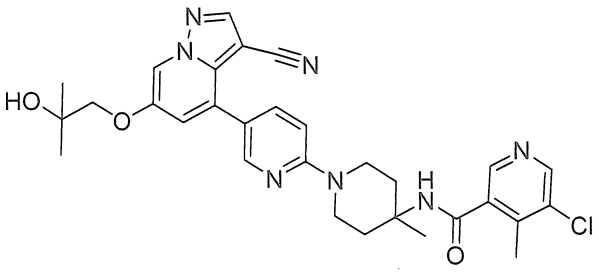
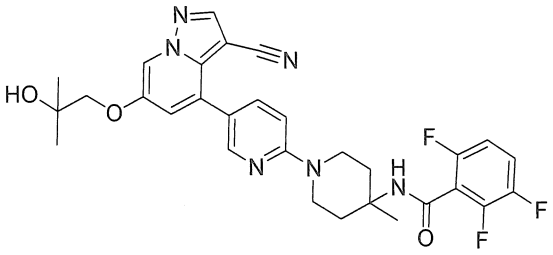
N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carboxamit

Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P48;** 50mg, 0,10mmol), HATU (90mg, 0,238mmol), axit 6-hydroxy-3-metylpicolinic (36mg, 0,238mmol) trong DMSO (793µl) được xử lý bằng DIEA (93µl, 0,535mmol) và sau đó được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10mg, hiệu suất 15,1%). MS (apci) m/z = 556,3 (M+H).

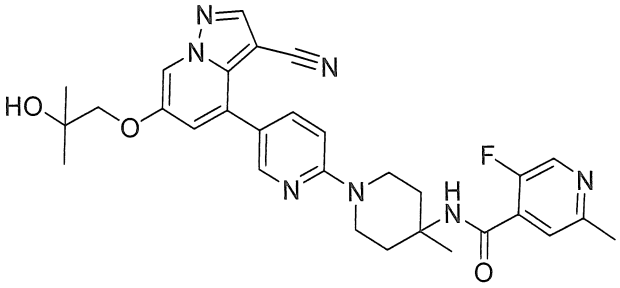
Các hợp chất trong Bảng CC được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 143**, thay thế axit 6-hydroxy-3-metylpicolinic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng CC

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
144		2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-	559,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
		yl)benzamit	
145		5-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-4-metylnicotinamit	574,3 (M+H)
146		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2,3,6-triflobenzamit	579,3 (M+H)

Ví dụ 147

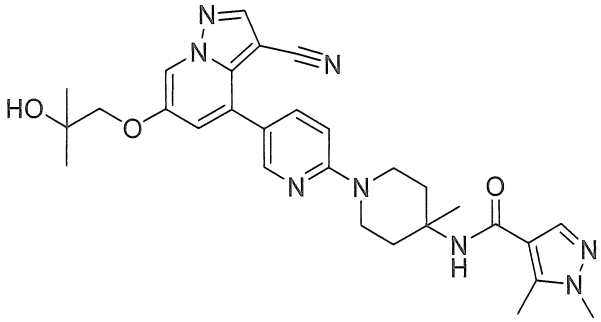


N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylisonicotinamit

Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P48;** 50mg, 0,10mmol), HATU (90mg, 0,238mmol), axit 5-flo-2-metylisonicotinic (18mg, 0,12mmol) trong DMSO (793µl) được xử lý bằng DIEA (93µl, 0,535mmol) và sau đó được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối,

sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-10% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (41,9mg, hiệu suất 63,2%) MS (apci) m/z= 558,3 (M+H).

Ví dụ 148

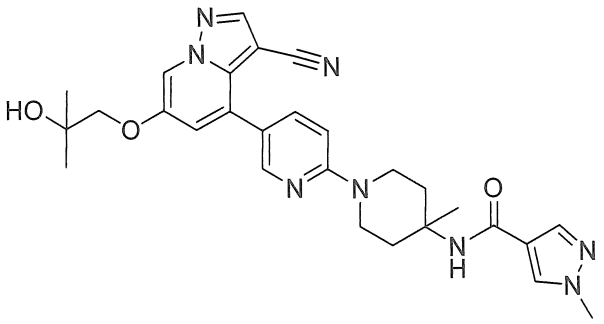
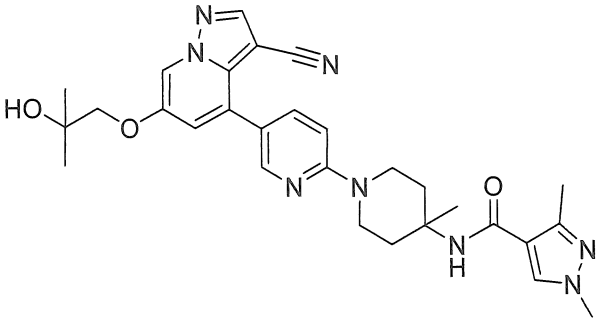


N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-carboxamit

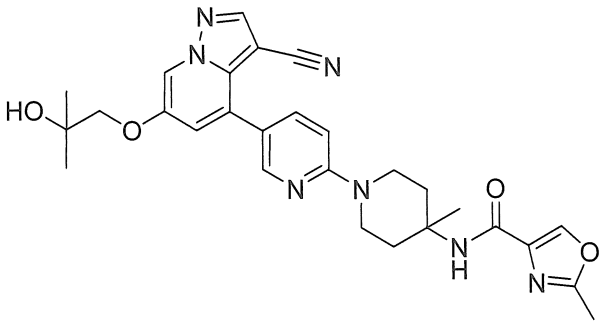
Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P46; 50mg, 0,12mmol), HATU (54mg, 0,14mmol), axit 1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (25mg, 0,18mmol) trong DCM (2,4ml) được xử lý bằng DIEA (104µl, 0,59mmol) và sau đó được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-10% trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (41,9mg, hiệu suất 63,2%) MS (apci) m/z= 543,20 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng DD được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 148**, thay thế axit 1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng DD

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
149		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxamit	528,6 (M+H)
150		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-carboxamit	543,2 (M+H)

Ví dụ 151



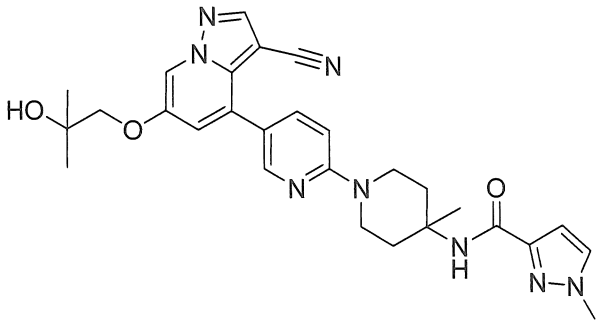
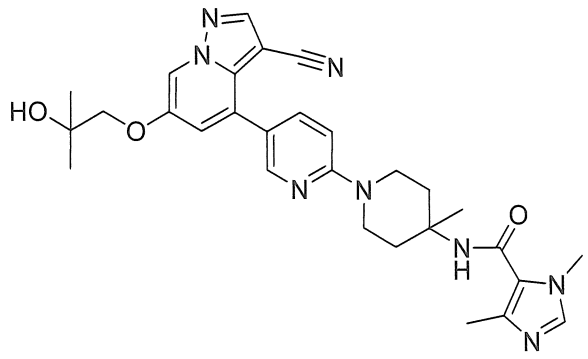
N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-metyloxazol-4-carboxamit

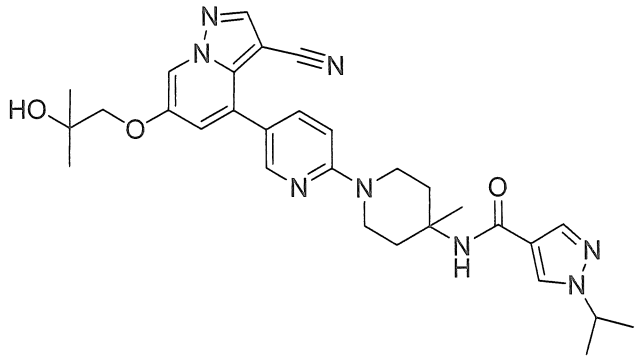
Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (Hợp chất trung gian P46; 50mg, 0,12mmol), HATU (54mg, 0,14mmol), axit 2-metyloxazol-4-carboxylic

(18mg, 0,14mmol) trong DCM (2,4ml) được xử lý bằng DIEA (104µl, 0,59mmol) và sau đó được khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (5ml) và rửa bằng NaOH 0,1M. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với MTBE để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (15mg, hiệu suất 23,8%) MS (apci) m/z= 543,20 (M+H).

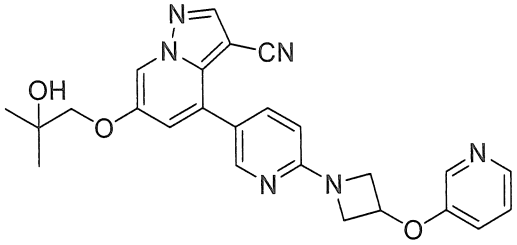
Các hợp chất trong Bảng EE được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 151**, thay thế axit 2-metyloxazol-4-carboxylic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng bằng cùng phương pháp xử lý, nghiền, tinh chế cơ bản.

Bảng EE

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
152		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxamit	528,2 (M+H)
153		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-1,4-dimetyl-1H-imidazol-5-carboxamit	543,20 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
154		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-carboxamit	557,20 (M+H)

Ví dụ 155



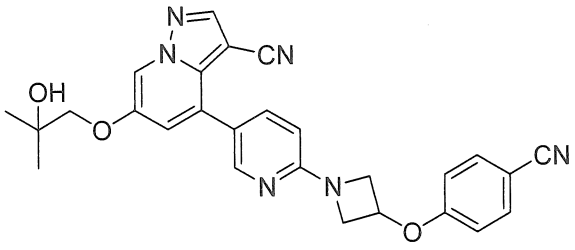
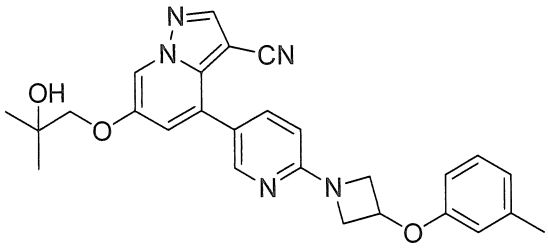
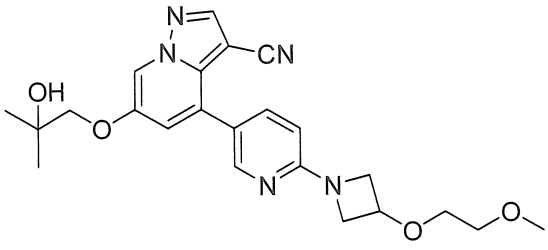
6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-(pyridin-3-yloxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

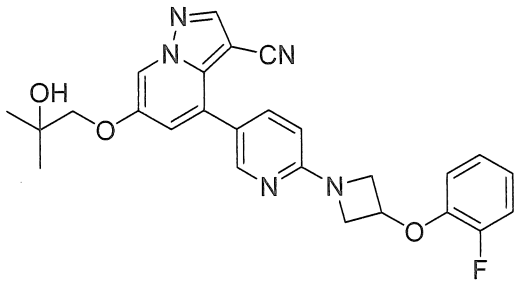
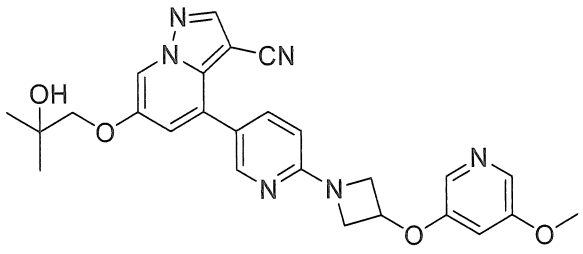
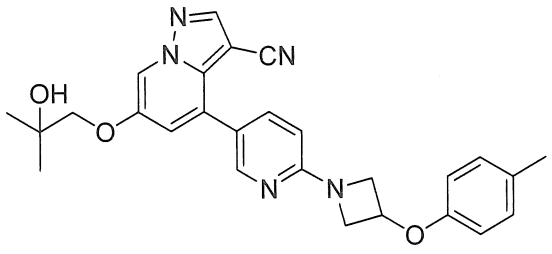
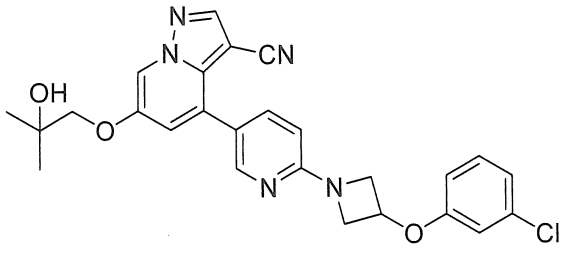
Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian P42; 30,7mg, 0,0941mmol), 3-(azetidin-3-yloxy)pyridin (28,3mg, 0,188mmol) và TEA (78,7µl, 0,564mmol) trong DMA (627µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và rửa bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được hòa tan trong DCM và rửa bằng Na_2CO_3(dung dịch nước) bão hòa. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (17mg, hiệu suất 39,6%). MS (apci) m/z = 457,2 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng FF được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương

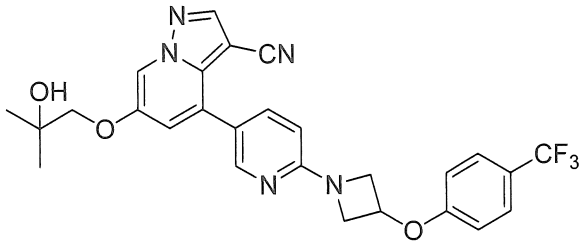
tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 155**, thay thế 3-(azetidin-3-yloxy)pyridin bằng ái nhân azetidin thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng FF

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
156		4-(6-(3-(4-xyanophenoxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	481,1 (M+H)
157		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-(m-tolyloxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	470,2 (M+H)
158		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-(2-metoxyetoxy) azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	438,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
159		4-(6-(3-(2-flophenoxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	474,1 (M+H)
160		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((5-metoxypyridin-3-yl)oxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	487,1 (M+H)
161		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-(p-tolyloxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	470,2 (M+H)
162		4-(6-(3-(3-clophenoxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	490,1 (M+H)

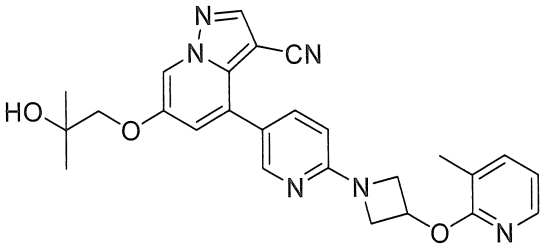
Ví dụ 163



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-(4-(triflometyl)phenoxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 36,4mg, 0,112mmol), 3-(4-(triflometyl)phenoxy)azetidin hydroclorua (70,7mg, 0,279mmol) và TEA (93,3µl, 0,669mmol) trong DMA (372µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và rửa bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được hòa tan trong DCM và được rửa bằng Na_2CO_3(dung dịch nước) bão hòa. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (15mg, hiệu suất 25,7%). MS (apci) m/z = 524,1 (M+H).

Ví dụ 164



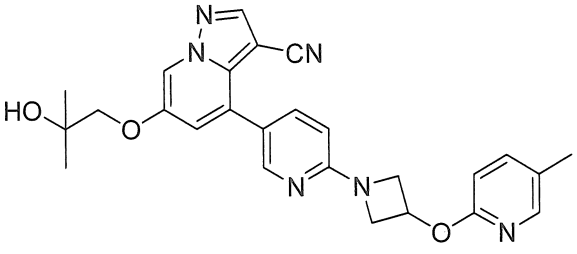
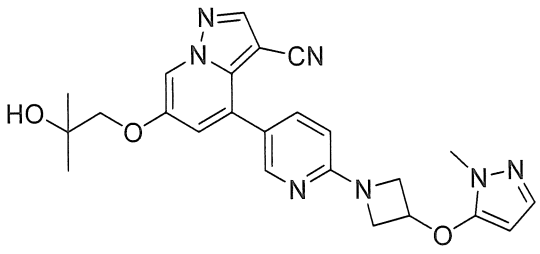
6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((3-metylpyridin-2-yl)oxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

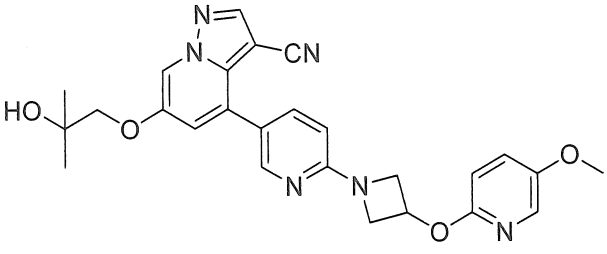
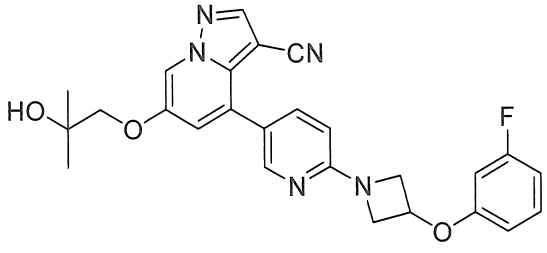
Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 35mg, 0,107mmol), 2-(azetidin-3-yloxy)-3-metylpyridin dihydroclorua (76,3mg, 0,322mmol) và TEA (117µl, 0,858mmol) trong DMA (358µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 105°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng $Na_2CO_{3(dung\ dịch}$

$_{nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,4mg, hiệu suất 18,6%). MS (apci) m/z = 471,10 (M+H).

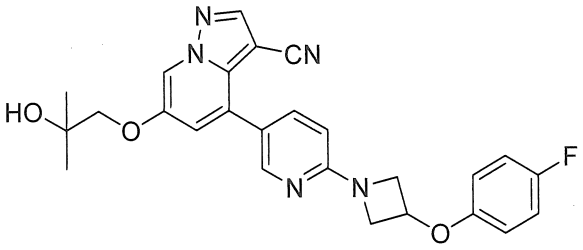
Các hợp chất trong Bảng GG được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 164**, thay thế 2-(azetidin-3-yloxy)-3-metylpyridin dihydroclorua bằng ái nhân azetidin thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng GG

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
165		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((5-metylpyridin-2-yl)oxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	471,20 (M+H)
166		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)azetidin-1-	460,20 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
		yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	
167		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((5-metoxypyridin-2-yl)oxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	487,20 (M+H)
168		4-(6-(3-(3-flophenoxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	474,20 (M+H)

Ví dụ 169

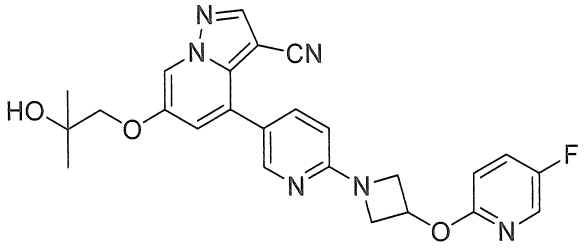


4-(6-(3-(4-flophenoxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 36,5mg, 0,112mmol), 3-(4-flophenoxy)azetidin hydroclorua (68,3mg, 0,336mmol) và TEA (91,8µl, 0,671mmol) trong DMA (358µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 105°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Sau đó,

các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (23,5mg, hiệu suất 44,4%). MS (apci) m/z = 474,20 (M+H).

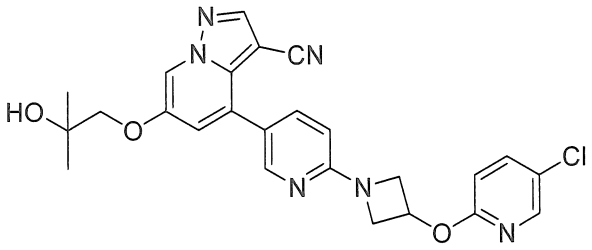
Ví dụ 170



4-(6-(3-((5-flopyridin-2-yl)oxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 35mg, 0,107mmol), 2-(azetidin-3-yloxy)-5-flopyridin dihydroclorua (51,7mg, 0,215mmol) và TEA (65,1µl, 0,644mmol) trong DMA (358µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 105°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8,3mg, hiệu suất 16,3%). MS (apci) m/z = 475,20 (M+H).

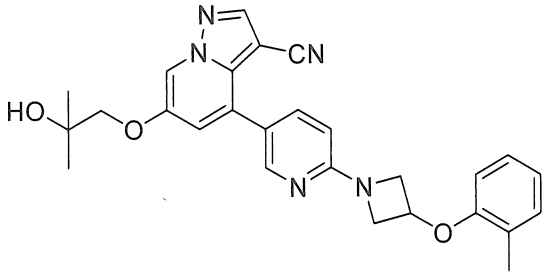
Ví dụ 171



4-(6-(3-((5-clopyridin-2-yl)oxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 35mg, 0,107mmol), 2-(azetidin-3-yloxy)-5-clopyridin dihydroclorua (94,7mg, 0,368mmol) và TEA (117µl, 0,858mmol) trong DMA (358µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 105°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (19,1mg, hiệu suất 36,3%). MS (apci) m/z = 491,10 (M+H).

Ví dụ 172

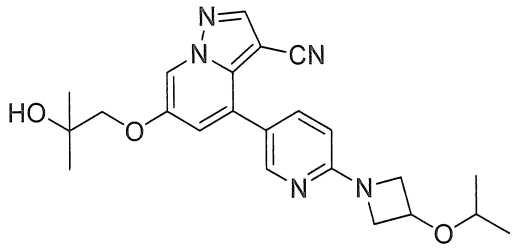


6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-(o-tolyloxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 35mg, 0,107mmol), 3-(2-metylphenoxy)azetidin (52,2mg, 0,322mmol) và TEA (44µl, 0,322mmol) trong DMA (358µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 105°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi

trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 40-90% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien). Các tạp chất còn lại và các phân đoạn chứa sản phẩm được cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (21,6mg, hiệu suất 42,9%). MS (apci) m/z = 470,20 (M+H).

Ví dụ 173



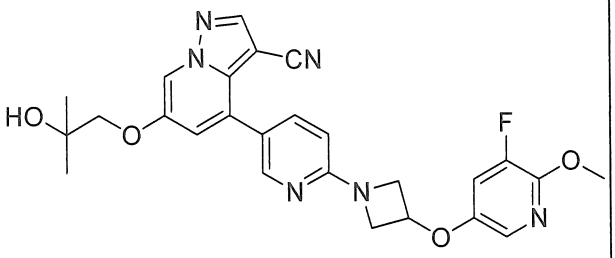
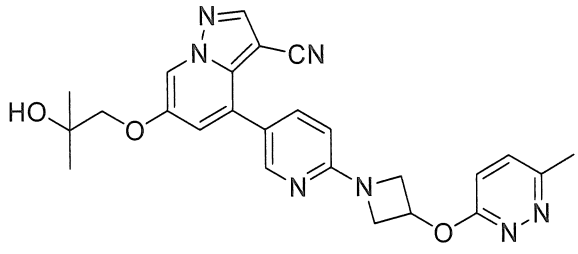
6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-isopropoxyazetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 35mg, 0,107mmol), 3-(1-metyletoxy)-azetidin hydroclorua (48,8mg, 0,322mmol) và TEA (73µl, 0,536mmol) trong DMA (358µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (16,8mg, hiệu suất 37,2%). MS

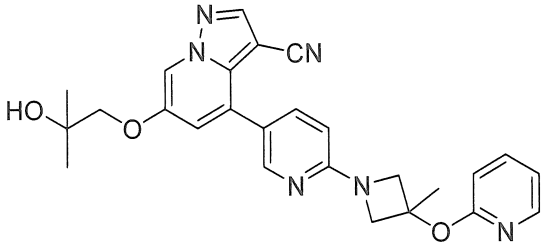
(apci) m/z = 422,20 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng HH được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 173**, thay thế 3-(1-metyletoxy)-azetidin hydroclorua bằng ái nhân azetidin thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng HH

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
174		4-(6-(3-((5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)oxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	505,20 (M+H)
175		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((6-metylpyridazin-3-yl)oxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	472,20 (M+H)

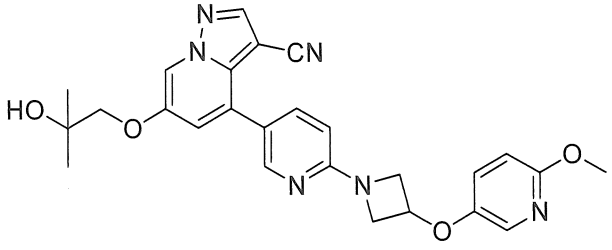
Ví dụ 176



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-metyl-3-(pyridin-2-yloxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 76,1mg, 0,233mmol), 2-((3-metylazetidin-3-yl)oxy)pyridin (95mg, 0,579mmol) và TEA (159µl, 1,17mmol) trong DMA (777µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 105°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung dịch nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (33mg, hiệu suất 30,1%). MS (apci) m/z = 471,20 (M+H).

Ví dụ 177

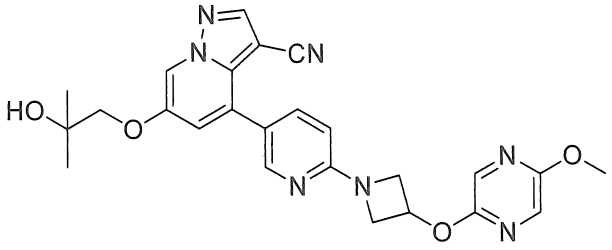


6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((6-metoxypyridin-3-yl)oxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 75,8mg, 0,232mmol), 5-(azetidin-3-yloxy)-2-metoxypyridin (93mg, 0,516mmol) và TEA (118µl, 1,16mmol) trong DMA (774µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi

trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (65,6mg, hiệu suất 58%). MS (apci) m/z = 487,15 (M+H).

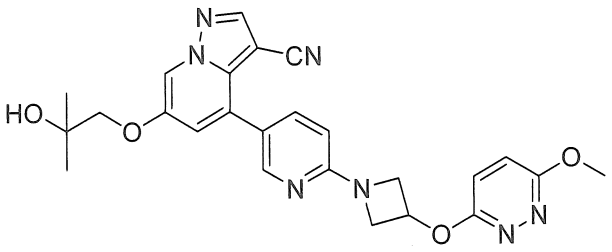
Ví dụ 178



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((5-metoxypyrazin-2-yl)oxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 32,2mg, 0,0987mmol), 2-(azetidin-3-yloxy)-5-metoxypyrazin (41,7mg, 0,230mmol) và TEA (67,5µl, 0,493mmol) trong DMA (329µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (14,8mg, hiệu suất 30,8%). MS (apci) m/z = 488,20 (M+H).

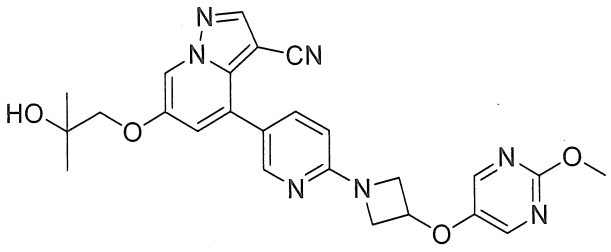
Ví dụ 179



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((6-metoxypyridazin-3-yl)oxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 32,2mg, 0,0987mmol), 3-(azetidin-3-yloxy)-6-metoxypyridazin (51mg, 0,281mmol) và TEA (67,5µl, 0,493mmol) trong DMA (329µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (28,6mg, hiệu suất 59,5%). MS (apci) m/z = 488,20 (M+H).

Ví dụ 180

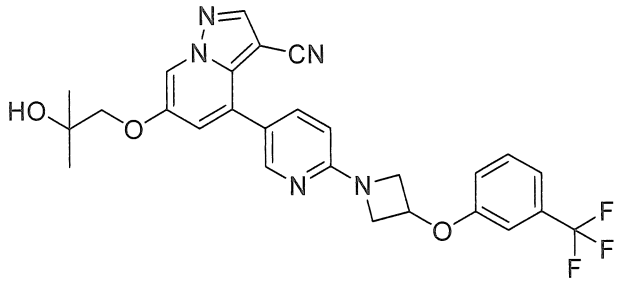


6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((2-metoxypyrimidin-5-yl)oxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 30,0mg, 0,0919mmol), 5-(azetidin-3-yloxy)-2-metoxypyrimidin (56mg, 0,309mmol) và TEA (101µl, 0,735mmol) trong DMA (306µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi

trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (14,9mg, hiệu suất 33,2%). MS (apci) m/z = 488,20 (M+H).

Ví dụ 181



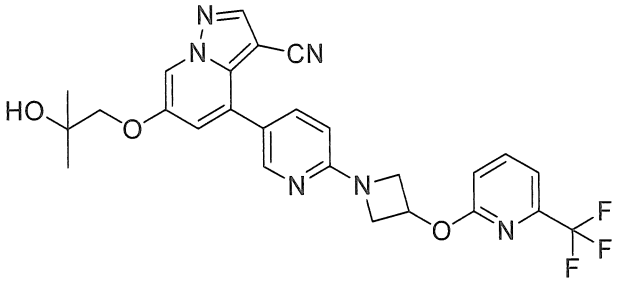
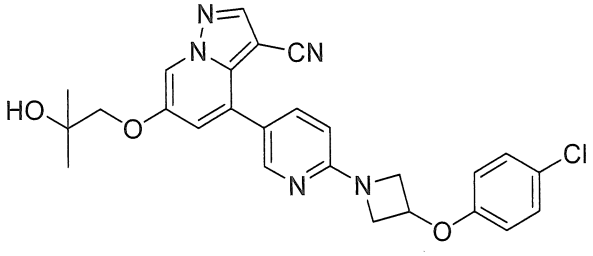
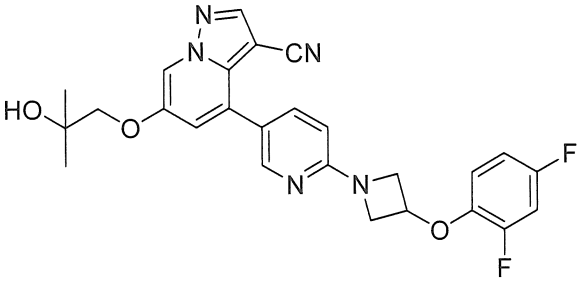
6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-(3-(triflometyl)phenoxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

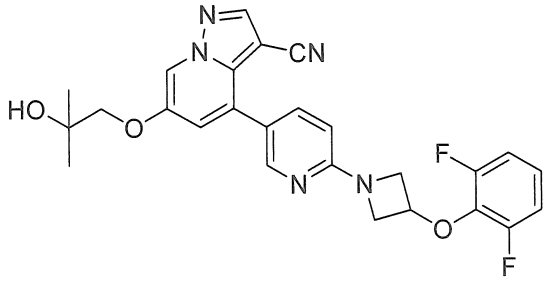
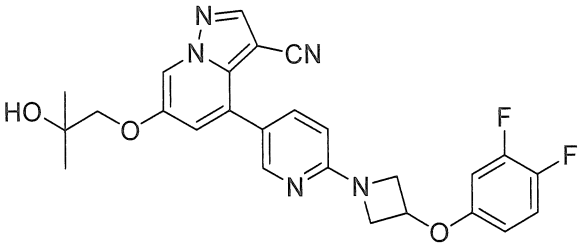
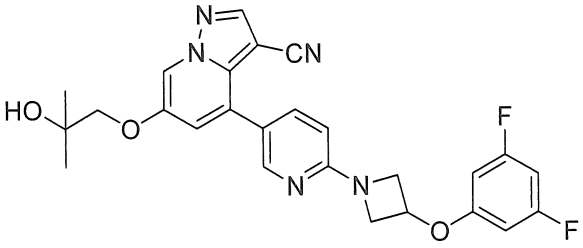
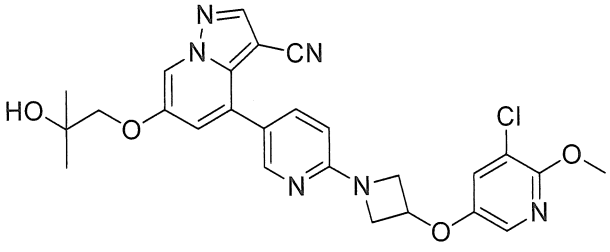
Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 31,9mg, 0,0978mmol), 3-[3-(triflometyl)phenoxy]azetidin hydroclorua (74,4mg, 0,293mmol) và TEA (93,6µl, 0,684mmol) trong DMA (326µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 105°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (36,6mg, hiệu suất 71,5%). MS

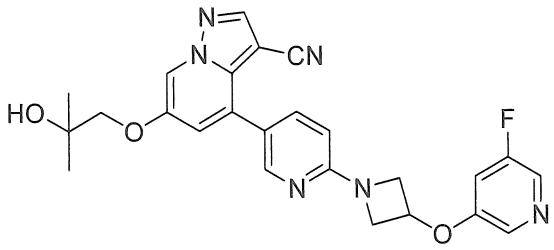
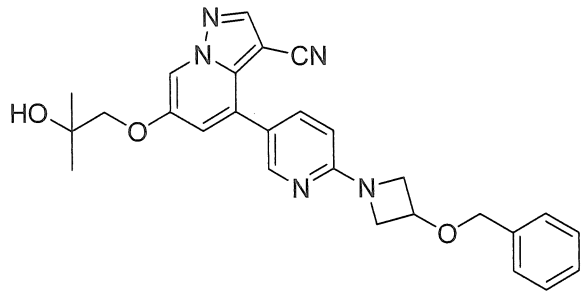
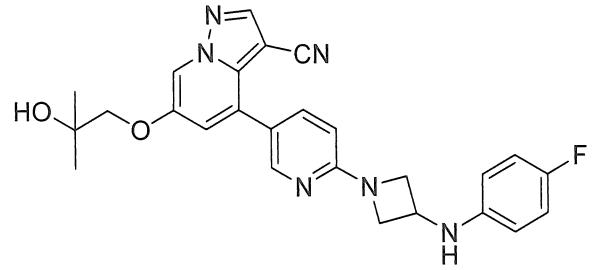
(apci) m/z = 524,10 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng II được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 181**, thay thế 3-[3-(triflometyl)phenoxy]azetidin hydroclorua bằng ái nhân azetidin thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký.

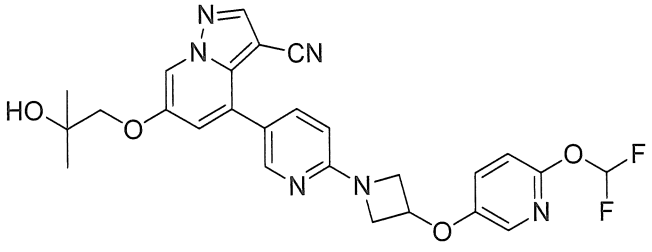
Bảng II

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
182		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((6-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	525,10 (M+H)
183		4-(6-(3-(4-clophenoxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	490,10 (M+H)
184		4-(6-(3-(2,4-diflophenoxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	492,15 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
185		4-(6-(3-(2,6-diflophenoxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	492,10 (M+H)
186		4-(6-(3-(3,4-diflophenoxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	492,10 (M+H)
187		4-(6-(3-(3,5-diflophenoxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	492,15 (M+H)
188		4-(6-(3-((5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)oxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	521,10 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
189		4-(6-(3-((5-flopyridin-3-yl)oxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	475,10 (M+H)
190		4-(6-(3-(benzyloxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	470,20 (M+H)
191		4-(6-(3-((4-flophenyl)amino)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	473,20 (M+H)

Ví dụ 192

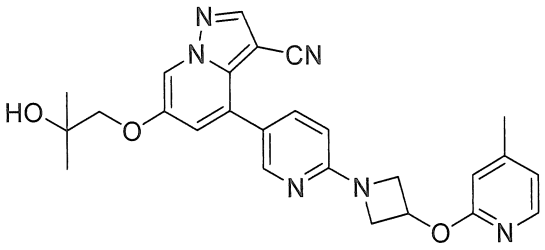


4-(6-(3-((6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)oxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-

a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 30,7mg, 0,0941mmol), 5-(azetidin-3-yloxy)-2-(diflometoxy)pyridin (55mg, 0,254mmol) và TEA (64,3µl, 0,470mmol) trong DMA (314µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (39,9mg, hiệu suất 81,2%). MS (apci) m/z = 523,20 (M+H).

Ví dụ 193

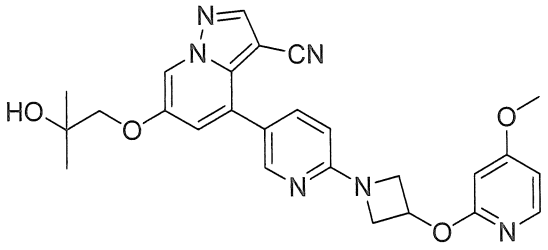


6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((4-metylpyridin-2-yl)oxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 25,5mg, 0,0781mmol), 2-(azetidin-3-yloxy)-4-metylpyridin (50mg, 0,304mmol) và TEA (74,8µl, 0,547mmol) trong DMA (391µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô

bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (19,3mg, hiệu suất 52,5%). MS (apci) m/z = 471,3 (M+H).

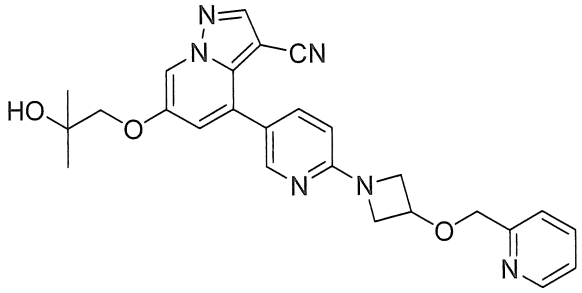
Ví dụ 194



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((4-metoxypyridin-2-yl)oxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 28mg, 0,0858mmol), 2-(azetidin-3-yloxy)-4-metoxypyridin (15,5mg, 0,858mmol) và TEA (82,1µl, 0,601mmol) trong DMA (286µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (16,9mg, hiệu suất 40,5%). MS (apci) m/z = 487,20 (M+H).

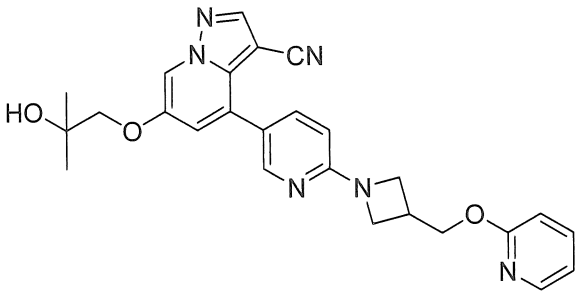
Ví dụ 195



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-(pyridin-2-ylmetoxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 25mg, 0,077mmol), 2-((azetidin-3-yloxy)metyl)pyridin (17mg, 0,10mmol) và TEA (73µl, 0,54mmol) trong DMA (260µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,6mg, hiệu suất 18%). MS (apci) m/z = 471,20 (M+H).

Ví dụ 196

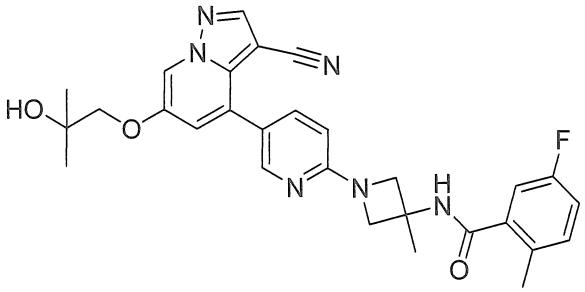


6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((pyridin-2-yloxy)metyl)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 26mg, 0,0797mmol), 2-(azetidin-3-ylmetoxy)pyridin (73,5mg, 0,448mmol) và TEA (76,3µl, 0,558mmol) trong DMA (266µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng

muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (16,6mg, hiệu suất 44,3%). MS (apci) m/z = 471,20 (M+H).

Ví dụ 197



N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylazetidin-3-yl)-5-flo-2-metylbenzamit

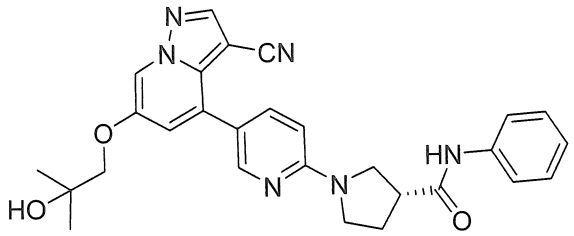
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylazetidin-3-yl)carbamat. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 753mg, 2,307mmol), tert-butyl (3-metylazetidin-3-yl)carbamat hydroclorua (770,9mg, 3,461mmol) và DIEA (1,809ml, 10,38mmol) trong DMSO (4,615ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-10% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,089g, hiệu suất 95,81%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 493,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(3-amino-3-metylazetidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylazetidin-3-yl)carbamat (1,089g, 2,211mmol) trong DCM (5,527ml) được xử lý bằng TFA (10ml, 130mmol). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được cô trong chân không và phần cặn được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất

nêu ở đề mục này (800mg, hiệu suất 92,2%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylazetidin-3-yl)-5-flo-2-metylbenzamit. Hỗn hợp của 4-(6-(3-amino-3-metylazetidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (54mg, 0,138mmol), HATU (57,5mg, 0,151mmol), axit 5-flo-2-metylbenzoic (42,4mg, 0,275mmol) trong DMSO (1,38ml) được xử lý bằng DIEA (120µl, 0,688mmol) và sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0,5-10% trong DCM với NH_4OH 0,05-1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (48,2mg, hiệu suất 66,3%) MS (apci) m/z=529,2 (M+H)

Ví dụ 198



(R)-1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-phenylpyrolidin-3-carboxamit

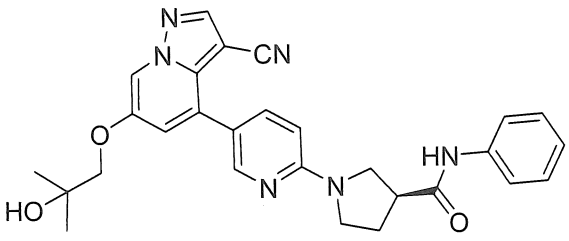
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (R)-3-(phenylcarbamoyl)pyrolidin-1-carboxylat. Hỗn hợp của (R)-1-N-Boc-beta-prolin (504,1mg, 2,34mmol), HATU (1,069g, 2,810mmol), và anilin (239,9mg, 2,576mmol) trong DCM (25ml) được xử lý bằng DIEA (816µl, 4,684mmol) và sau đó được khuấy 60 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 10-60% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 679mg, 2,34mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 191,10 (M-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất (R)-N-phenylpyrolidin-3-carboxamit. Tert-butyl (R)-3-(phenylcarbamoyl)pyrolidin-1-carboxylat (giả sử 679mg, 2,34mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở

nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng bằng DCM: IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (218,9mg, hiệu suất theo hai bước 49,13%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 191,10 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất (R)-1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-phenylpyrolidin-3-carboxamit. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 33,4mg, 0,102mmol, (R)-N-phenylpyrolidin-3-carboxamit (58,4mg, 0,307mmol) và TEA (69,4µl, 0,512mmol) trong DMA (512µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và các chất chiết hữu cơ này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (36,8mg, hiệu suất 72,4%). MS (apci) m/z = 497,2 (M+H).

Ví dụ 199



(S)-1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-phenylpyrolidin-3-carboxamit

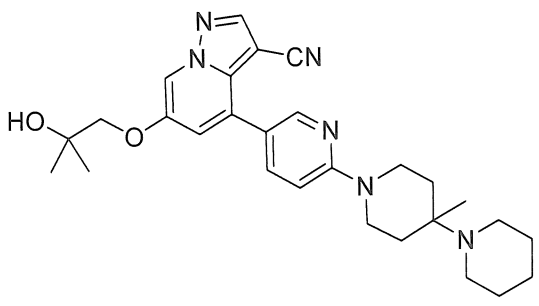
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (S)-3-(phenylcarbamoyl)pyrolidin-1-carboxylat. Hỗn hợp của tert-butyl (S)-3-(phenylcarbamoyl)pyrolidin-1-carboxylat (518,6mg, 2,409mmol), HATU (1,008g, 2,891mmol), và anilin (269,3mg, 2,891mmol) trong DCM (25ml) được xử lý bằng DIEA (816µl, 4,684mmol) và sau đó được khuấy 60 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được

tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (10-60% EtOAc trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất theo lý thuyết giả định, 699mg, 2,409mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 191,10 (M-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất (S)-N-phenylpyrolidin-3-carboxamit. Tert-butyl (S)-3-(phenylcarbamoyl)pyrolidin-1-carboxylat (giả sử 699mg, 2,409mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng bằng DCM: IPA theo tỷ lệ 4:1 và rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (458,4mg, hiệu suất theo hai bước 98%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 191,10 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất (S)-1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-phenylpyrolidin-3-carboxamit. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 28mg, 0,086mmol), (S)-N-phenylpyrolidin-3-carboxamit (49mg, 0,257mmol) và TEA (58µl, 0,429mmol) trong DMA (572µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và các chất chiết hữu cơ này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (16,7mg, hiệu suất 39%). MS (apci) m/z = 497,2 (M+H).

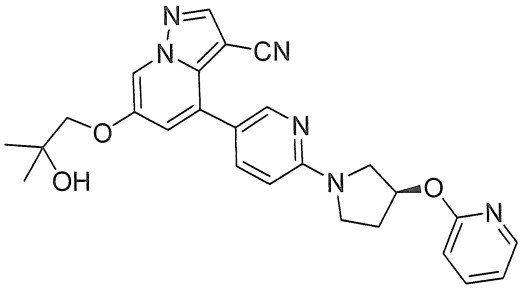
Ví dụ 200



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4'-metyl-[1,4'-bipiperidin]-1'-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril.

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 50mg, 0,153mmol), 4'-metyl-[1,4']bipiperidinyl dihydroclorua (54,7mg, 0,215mmol) và DIEA (133µl, 0,766mmol) trong DMSO (306µl) được thổi agon và khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (27mg, hiệu suất 36%). MS (apci) m/z = 489,3 (M+H).

Ví dụ 201

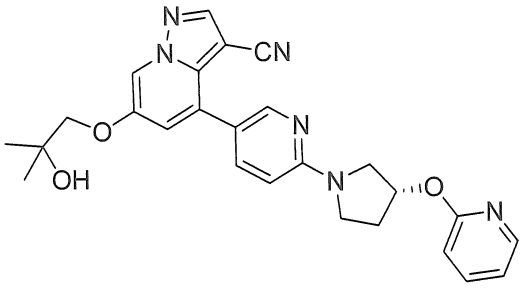


(S)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 394mg, 1,208mmol, (S)-2-(pyrolidin-3-yloxy)-pyridin dihydroclorua (1,146g, 4,833mmol) và TEA (1,639ml, 12,08mmol) trong DMA (12ml) được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ này được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và

chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (400mg, hiệu suất 70%). MS (apci) m/z = 471,2 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,65-8,64 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,31-8,30 (dd, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,26-7,25 (d, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,61-6,59 (d, 1H), 5,69-5,67 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,86-3,81 (m, 3H), 3,70 đến 3,65 (m, 2H), 3,60 đến 3,53 (m, 1H), 2,42-2,22 (m, 2H), 1,22 (s, 6H)

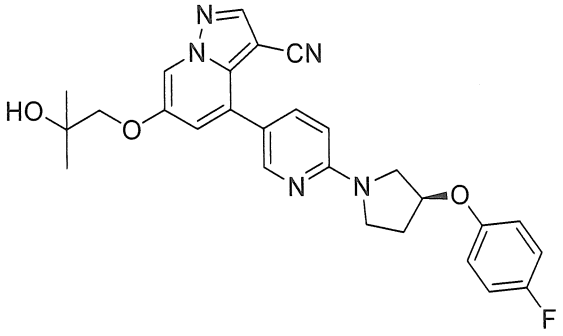
Ví dụ 202



(R)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 25mg, 0,077mmol) trong DMA (100µl) được xử lý bằng TEA (27µl, 0,192mmol) và (R)-2-(pyrolidin-3-yloxy)pyridin hydroclorua (15,4mg, 0,077mmol) và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 110°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10ml) và chiết bằng DCM (3 x 10ml) bằng cách sử dụng thiết bị tách pha frit. Các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 0-60% trong nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (16mg, hiệu suất 44%). MS (apci) m/z = 471,2 (M+H).

Ví dụ 203

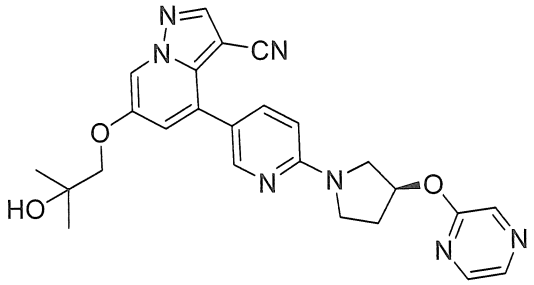


(S)-4-(6-(3-(4-flophenoxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-

metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 31,6mg, 0,097mmol) trong DMA (1ml) được xử lý bằng (S)-3-(4-flophenoxy)pyrolidin hydroclorua (22,1mg, 0,102mmol) sau đó là TEA (65,7µl, 0,484mmol) và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. (S)-3-(4-flophenoxy)pyrolidin hydroclorua bổ sung (8,8mg, 0,48mmol) được cho vào phản ứng và hỗn hợp phản ứng được tiếp tục khuấy trong 16 giờ nữa ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 5-50% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien). Tạp chất còn lại cùng với các phân đoạn chứa sản phẩm được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế lại bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,8mg, hiệu suất 20,8%). MS (apci) m/z = 488,2 (M+H).

Ví dụ 204



(S)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-(pyrazin-2-yloxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

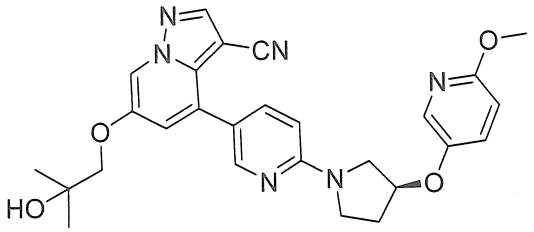
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (S)-3-(pyrazin-2-yloxy)pyrolidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-3-(phenylcarbamoyl)pyrolidin-1-carboxylat (264,5mg, 1,413mmol) trong DMF (7,1ml) được cho thêm 2-clopyrazin (192,2mg, 1,695mmol) sau đó cho thêm natri hydrua (60% theo khối lượng, 113mg, 2,825mmol) và tiếp đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi

trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-60% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất theo lý thuyết giả định, 374,9mg, 1,413mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,31 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 5,49 (s, 1H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,48-3,31 (m, 3H), 2,23-2,04 (m, 2H), 1,40-1,39 (d, 9H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (S)-2-(pyrolidin-3-yloxy)pyrazin. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-3-(pyrazin-2-yloxy)pyrolidin-1-carboxylat (giả sử 374,9mg, 1,413mmol) trong 3ml DCM được xử lý bằng TFA (3ml, 39mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng bằng DCM: IPA theo tỷ lệ 4:1 và rửa bằng $NaHCO_{3(dung dịch nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (72,1mg, hiệu suất theo hai bước 31%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,27 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 5,46-5,42 (m, 1H), 3,25-3,21 (m, 1H), 3,09-2,95 (m, 3H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 1H).

Bước 3: Điều chế hợp chất (S)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-(pyrazin-2-yloxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 30,8mg, 0,094mmol) trong DMA (2ml) được cho thêm TEA (64µl, 0,472mmol), sau đó cho thêm (S)-2-(pyrolidin-3-yloxy)pyrazin (71,7mg, 0,434mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Tạp chất còn lại và các phân đoạn chứa sản phẩm được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế lại bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 5-95% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (36,2mg, hiệu suất 81%). MS (apci) m/z = 472,2 (M+H).

Ví dụ 205



(S)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((6-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

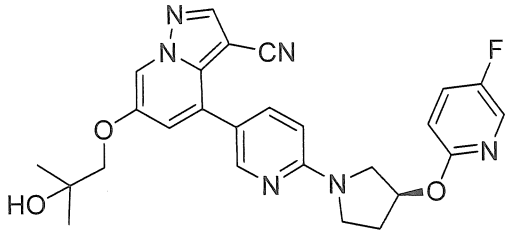
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (S)-3-((6-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl (R)-3-((metylsulfonyl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (**Hợp chất trung gian R14;** 208,7mg, 0,787mmol) trong DMF (8ml) được cho thêm 5-hydroxy-2-metoxylpyridin (118,1mg, 0,944mmol), sau đó cho thêm kali cacbonat (217,4mg, 1,573mmol) và tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 5-75% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất theo lý thuyết giả định, 231mg, 0,787mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 295,1 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (S)-2-metoxy-5-(pyrolidin-3-yloxy)pyridin. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-3-((6-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (giả sử 231mg, 0,787mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng bằng DCM: IPA theo tỷ lệ 4:1 và rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (54,6mg, hiệu suất theo hai bước 36%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 195,1 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất (S)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((6-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 60,8mg, 0,186mmol) trong DMA (2ml) được cho thêm TEA (126µl, 0,932mmol), sau đó cho thêm (S)-2-metoxy-5-(pyrolidin-3-yloxy)pyridin (54,3mg, 0,279mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua

đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (39,5mg, hiệu suất 42%). MS (apci) m/z = 501,2 (M+H).

Ví dụ 206



(S)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((6-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

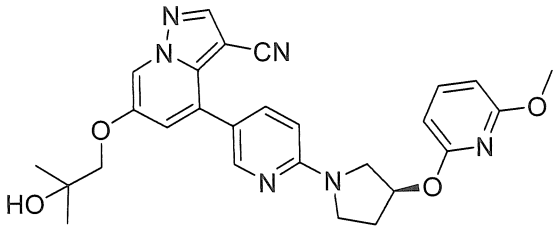
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (S)-3-((5-flopyridin-2-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl (R)-3-((metylsulfonyl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (**Hợp chất trung gian R14;** 200,8mg, 0,757mmol) trong DMF (8ml) được cho thêm 5-flo-2-hydroxypyridin (102,7mg, 0,908mmol), sau đó cho thêm kali cacbonat (209,2mg, 1,514mmol) và tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (5-75% axeton trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất theo lý thuyết giả định, 213,5mg, 0,757mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 183,1 (M-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất (S)-5-flo-2-(pyrolidin-3-yloxy)pyridin. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-3-((5-flopyridin-2-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (giả sử 213,5mg, 0,75mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng bằng DCM: IPA theo tỷ lệ 4:1 và rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (57,2mg, hiệu suất theo hai

bước 41%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 183,1 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất (S)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((6-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 30,3mg, 0,093mmol) và (S)-5-flo-2-(pyrolidin-3-yloxy)pyridin (55,8mg, 0,31mmol) trong DMA (2ml) được cho thêm TEA (63µl, 0,464mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (29,6mg, hiệu suất 65%). MS (apci) m/z = 489,2 (M+H).

Ví dụ 207



(S)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((6-metoxypyridin-2-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

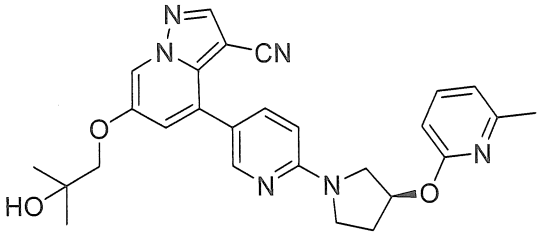
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (S)-3-((6-metoxypyridin-2-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat. Hỗn hợp của (S)-1-Boc-3-hydroxypyrolidin(112,5mg, 0,601mmol) và 2-clo-6-metoxypyridin (86µl, 0,721mmol) trong DMF (6ml) được cho thêm natri hydrua (60% theo khối lượng, 48,1mg, 1,20mmol) và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 80°C. Natri hydrua bổ sung (60% theo khối lượng, 48,1mg, 1,20mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ nữa ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng

cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-95% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo, với hiệu suất định lượng theo giả định. MS (apci) m/z = 195,1 (M-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất (S)-2-metoxy-6-(pyrolidin-3-yloxy)pyridin. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-3-((6-metoxypyridin-2-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (giả sử 176,8mg, 0,601mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng bằng DCM: IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (81,6mg, hiệu suất theo hai bước 70%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 195,1 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất (S)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((6-metoxypyridin-2-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 57,2mg, 0,175mmol) và (S)-2-metoxy-6-(pyrolidin-3-yloxy)pyridin (71,5mg, 0,368mmol) trong DMA (3ml) được cho thêm TEA (64µl, 0,472mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (56,6mg, hiệu suất 65%). MS (apci) m/z = 501,2 (M+H).

Ví dụ 208



(S)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((6-metylpyridin-2-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

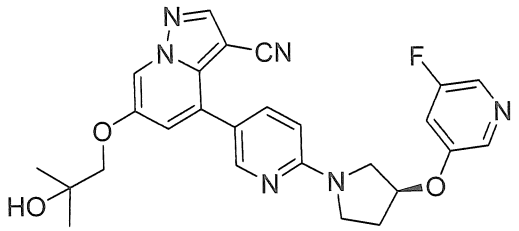
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (S)-3-((6-metylpyridin-2-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat. Hỗn hợp của (S)-1-Boc-3-hydroxypyrolidin (112,5mg, 0,601mmol) và 2-clo-6-metylpyridin (74µl, 0,669mmol) trong DMF (6ml) được cho thêm natri hydrua (60% theo khối lượng, 44,6mg, 1,11mmol) và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 80°C. Natri hydrua bổ sung (60% theo khối lượng, 44,6mg, 1,11mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ nữa ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-95% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất theo lý thuyết giả định, 155mg, 0,557mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 279,1 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (S)-2-metyl-6-(pyrolidin-3-yloxy)pyridin. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-3-((6-metylpyridin-2-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (giả sử 155mg, 0,557mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng bằng DCM: IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (81,6mg, hiệu suất theo hai bước 70%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 179,1(M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất (S)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((6-metylpyridin-2-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 53,3mg, 0,163mmol) và (S)-2-metyl-6-(pyrolidin-3-yloxy)pyridin (69,9mg, 0,392mmol) trong DMA (2ml) được cho thêm TEA

(111µl, 0,817mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit MeOH 1-30% trong EtOAc với NH_4OH 0,1-2% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (60,8mg, hiệu suất 76,8%) MS (apci) m/z=485,2 (M+H)

Ví dụ 209



(S)-4-(6-(3-((5-flopyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

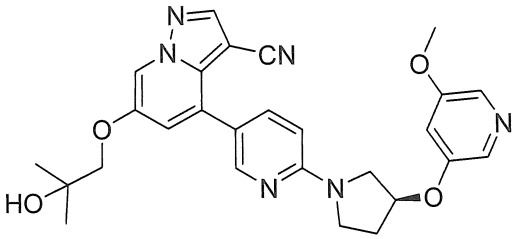
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (S)-3-((5-flopyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat. Hỗn hợp của tert-butyl (R)-3-((metylsulfonyl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (**Hợp chất trung gian R14;** 301,5mg, 1,136mmol) và 5-flopyridin-3-ol (154,2mg, 1,364mmol) trong DMF (11ml) được cho thêm kali cacbonat (314,1mg, 2,273mmol) và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-95% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất theo lý thuyết giả định, 320,7mg, 1,136mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 183,1 (M-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất (S)-3-flo-5-(pyrolidin-3-yloxy)pyridin. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-3-((5-flopyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (giả sử 320,7mg, 1,136mmol) trong 2,5ml DCM được xử lý bằng TFA (2,5ml, 32,7mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng bằng DCM: IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (57,2mg,

hiệu suất theo hai bước 41%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 183,1 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất (S)-4-(6-(3-((5-flopyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 32,7mg, 0,10mmol) và (S)-3-flo-5-(pyrolidin-3-yloxy)pyridin (48,4mg, 0,266mmol) trong DMA (2ml) được cho thêm TEA (68µl, 0,501mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit, MeOH 1-30% trong EtOAc với NH_4OH 0,1-2% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (23mg, hiệu suất 47%) MS (apci) m/z=489,2 (M+H)

Ví dụ 210



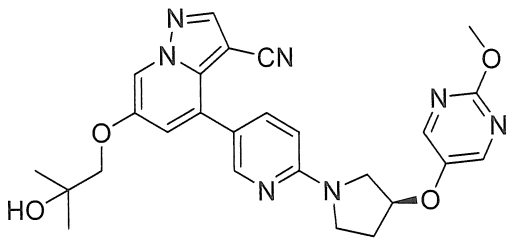
(S)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((5-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (S)-3-((5-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat. Hỗn hợp của tert-butyl (R)-3-((metylsulfonyl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (**Hợp chất trung gian R14;** 301,6mg, 1,137mmol) và 5-metoxypyridin-3-ol (170,7mg, 1,364mmol) trong DMF (11ml) được cho thêm kali cacbonat (314mg, 2,273mmol) và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-95% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất theo lý thuyết giả định, 334,7mg, 1,137mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 239,1 (đoạn M- t-Bu).

Bước 2: Điều chế hợp chất (S)-3-metoxy-5-(pyrolidin-3-yloxy)pyridin. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-3-((5-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (giả sử 334,7mg, 1,137mmol) trong 2,5ml DCM được xử lý bằng TFA (2,5ml, 32,7mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng bằng DCM: IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (59,4mg, hiệu suất theo hai bước 26,9%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 195,1 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất ((S)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((5-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 30mg, 0,092mmol) và (S)-3-metoxy-5-(pyrolidin-3-yloxy)pyridin (59,4mg, 0,306mmol) trong DMA (2ml) được cho thêm TEA (62µl, 0,46mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit, MeOH 1-30% trong EtOAc với NH_4OH 0,1-2% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (32,6mg, hiệu suất 71%) MS (apci) m/z=501,2 (M+H)

Ví dụ 211



(S)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((2-metoxypyrimidin-5-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (S)-3-((2-metoxypyrimidin-5-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat. Hỗn hợp của tert-butyl (R)-3-((metylsulfonyl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (**Hợp chất trung gian R14;** 374,0mg, 1,410mmol) và 2-metoxypyrimidin-5-ol (213,3mg, 1,692mmol) trong DMF (14ml) được

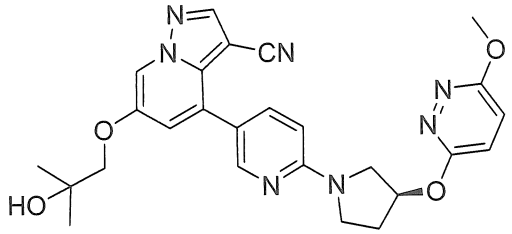
cho thêm kali cacbonat (390mg, 2,819mmol) và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-95% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất theo lý thuyết giả định, 416,4mg, 1,410mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 196,1 (M-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất và (S)-2-metoxy-5-(pyrolidin-3-yloxy)pyrimidin. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-3-((2-metoxypyrimidin-5-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (giả sử 416,4mg, 1,410mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng bằng DCM: IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (61,7mg, hiệu suất theo hai bước 20%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 196,1 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất (S)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((2-metoxypyrimidin-5-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 31,7mg, 0,097mmol) và (S)-2-metoxy-5-(pyrolidin-3-yloxy)pyrimidin (60,7mg, 0,311mmol) trong DMA (2ml) được cho thêm TEA (79µl, 0,58mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C trong 60 giờ. Phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 150°C trong 2 giờ trong bình phản ứng dùng trong lò vi sóng. Phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 150°C trong 8 giờ trong bình phản ứng dùng trong lò vi sóng. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA.

Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (16,6mg, hiệu suất 34%). MS (apci) m/z = 502,3 (M+H).

Ví dụ 212



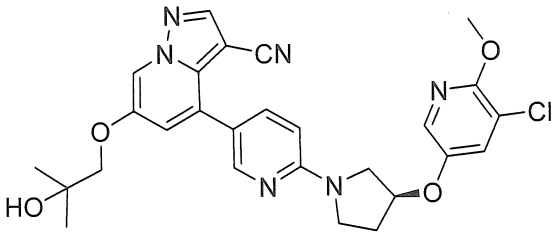
(S)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((6-metoxypyridazin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (S)-3-((6-metoxypyridazin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat. Hỗn hợp của (S)-1-Boc-3-hydroxypyrolidin (83,9mg, 0,448mmol) 3-clo-6-metoxypyridazin (77,7mg, 0,538mmol) trong DMF (4,5ml) được cho thêm natri hydrua (60% theo khối lượng, 35,8mg, 0,896mmol) và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ 80°C. Natri hydrua bổ sung (60% theo khối lượng, 35,8mg, 0,896mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ nữa ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-95% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất theo lý thuyết giả định, 132mg, 0,448mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 295,1 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (S)-3-metoxy-6-(pyrolidin-3-yloxy)pyridazin. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-3-((6-metoxypyridazin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (giả sử 132mg, 0,448mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng bằng DCM: IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (17,6mg, hiệu suất theo hai bước 20,1%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3.

Bước 3: Điều chế hợp chất (S)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(3-((6-metoxypyridazin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 22,4mg, 0,069mmol) và (S)-3-metoxy-6-(pyrolidin-3-yloxy)pyridazin (17,4mg, 0,892mmol) trong DMA (3ml) được cho thêm TEA (46µl, 0,343mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ 100°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 150°C trong bình phản ứng dùng trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong 8 giờ nữa ở nhiệt độ 150°C trong bình phản ứng dùng trong lò vi sóng. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,3mg, hiệu suất 18,3%). MS (apci) m/z = 502,2 (M+H).

Ví dụ 213



(S)-4-(6-(3-((5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

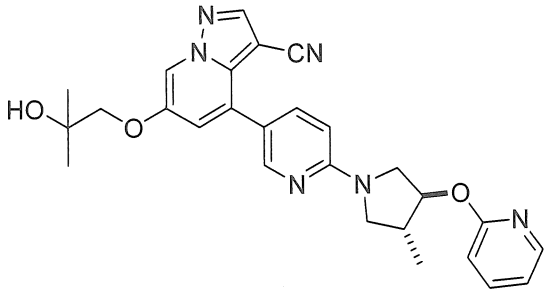
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (S)-3-((5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat. Hỗn hợp của tert-butyl (R)-3-((metylsulfonyl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (**Hợp chất trung gian R14;** 602,2mg, 2,27mmol) và 3-clo-5-hydroxy-2-metoxypyridin (301,8mg, 1,891mmol) trong DMF (22ml) được cho thêm kali cacbonat (522,8mg, 3,783mmol) và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường,

hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-95% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất theo lý thuyết giả định, 621,7mg, 1,891mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 229,1 (M-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất (S)-3-clo-2-metoxy-5-(pyrolidin-3-yloxy)pyridin. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-3-((5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (giả sử 621,7mg, 1,891mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng bằng DCM: IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (140,6mg, hiệu suất theo hai bước 32,5%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 229,10 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất (S)-4-(6-(3-((5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 26,4mg, 0,081mmol) và (S)-3-clo-2-metoxy-5-(pyrolidin-3-yloxy)pyridin (64,7mg, 0,283mmol) trong DMA (1ml) được cho thêm TEA (66µl, 0,49mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (27,2mg, hiệu suất 63%). MS (apci) m/z = 535,2 (M+H).

Ví dụ 214



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-((trans)-3-metyl-4-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

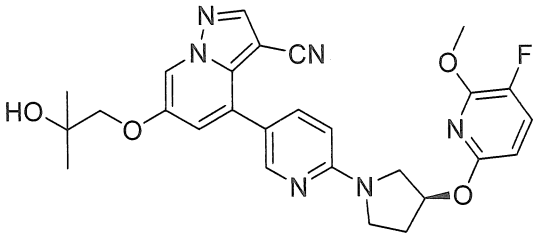
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (trans)-3-metyl-4-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-1-carboxylat. Hỗn hợp của tert-butyl (trans)-3-hydroxy-4-metylpyrolidin-1-carboxylat (303,8mg, 1,509mmol) và 2-flopyridin (259µl, 3,019mmol) trong DMA (7,5ml) được cho thêm natri hydrua (60% theo khối lượng, 120,7mg, 3,019mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-50% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất theo lý thuyết giả định, 420mg, 1,509mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 279,1 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 2-(((trans)-4-metylpyrolidin-3-yl)oxy)pyridin. Dung dịch chứa tert-butyl (trans)-3-hydroxy-4-metylpyrolidin-1-carboxylat (giả sử 420mg, 1,509mmol) trong 3ml DCM được xử lý bằng TFA (3ml, 39,2mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng bằng DCM: IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung dịch nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (178,6mg, hiệu suất theo hai bước 66%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 179,1 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-((trans)-3-metyl-4-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 35mg, 0,107mmol) và 2-(((trans)-4-metylpyrolidin-3-yl)oxy)pyridin (76,5mg, 0,428mmol) trong DMA (1,1ml) được cho

thêm TEA (145µl, 1,07mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (38,2mg, hiệu suất 73,5%). MS (apci) m/z = 485,2 (M+H).

Ví dụ 215



(S)-4-(6-(3-((5-flo-6-metoxypyridin-2-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất 3,6-diflo-2-metoxypyridin. Dung dịch chứa 2,3,6-triflopyridin (1,00ml, 11,27mmol) trong MeOH (11ml) được cho thêm natri metoxit (dung dịch 30% trong MeOH, 2,5ml), 13,5mmol). Dung dịch phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 70°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (257mg, hiệu suất 16%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90-7,84 (m, 1H), 6,75-6,72 (m, 1H), 3,92 (s, 3H).

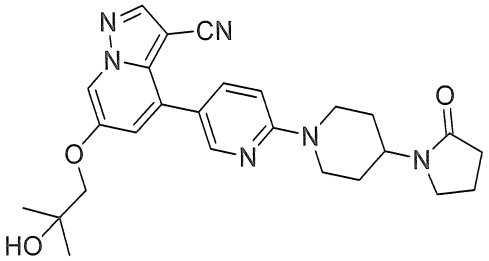
Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl (S)-3-((5-flo-6-metoxypyridin-2-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa (S)-1-Boc-3-hydroxypyrolidin (255mg, 1,362mmol) trong 13,6ml DMF được xử lý bằng 3,6-diflo-2-metoxypyridin (256,9mg, 1,77mmol), sau đó được xử lý bằng natri hydrua (60% theo khối lượng, 163,4mg, 4,086mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm

nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-40% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất theo lý thuyết giả định, 425mg, 1,362mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 213,1 (M-Boc).

Bước 3: Điều chế hợp chất (S)-3-flo-2-metoxy-6-(pyrolidin-3-yloxy)pyridin. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-3-((5-flo-6-metoxypyridin-2-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (giả sử 425mg, 1,362mmol) trong 3ml DCM được xử lý bằng TFA (3ml, 39mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng bằng DCM: IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (222,2mg, hiệu suất theo hai bước 77%) với độ tinh khiết đủ cho bước 4. MS (apci) m/z = 213,1 (M+H).

Bước 4: Điều chế hợp chất (S)-4-(6-(3-((5-flo-6-metoxypyridin-2-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 35,2mg, 0,108mmol) trong DMA (1,1ml) được cho thêm (S)-3-flo-2-metoxy-6-(pyrolidin-3-yloxy)pyridin (91,6mg, 0,431mmol), sau đó cho thêm TEA (145µl, 1,07mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_3$(dung dịch nước) bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (44,8mg, hiệu suất 80,1%). MS (apci) m/z = 519,2 (M+H).

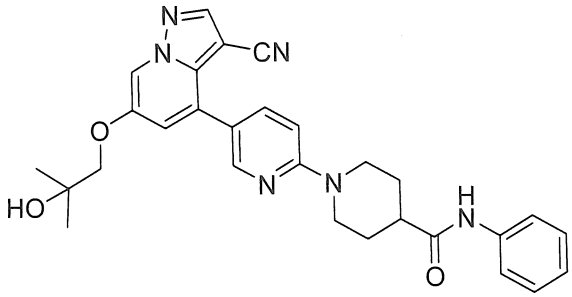
Ví dụ 216



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(2-oxopyrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 29mg, 0,09mmol) và 1-(4-piperidinyl)-2-pyrolidinon (30mg, 0,18mmol) trong DMA (2ml) được cho thêm TEA (61µl, 0,45mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, 1-(4-piperidinyl)-2-pyrolidinon bổ sung (30mg, 0,18mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (14,1mg, hiệu suất 33%). MS (apci) m/z = 475,2 (M+H).

Ví dụ 217



1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-phenylpiperidin-4-carboxamit

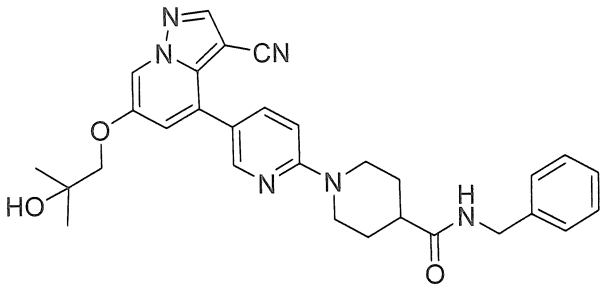
Bước 1: <u>Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(phenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat.</u> Hỗn hợp của Boc-Inp-OH (253mg, 1,10mmol), HATU (504mg, 1,33mmol), và anilin

(111µl, 1,22mmol) trong DCM (11ml) được xử lý bằng DIEA (385µl, 2,21mmol) và sau đó được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-95% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 338 mg) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 205,1 (M-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất N-phenylpiperidin-4-carboxamit. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(phenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (giả sử 338mg, 1,104mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng bằng DCM: IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (67mg, hiệu suất theo hai bước 30%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 205,1 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-phenylpiperidin-4-carboxamit. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 28mg, 0,09mmol) và N-phenylpiperidin-4-carboxamit (66mg, 0,32mmol) trong DMA (0,5ml) được cho thêm TEA (59µl, 0,43mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, TEA bổ sung (59µl, 0,43mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (21mg, hiệu suất 47%). MS (apci) m/z = 511,2 (M+H).

Ví dụ 218



N-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-carboxamit

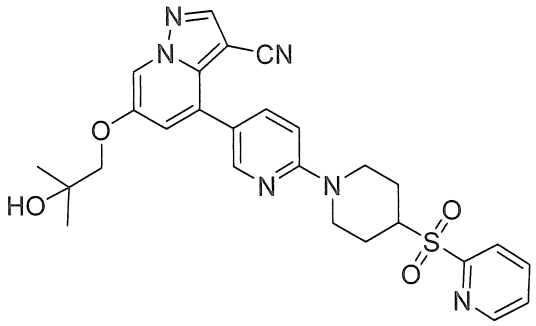
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(benzylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat. Hỗn hợp của Boc-Inp-OH (250mg, 1,09mmol), HATU (498mg, 1,31mmol), và benzylamin (131µl, 1,20mmol) trong DCM (11ml) được xử lý bằng DIEA (380µl, 2,18mmol) và sau đó được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-95% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 347mg) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 219,1 (M-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất N-benzylpiperidin-4-carboxamit. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(benzylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (giả sử 347mg, 1,09mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng bằng DCM: IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (33mg, hiệu suất theo hai bước 14%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 219,2 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất N-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-carboxamit. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 19mg, 0,06mmol) và N-benzylpiperidin-4-carboxamit (33mg, 0,15mmol) trong DMA (0,3ml) được cho thêm TEA (40µl, 0,29mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, TEA bổ sung (40µl, 0,29mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và

nước muối. Các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (19mg, hiệu suất 63%). MS (apci) m/z = 525,2 (M+H).

Ví dụ 219



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylsulfonyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(pyridin-2-ylthio)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 4-mercaptopiperidin-1-carboxylat (205mg, 0,94mmol) và 2-iodopyridin (263mg, 1,28mmol) trong DMF (3,8ml) được cho thêm kali cacbonat (521mg, 3,8mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 70°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong 16 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-50% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (106,2mg, 361mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 295,2 (M+H).

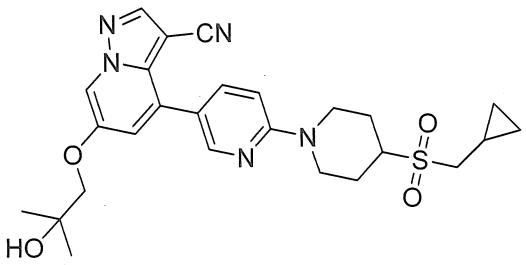
Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(pyridin-2-ylsulfonyl)piperidin-1-carboxylat. Tert-butyl 4-(pyridin-2-ylthio)piperidin-1-carboxylat (106mg, 0,36mmol) và axit 3-clobenzoperoxoic (187mg, 1,08mmol) được kết hợp trong DCM (3,6ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng DCM:IPA

theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-95% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 118mg) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 227,1 (M-Boc).

Bước 3: Điều chế hợp chất 2-(piperidin-4-ylsulfonyl)pyridin. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(pyridin-2-ylsulfonyl)piperidin-1-carboxylat (giả sử 118mg, 0,36mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng bằng DCM: IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (47mg, hiệu suất theo hai bước 57%) với độ tinh khiết đủ cho bước 4. MS (apci) m/z = 227,1 (M+H).

Bước 4: Điều chế hợp chất 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylsulfonyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 27mg, 0,08mmol) và 2-(piperidin-4-ylsulfonyl)pyridin (57mg, 0,25mmol) trong DMA (0,5ml) được cho thêm TEA (57µl, 0,42mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20mg, hiệu suất 46%). MS (apci) m/z = 533,2 (M+H).

Ví dụ 220



4-(6-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-((xyclopropylmetyl)thio)piperidin-1-

carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 4-mercaptopiperidin-1-carboxylat (222mg, 1,02mmol) và (bromometyl)xyclopropan (184mg, 1,36mmol) trong DMF (4ml) được cho thêm kali cacbonat (566mg, 4,09mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ 70°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-95% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (256mg, hiệu suất 92%) với độ tinh khiết đủ cho bước tiếp theo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,81-3,77 (m, 2H), 2,92-2,86 (m, 2H), 2,48-2,47 (d, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,33-1,23 (m, 2H), 0,93-0,89 (m, 1H), 0,51-0,47 (m, 2H), 0,19-0,16 (m, 2H).

Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)piperidin-1-carboxylat. Tert-butyl 4-((xyclopropylmetyl)thio)piperidin-1-carboxylat (256mg, 0,94mmol) và axit 3-clobenzoperoxoic (187mg, 1,08mmol) được kết hợp trong DCM (9,5ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-95% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 286 mg) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 204,1 (M-Boc).

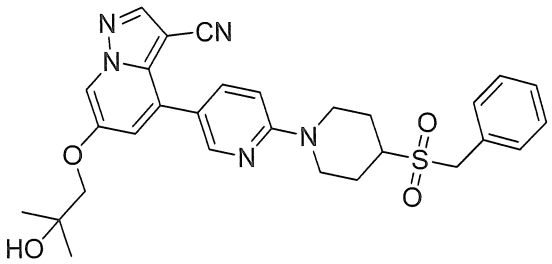
Bước 3: Điều chế hợp chất 4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)piperidin. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)piperidin-1-carboxylat (giả sử 286mg, 0,94mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng bằng DCM: IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (60mg, hiệu suất theo hai bước 31%) với độ tinh khiết đủ cho bước 4. MS (apci) m/z = 204,1 (M+H).

Bước 4: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril.

Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-

a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 28,1mg, 0,08mmol) và 4-((xyclopropylmetyl)sulfonyl)piperidin (53mg, 0,26mmol) trong DMA (0,5ml) được cho thêm TEA (44µl, 0,43mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-95% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) và các phân đoạn chứa sản phẩm được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (21mg, hiệu suất 48%). MS (apci) m/z = 510,2 (M+H).

Ví dụ 221



4-(6-(4-(benzylsulfonyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(benzylthio)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 4-mercaptopiperidin-1-carboxylat (211mg, 0,97mmol) và benzyl bromua (200mg, 1,17mmol) trong DMF (3,9ml) được cho thêm kali cacbonat (537mg, 3,89mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ 70°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit (EtOAc 1-50% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (290mg, hiệu suất 97%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 208,1 (M-Boc).

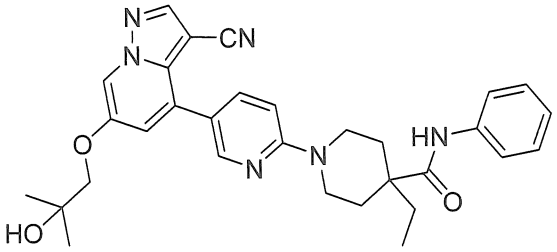
Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(benzylsulfonyl)piperidin-1-carboxylat. Tert-butyl 4-(benzylthio)piperidin-1-carboxylat (290mg, 0,94mmol) và axit 3-clobenzoperoxoic (489mg, 1,08mmol) được kết hợp trong DCM (9,5ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-95% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 320mg) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 240,1 (M-Boc).

Bước 3: Điều chế hợp chất 4-(benzylsulfonyl)piperidin. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(benzylsulfonyl)piperidin-1-carboxylat (giả sử 320mg, 0,94mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng bằng DCM: IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (138mg, hiệu suất theo hai bước 61%) với độ tinh khiết đủ cho bước 4. MS (apci) m/z = 240,1 (M+H).

Bước 4: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-(benzylsulfonyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 24mg, 0,074mmol) và 4-(benzylsulfonyl)piperidin (53mg, 0,22mmol) trong DMA (0,5ml) được cho thêm TEA (50µl, 0,37mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy 76 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng

$Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (23mg, hiệu suất 57%). MS (apci) m/z = 546,2 (M+H).

Ví dụ 222



1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-etyl-N-phenylpiperidin-4-carboxamit

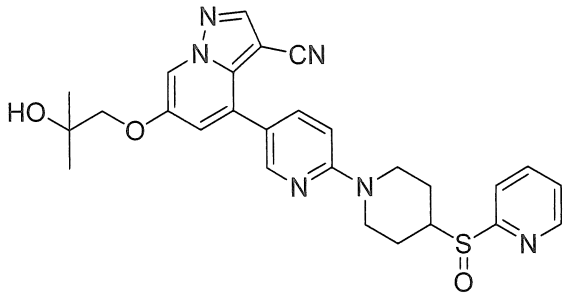
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-etyl-4-(phenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat. Hỗn hợp của axit 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-etylpiperidin-4-carboxylic (270mg, 1,05mmol), HATU (478mg, 1,26mmol), và anilin (105µl, 1,15mmol) trong DMF (3,9ml) được xử lý bằng DIEA (365µl, 2,1mmol) và sau đó được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 348mg) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 233,2 (M-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-etyl-N-phenylpiperidin-4-carboxamit. Dung dịch chứa tert-butyl 4-etyl-4-(phenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (giả sử 348mg, 1,05mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng bằng DCM: IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (162mg, hiệu suất theo hai bước 67%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 233,1 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-etyl-N-phenylpiperidin-4-carboxamit. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 20mg, 0,06mmol) và 4-etyl-N-phenylpiperidin-4-carboxamit (42mg, 0,18mmol) trong DMA

(0,24ml) được cho thêm TEA (41µl, 0,30mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế lại bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (27mg, hiệu suất 82%). MS (apci) m/z = 539,3 (M+H).

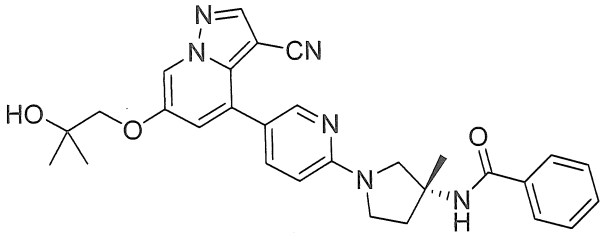
Ví dụ 223



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylsulfinyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylthio)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian** P54, 27mg, 0,054mmol) và axit 3-cloperoxybenzoic (93mg, 0,54mmol) được kết hợp trong EtOH (270µl). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (13,9mg, hiệu suất 50%). MS (apci) m/z = 517,2 (M+H).

Ví dụ 224



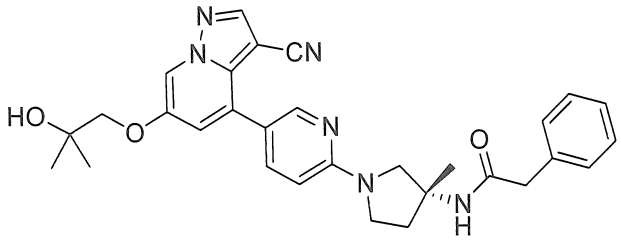
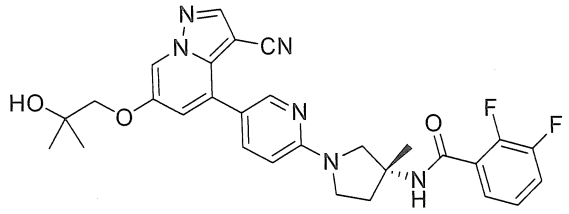
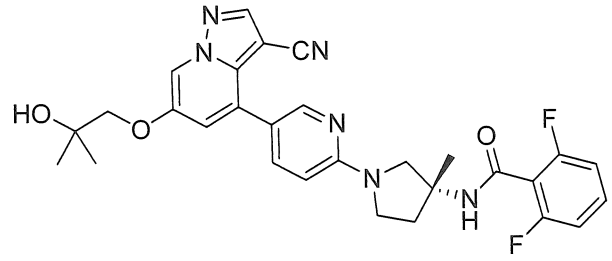
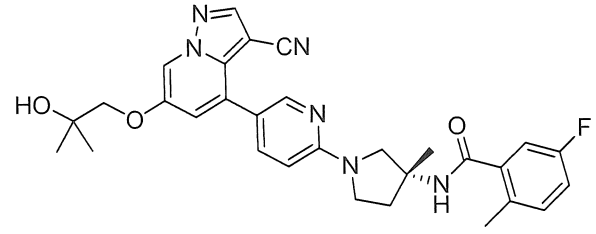
(R)-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylpyrolidin-3-yl)benzamit.

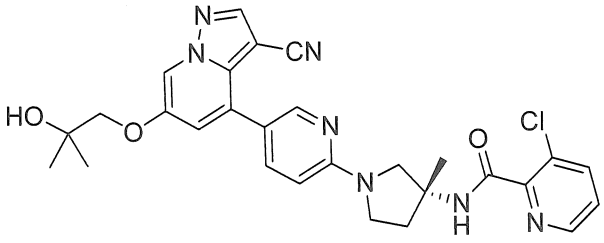
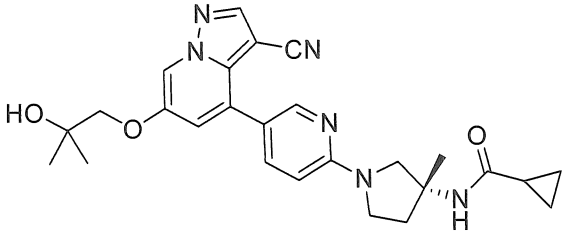
Hỗn hợp của (R)-4-(6-(3-amino-3-metylpyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)(**Hợp chất trung gian P49**; 40mg, 0,098mmol), HATU (75mg, 0,20mmol), và axit benzoic (24mg, 0,20mmol) trong ACN (600µl) được xử lý bằng DIEA (86µl, 0,49mmol) và sau đó được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (15mg, hiệu suất 46%). MS (apci) m/z = 511,3 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng JJ được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 224**, thay thế axit benzoic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

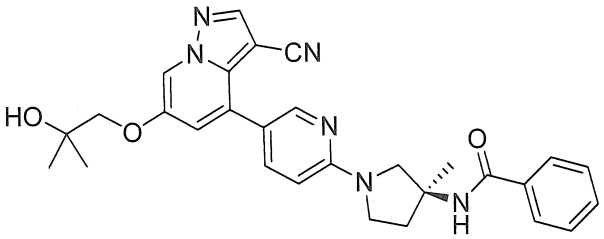
Bảng JJ

Ví dụ số	**Cấu trúc**	**Tên hóa học**	**LCMS m/z**

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
225		(R)-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylpyrolidin-3-yl)-2-phenylaxetamit	525,3 (M+H)
226		(R)-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylpyrolidin-3-yl)-2,3-diflobenzamit	547,3 (M+H)
227		(R)-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylpyrolidin-3-yl)-2,6-diflobenzamit	547,3 (M+H)
228		(R)-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylpyrolidin-3-yl)-5-flo-2-metylbenzamit	543,3 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
229		(R)-3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo [1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylpyrolidin-3-yl)picolinamit	546,3 (M+H)
230		(R)-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo [1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylpyrolidin-3-yl)xyclopropancarboxamit	475,3 (M+H)

Ví dụ 231



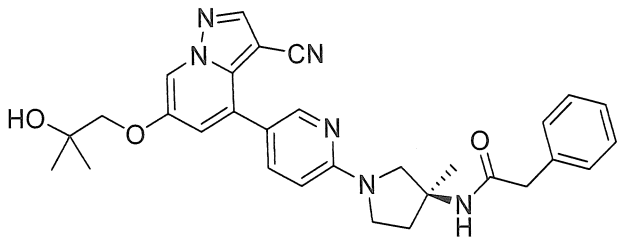
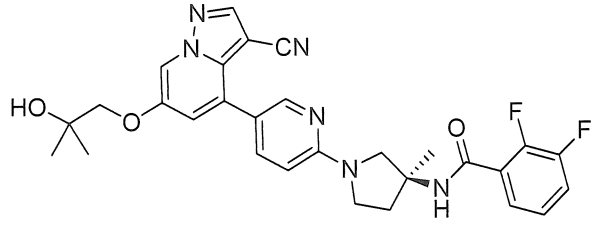
(S)-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylpyrolidin-3-yl)benzamit

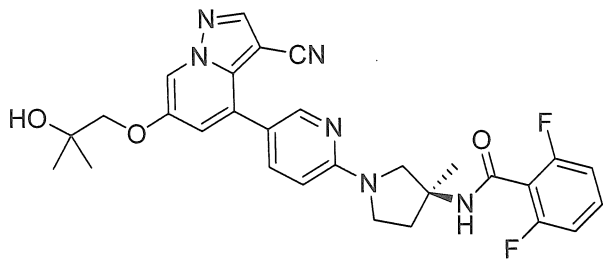
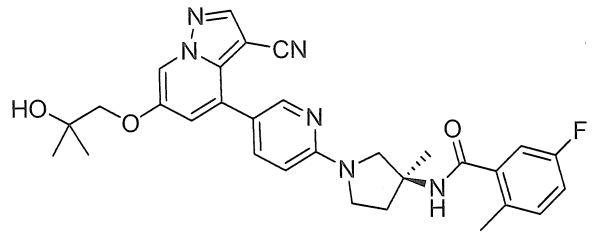
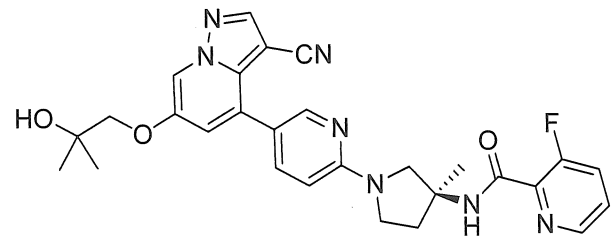
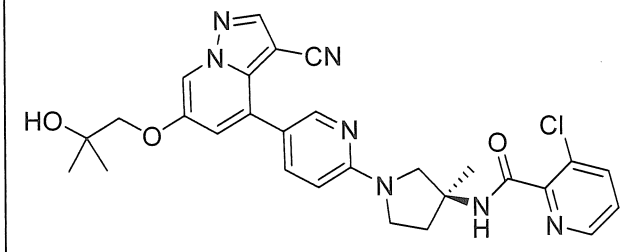
Hỗn hợp của (S)-4-(6-(3-amino-3-metylpyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (**Hợp chất trung gian P50**; 30mg, 0,047mmol), HATU (56mg, 0,15mmol), và axit benzoic (18mg, 0,15mmol) trong ACN (600µl) được xử lý bằng DIEA (64µl, 0,37mmol) và sau đó được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng

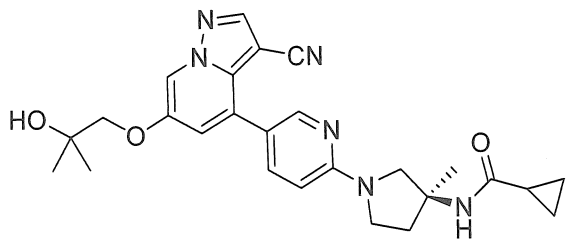
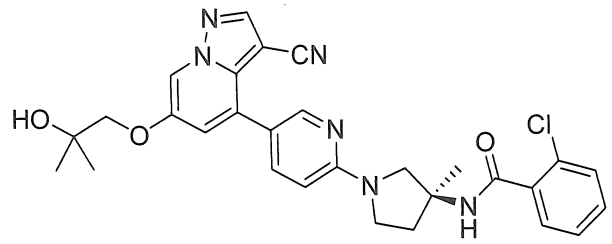
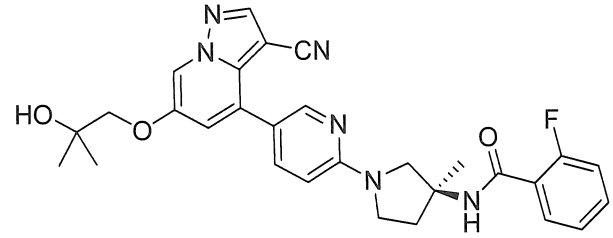
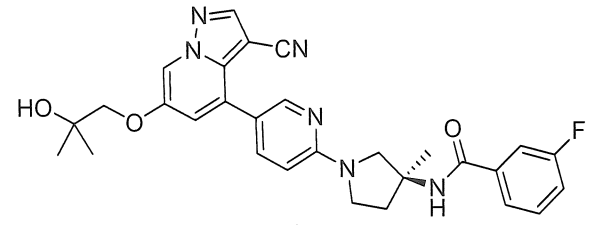
cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (12mg, hiệu suất 51%). MS (apci) m/z = 511,3 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng KK được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 231**, thay thế axit benzoic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

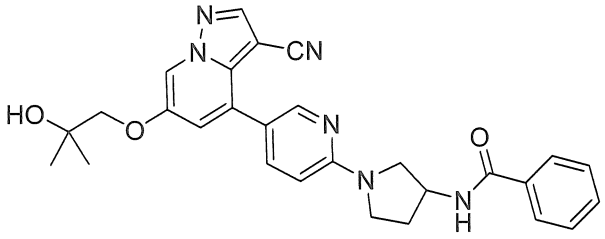
Bảng KK

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
232		(S)-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylpyrolidin-3-yl)-2-phenylaxetamit	525,3 (M+H)
233		(S)-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylpyrolidin-3-yl)-2,3-diflobenzamit	547,3 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
234		(S)-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylpyrolidin-3-yl)-2,6-diflobenzamit	547,2 (M+H)
235		(S)-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylpyrolidin-3-yl)-5-flo-2-metylbenzamit	543,3 (M+H)
236		(S)-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylpyrolidin-3-yl)-3-flopicolinamit	530,2 (M+H)
237		(S)-3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylpyrolidin-3-yl)picolinamit	546,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
238		(S)-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylpyrolidin-3-yl)xyclopropancarboxamit	475,3 (M+H)
239		(S)-2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylpyrolidin-3-yl)benzamit	545,2 (M+H)
240		(S)-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylpyrolidin-3-yl)-2-flobenzamit	529,3 (M+H)
241		(S)-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metylpyrolidin-3-yl)-3-flobenzamit	529,2 (M+H)

Ví dụ 242



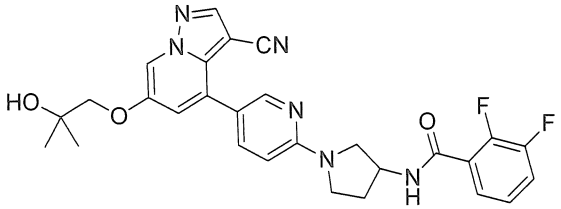
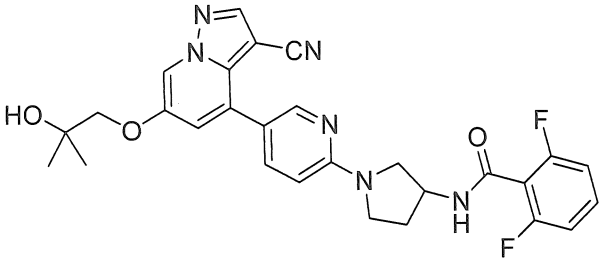
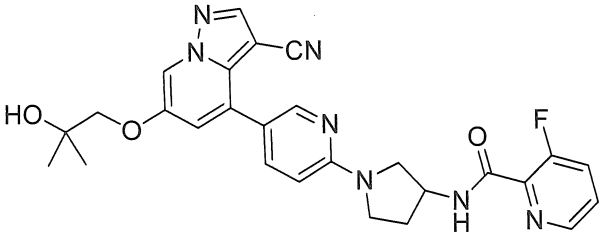
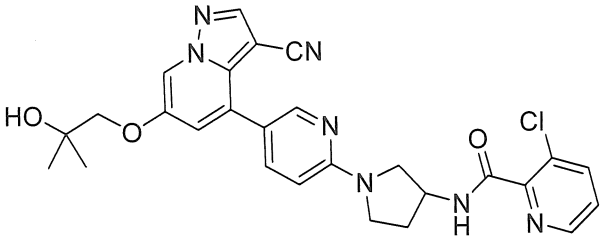
N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)benzamit

Hỗn hợp của 4-(6-(3-aminopyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (**Hợp chất trung gian P51**; 40mg, 0,064mmol), HATU (78mg, 0,20mmol), và axit benzoic (25mg, 0,20mmol) trong ACN (600µl) được xử lý bằng DIEA (89µl, 0,51mmol) và sau đó được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $MgSO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (15mg, hiệu suất 47%). MS (apci) m/z = 497,2 (M+H).

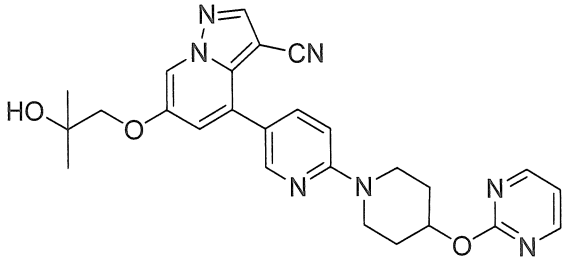
Các hợp chất trong Bảng LL được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 242**, thay thế axit benzoic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng LL

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
243		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)-2,3-diflobenzamit	533,2 (M+H)
244		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)-2,6-diflobenzamit	533,2 (M+H)
245		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)-3-flopicolinamit	516,3 (M+H)
246		3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)picolinamit	532,2 (M+H)

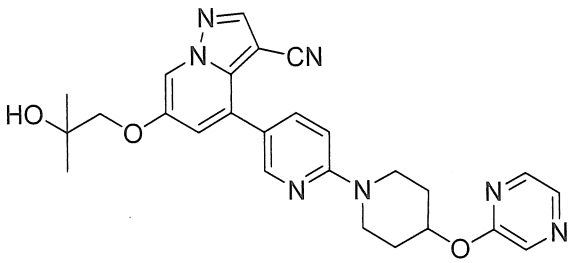
Ví dụ 247



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(pyrimidin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 40mg, 0,123mmol) trong DMA (1,2ml) được cho thêm 2-(piperidin-4-yloxy)pyrimidin (242mg, 0,135mmol), sau đó cho thêm TEA (33,5µl, 0,245mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi agon và khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau đó, 2-(piperidin-4-yloxy)pyrimidin (242mg, 0,135mmol) và TEA (33,5µl, 0,245mmol) bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 8 giờ ở nhiệt độ 110°C và tiếp đó, nhiệt độ phản ứng được làm giảm đến 90°C, khi đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 60 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 40-99% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20,8mg, hiệu suất 35%). MS (apci) m/z = 486,2 (M+H).

Ví dụ 248

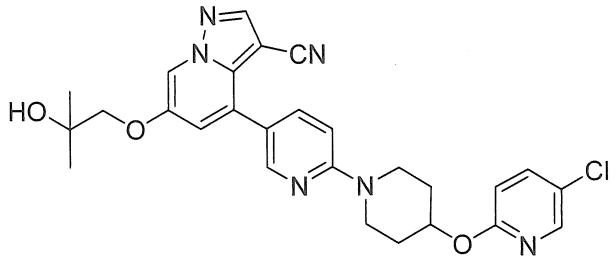


6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(pyrazin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 25mg, 0,077mmol) trong DMA

(38ml) được cho thêm 2-(piperidin-4-yloxy)pyrazin (13,7mg, 0,077mmol), sau đó cho thêm TEA (21µl, 0,153mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi agon và khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và sau đó được rửa bằng ước. Tiếp đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tái tạo huyền phù trong 1ml DCM và được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 40-99% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (12,3mg, hiệu suất 33,1%). MS (apci) m/z = 486,2 (M+H).

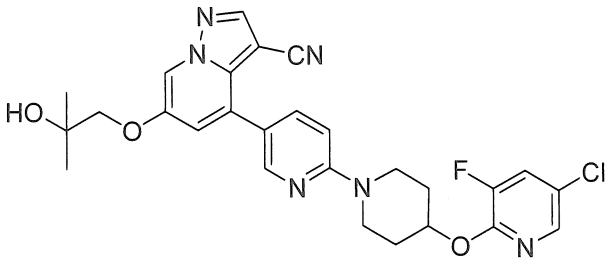
Ví dụ 249



4-(6-(4-((5-clopyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 51,1mg, 0,157mmol) trong DMA (78ml) được cho thêm 5-clo-2-(piperidin-4-yloxy)pyridin (40mg, 0,188mmol), sau đó cho thêm TEA (43µl, 0,313mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và sau đó rửa bằng nước. Tiếp đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 40-75% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (16,1mg, hiệu suất 20%). MS (apci) m/z = 519,2 (M+H).

Ví dụ 250



4-(6-(4-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

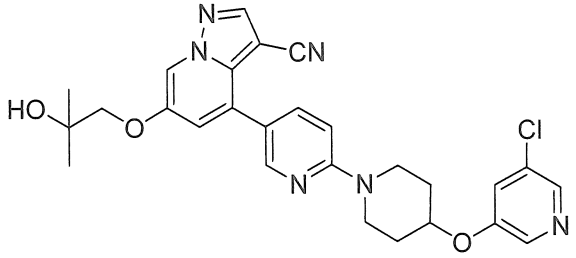
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl-4-hydroxy-1-piperidincarboxylat (135mg, 0,67mmol) trong DMF (2,2ml) được cho thêm natri hydrua (60% theo khối lượng, 113mg, 2,825mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút và sau đó 5-clo-2,3-diflopyridin (100mg, 0,67mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và sau đó rửa bằng nước. Tiếp đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất theo lý thuyết giả định, 222mg, 0,671mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 213,1 (M-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất 5-clo-3-flo-2-(piperidin-4-yloxy)pyridin. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (giả sử 222mg, 0,671mmol) trong 3,4ml DCM được xử lý bằng TFA (3,4ml, 43,6mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tái tạo huyền phù trong DCM (1ml). Dung dịch này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit MeOH 1-10% trong DCM với NH_4OH 0,1-1% làm dung môi rửa giải gradien) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (56mg, hiệu suất 36%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z=231,1 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-((5-clo-3-flopyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 25mg, 0,77mmol) và 5-clo-3-flo-2-(piperidin-4-yloxy)pyridin (35mg, 0,153mmol) trong DMA (0,4ml) được cho thêm TEA (52µl, 0,383mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng

$NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và sau đó rửa bằng nước. Tiếp đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 25-99% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8,2mg, hiệu suất 20%). MS (apci) m/z = 357,1 (M+H).

Ví dụ 251



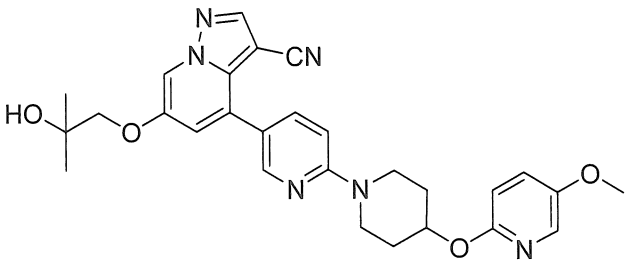
4-(6-(4-((5-clopyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-((5-clopyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa 5-clo-3-pyridinol (1,018g, 0,786mmol) và tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (1,582mg, 0,786mmol) trong THF được xử lý bằng PPh_3 (227mg, 0,864mmol), sau đó được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 5 phút. Trong khi khuấy ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được xử lý từ từ bằng DIAD (186µl, 0,959mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ 70°C và sau đó được để nguội đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng $Na_2CO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (246mg, hiệu suất định lượng theo giả định). MS (apci) m/z = 213,1 (M-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất 3-clo-5-(piperidin-4-yloxy)pyridin dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((5-clopyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (264mg, 0,844mmol) trong 4,2ml DCM được xử lý bằng TFA (4,2ml, 54,5mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tái tạo huyền phù trong MeOH và sau đó được xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (5ml). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ môi trường và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối dihydroclorua, muối này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (apci) m/z=213,1(M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-((5-clopyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 40mg, 0,123mmol) và 3-clo-5-(piperidin-4-yloxy)pyridin dihydroclorua (35mg, 0,123mmol) trong DMA (0,6ml) được cho thêm TEA (84µl, 0,613mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 105°C. Phản ứng được duy trì ở nhiệt độ 90°C trong 60 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8,1mg, hiệu suất 13%). MS (apci) m/z = 519,20 (M+H).

Ví dụ 252



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-((5-metoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-((5-metoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (158mg, 0,787mmol) trong DMF (2ml) được cho thêm natri hydrua (60% theo khối lượng, 38mg, 0,944mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường. Sau đó, 2-flo-5-metoxypyridin (100mg, 0,787mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C qua đêm lần nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và lượng bổ sung của tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (316mg, 1,574mmol) và natri hydrua (60% theo khối lượng, 76mg, 1,888mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản

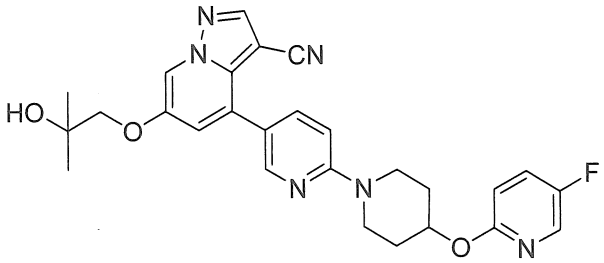
ứng được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ 70°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng DCM và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (243mg, hiệu suất định lượng theo giả định). MS (apci) m/z = 253,1 (M-Bu^t).

Bước 2: Điều chế hợp chất 5-metoxy-2-(piperidin-4-yloxy)pyridin dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((5-metoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (giả sử 243mg, 0,786mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tái tạo huyền phù trong MeOH và sau đó được xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (4ml). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ môi trường và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối dihydroclorua (221mg, hiệu suất 100%), muối này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-((5-metoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 25mg, 0,077mmol) và 5-metoxy-2-(piperidin-4-yloxy)pyridin dihydroclorua (43mg, 0,153mmol) trong DMA (0,4ml) được cho thêm TEA (52µl, 0,383mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 105°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung dịch nước)}$ bão hòa, nước, và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung dịch nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,3mg, hiệu suất 11%). MS (apci) m/z = 515,30 (M+H). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) □□8,34 (m, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,69-7,72 (m, 1 H), 7,20-7,24 (m, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 6,81 (d, 1 H), 6,68 (m, 1 H), 5,20-5,26 (m, 1 H), 4,03-

4,08 (m, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,50 đến 3,56 (m, 2 H), 2,09-2,14 (m, 2 H), 2,04 (s, 1 H), 1,82-1,89 (m, 2 H), 1,40 (s, 6 H).

Ví dụ 253



4-(6-(4-((5-flopyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

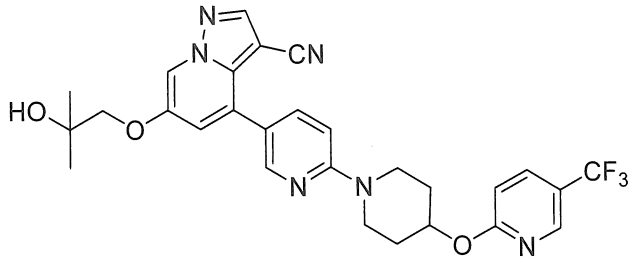
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-((5-flopyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (175mg, 0,869mmol) trong DMF (2,9ml) được cho thêm natri hydrua (60% theo khối lượng, 41,7mg, 1,043mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường. 2,5-Diflopyridin (100mg, 0,869mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C qua đêm lần nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và lượng bổ sung của tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (316mg, 1,574mmol) và natri hydrua (60% theo khối lượng, 76mg, 1,888mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ 70°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng DCM và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (257,5mg, hiệu suất định lượng theo giả định). MS (apci) m/z = 197,10 (M-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất 5-metoxy-2-(piperidin-4-yloxy)pyridin dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((5-flopyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (giả sử 257,5mg, 0,869mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (4ml). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối dihydroclorua (202mg, hiệu suất 100%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3 MS (apci) m/z = 197,10 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-((5-flopyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

(**Hợp chất trung gian P42**; 35mg, 0,107mmol) và 5-metoxy-2-(piperidin-4-yloxy)pyridin dihydroclorua (87mg, 0,322mmol) trong DMA (0,4ml) được cho thêm TEA (117µl, 0,858mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 105°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7,7mg, hiệu suất 14%). MS (apci) m/z = 503,20 (M+H).

Ví dụ 254

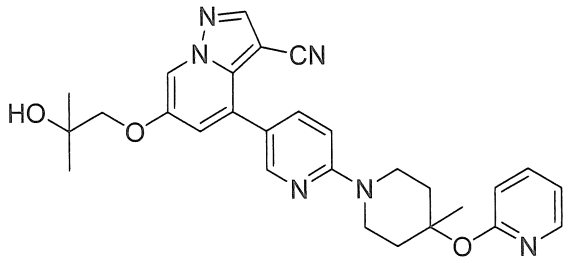


6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 35mg, 0,107mmol) và 2-(piperidin-4-yloxy)-5-(triflometyl)pyridin dihydroclorua (79mg, 0,322mmol) trong DMA (0,4ml) được cho thêm TEA (117µl, 0,858mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 105°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$

khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (14,6mg, hiệu suất 25%). MS (apci) m/z = 553,20 (M+H).

Ví dụ 255



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-metyl-4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

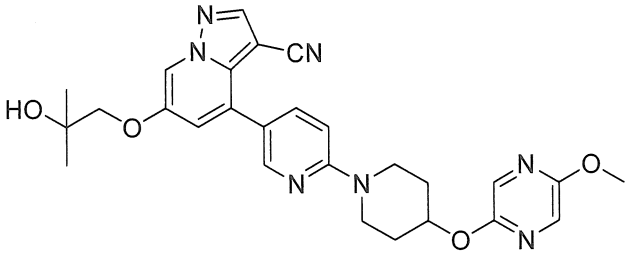
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-metyl-4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-carboxylat (266mg, 1,24mmol) trong DMF (2,6ml) được cho thêm natri hydrua (60% theo khối lượng, 91mg, 2,27mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ môi trường. Sau đó, 2-flopyridin (100mg, 1,03mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 70°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng DCM và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, nước, và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-50% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất định lượng theo giả định, 301mg) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 293,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 2-((4-metylpiperidin-4-yl)oxy)pyridin dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl 4-metyl-4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-carboxylat (giả sử 301mg, 1,03mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tái tạo huyền phù trong MeOH và sau đó được xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (4ml). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối dihydroclorua (221mg, hiệu suất 100%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. ^1H NMR (400 MHz, d^6-DMSO) δ 8,12 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 3,26 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,64 (s,3H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-metyl-4-

(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 25mg, 0,077mmol) và 2-((4-metylpiperidin-4-yl)oxy)pyridin dihydroclorua (44mg, 0,17mmol) trong DMA (0,3ml) được cho thêm TEA (84µl, 0,61mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 105°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, nước, và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,6mg, hiệu suất 15%). (400 MHz, CDCl3) δ 8,32 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,54 (m, 1H). 7,13 (d, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).

Ví dụ 256



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-((5-metoxypyrazin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

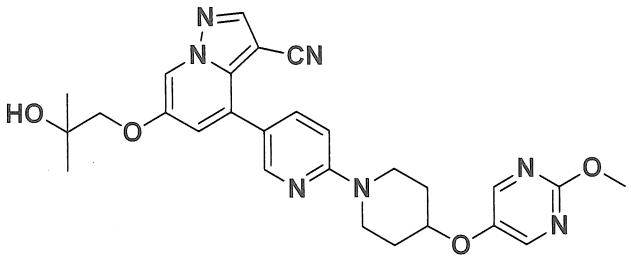
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-((5-metoxypyrazin-2-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-carboxylat (278mg, 1,38mmol) trong DMF (1,7ml) được cho thêm natri hydrua (60% theo khối lượng, 61mg, 1,52mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ môi trường. Sau đó, 2-clo-5-metoxypyrazin (100mg, 0,692mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng DCM và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, nước, và

nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-40% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất định lượng theo giả định, 214 mg) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 210,1 (M-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất 2-metoxy-5-(piperidin-4-yloxy)pyrazin dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((5-metoxypyrazin-2-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (giả sử 214mg, 0,692mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tái tạo huyền phù trong MeOH và xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (4ml). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối dihydroclorua (61,3mg, hiệu suất 21,7%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 210,1 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-((5-metoxypyrazin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 32mg, 0,098mmol) và 2-metoxy-5-(piperidin-4-yloxy)pyrazin dihydroclorua (61mg, 0,216mmol) trong DMA (0,3ml) được cho thêm TEA (107µl, 0,784mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, nước, và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (16,7mg, hiệu suất 33%). MS (apci) m/z = 516,25 (M+H).

Ví dụ 257



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-((2-metoxypyrimidin-5-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

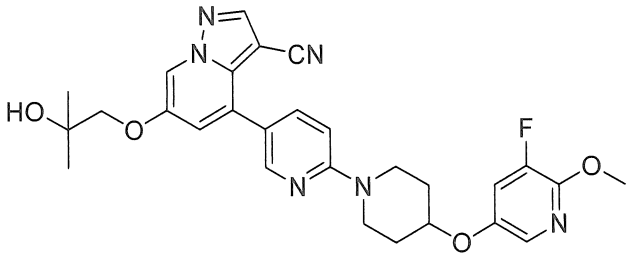
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-((2-metoxypyrimidin-5-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((metylsulfonyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (222mg, 0,793mmol) và 2-metoxypyrimidin-5-ol (100mg, 0,793mmol) trong DMF (2ml) được cho thêm kali cacbonat (219mg, 1,59mmol) và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, nước, và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 245mg) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 254,1 (M-*t*-bu).

Bước 2: Điều chế hợp chất 2-metoxy-5-(piperidin-4-yloxy)pyrimidin dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((2-metoxypyrimidin-5-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (giả sử 245mg, 0,793mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 45 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (4ml). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối dihydroclorua (166mg, hiệu suất 74,2%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 210,2 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-((2-metoxypyrimidin-5-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 31mg, 0,096mmol) 2-metoxy-5-(piperidin-4-yloxy)pyrimidin dihydroclorua (81mg, 0,287mmol) trong DMA (0,3ml) được cho thêm TEA (105µl, 0,765mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, nước, và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được

lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,6mg, hiệu suất 20%).

Ví dụ 258



4-(6-(4-((5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

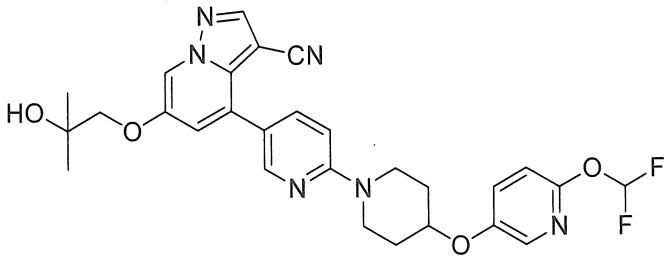
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-((5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((metylsulfonyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (197mg, 0,706mmol) và 5-flo-6-metoxypyridin-3-ol (101mg, 0,706mmol) trong DMF (1,8ml) được cho thêm kali cacbonat (195mg, 1,41mmol) và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 230mg) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 227,1 (M-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất 3-flo-2-metoxy-5-(piperidin-4-yloxy)pyridin. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (giả sử 230mg, 0,706mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 45 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-9% trong DCM với NH4OH 0,1-0,9% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (86mg, hiệu suất theo hai bước 54%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 227,10 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-((5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril.

Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 33mg, 0,102mmol) và 3-flo-2-metoxy-5-(piperidin-4-yloxy)pyridin (86mg, 0,380mmol) trong DMA (0,3ml) được cho thêm TEA (97µl, 0,712mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 105°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa, nước, và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (36mg, hiệu suất 67%). MS (apci) m/z = 533,20 (M+H).

Ví dụ 259



4-(6-(4-((6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-((6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((metylsulfonyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (133mg, 0,475mmol) và 6-(diflometoxy)pyridin-3-ol (76,5mg, 0,475mmol) trong DMF (1,2ml) được cho thêm kali cacbonat (197mg, 1,42mmol) và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ này được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 164mg) với độ tinh khiết đủ cho

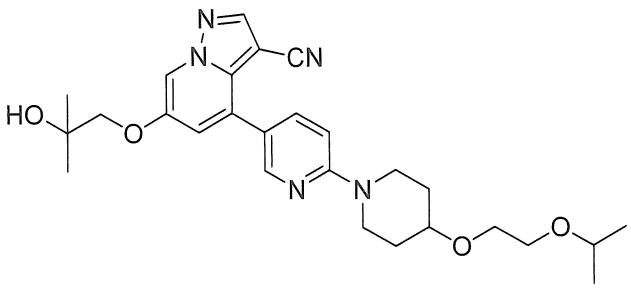
bước 2. MS (apci) m/z = 245,10 (M-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất 2-(diflometoxy)-5-(piperidin-4-yloxy)pyridin. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (giả sử 164mg, 0,706mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 45 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-9% trong DCM với NH4OH 0,1-0,9% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (61mg, hiệu suất theo hai bước 53%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 245,10 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-((6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril.

Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 31mg, 0,095mmol) và 2-(diflometoxy)-5-(piperidin-4-yloxy)pyridin (61mg, 0,25mmol) trong DMA (0,32ml) được cho thêm TEA (65µl, 0,477mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (21mg, hiệu suất 41%). MS (apci) m/z = 551,20 (M+H).

Ví dụ 260



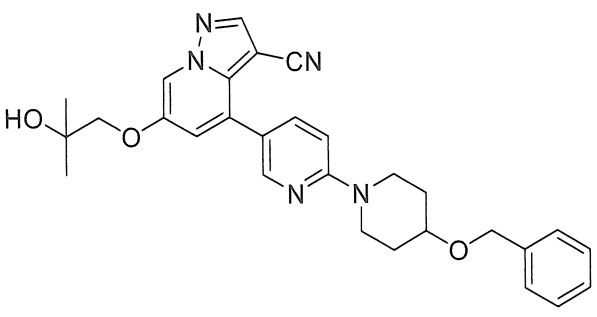
6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(2-isopropoxyetoxy)piperidin-1-yl)pyridin-

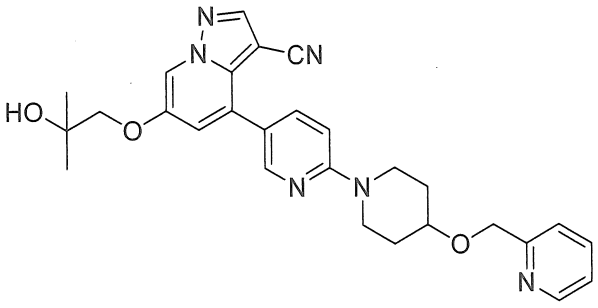
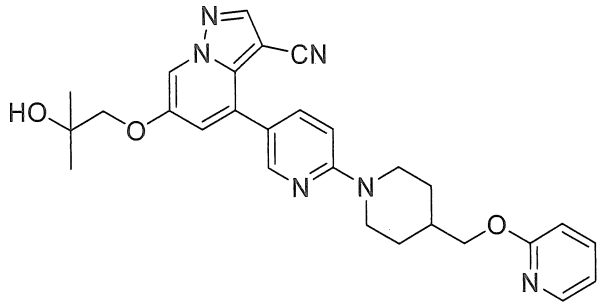
3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 35mg, 0,106mmol) và 4-[2-(propan-2-yloxy)etoxy]piperidin HCl (71mg, 0,319mmol) trong DMA (0,35ml) được cho thêm TEA (102µl, 0,744mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (52,5mg, hiệu suất 66%). MS (apci) m/z = 494,20 (M+H).

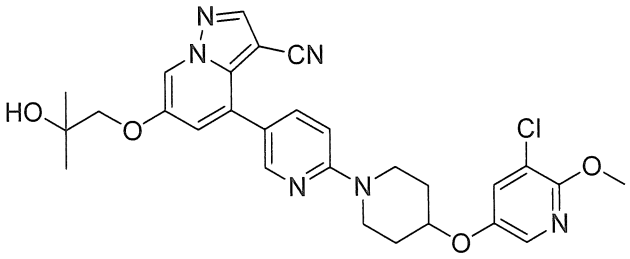
Các hợp chất trong Bảng MM được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 260**, thay thế 4-[2-(propan-2-yloxy)etoxy]piperidin HCl bằng ái nhân piperidin thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng MM

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
261		4-(6-(4-(benzyloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	498,20 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
262		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylmetoxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	499,20 (M+H)
263		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-((pyridin-2-yloxy)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	499,20 (M+H)

Ví dụ 264



4-(6-(4-((5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-((5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((metylsulfonyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (186mg, 0,664mmol) và 5-clo-6-metoxypyridin-3-ol (106mg, 0,664mmol) trong DMF (1,7ml) được cho thêm kali cacbonat (275mg, 1,99mmol) và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 105°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ này được

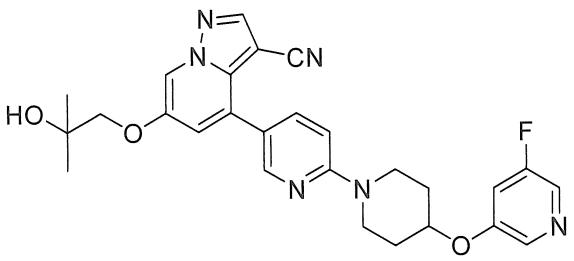
làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 228mg) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 243,10 (M-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất 3-clo-2-metoxy-5-(piperidin-4-yloxy)pyridin. Dung dịch chứa 4-((5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (giả sử 228mg, 0,664mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-9% trong DCM với NH_4OH 0,1-0,9% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (65mg, hiệu suất theo hai bước 40%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 243,10 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-((5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril.

Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 26mg, 0,079mmol) và 3-clo-2-metoxy-5-(piperidin-4-yloxy)pyridin (82mg, 0,338mmol) trong DMA (0,26ml) được cho thêm TEA (76µl, 0,553mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (12mg, hiệu suất 28%). MS (apci) m/z = 549,15 (M+H).

Ví dụ 265



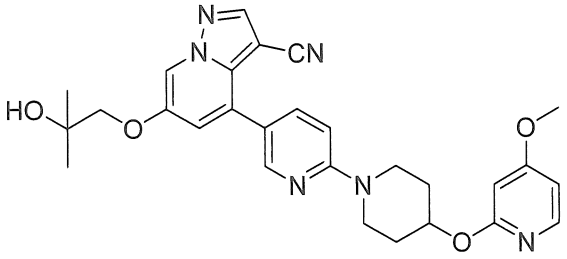
4-(6-(4-((5-flopyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-((5-flopyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((metylsulfonyl)oxy)piperidin-1-carboxylat (257mg, 0,920mmol) và 3-flo-5-hydroxypyridin (104mg, 0,920mmol) trong DMF (2,3ml) được cho thêm kali cacbonat (381mg, 2,76mmol) và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 105°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ này được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 273mg) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 297,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 3-flo-5-(piperidin-4-yloxy)pyridin. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((5-flopyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (giả sử 273mg, 0,920mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-9% trong DCM với NH_4OH 0,1-0,9% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (89mg, hiệu suất theo hai bước 49%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 197,10 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-((5-flopyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 25,5mg, 0,078mmol) và 3-flo-5-(piperidin-4-yloxy)pyridin (15,3mg, 0,781mmol) trong DMA (0,26ml) được cho thêm TEA (75µl, 0,547mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (12mg, hiệu suất 31%). MS (apci) m/z = 503,25 (M+H).

Ví dụ 266



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-((4-metoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

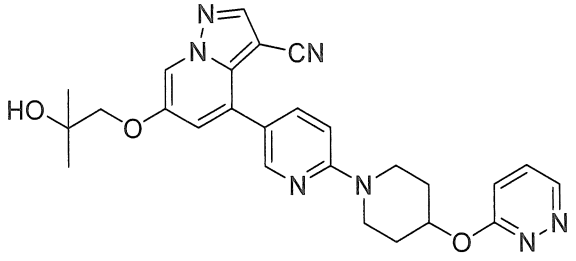
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-((4-metoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-Butyl 4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-carboxylat (146mg, 0,725mmol) trong DMF (2,4ml) được cho thêm natri hydrua (60% theo khối lượng, 37,7mg, 0,943mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường. Sau đó 2-clo-4-metoxypyridin (104mg, 0,725mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 92 giờ ở nhiệt độ 95°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, nước, và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất định lượng theo giả định, 224mg) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 309,1 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-metoxy-2-(piperidin-4-yloxy)pyridin. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((4-metoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (giả sử 224mg, 0,725mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tái tạo huyền phù trong DCM và dung dịch này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-9% trong DCM với NH_4OH 0,1-0,9% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (54mg, hiệu suất theo hai bước 36%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 209,1 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-((4-metoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 25mg, 0,077mmol) và 4-metoxy-2-(piperidin-4-yloxy)pyridin (16mg, 0,077mmol) trong DMA (0,3ml) được cho thêm TEA (73µl, 0,54mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng

EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, nước, và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (16,7mg, hiệu suất 33%). MS (apci) m/z = 515,20 (M+H).

Ví dụ 267



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(pyridazin-3-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

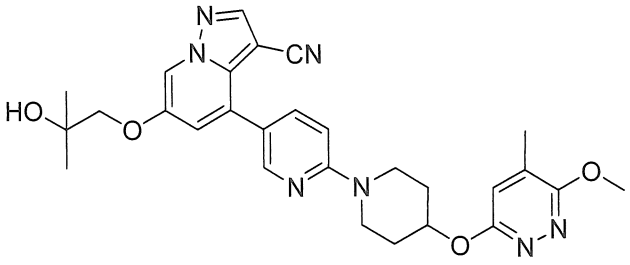
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(pyridazin-3-yloxy)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-carboxylat (140mg, 0,696mmol) trong DMF (2,3ml) được cho thêm natri hydrua (60% theo khối lượng, 56mg, 1,39mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường. Sau đó 3-clopyridazin (159mg, 1,39mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 95°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, nước, và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất định lượng theo giả định, 194 mg) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 280,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 3-(piperidin-4-yloxy)pyridazin. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(pyridazin-3-yloxy)piperidin-1-carboxylat (giả sử 194mg, 0,696mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tái

tạo huyền phù trong DCM và dung dịch này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-9% trong DCM với NH_4OH 0,1-0,9% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (111mg, hiệu suất theo hai bước 89%) với độ tinh khiết đủ cho bước tiếp theo. MS (apci) m/z = 180,1 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(pyridazin-3-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 28mg, 0,086mmol) và 3-(piperidin-4-yloxy)pyridazin (46mg, 0,257mmol) trong DMA (0,3ml) được cho thêm TEA (82µl, 0,601mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa, nước, và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (23,5mg, hiệu suất 56%). MS (apci) m/z = 486,20 (M+H).

Ví dụ 268



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-((6-metoxy-5-metylpyridazin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

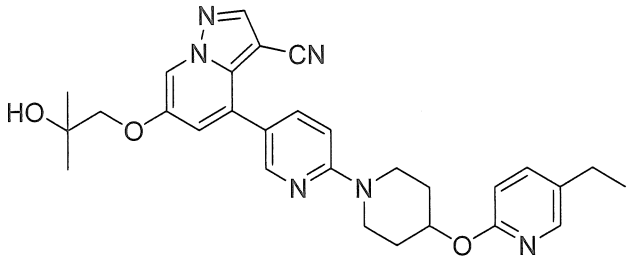
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-((6-metoxy-5-metylpyridazin-3-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-carboxylat (761mg, 3,78mmol) trong DMF (7,9ml) được cho thêm natri hydrua (60% theo khối lượng, 164mg, 4,10mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ môi trường. Sau đó 6-clo-3-metoxy-4-metylpyridazin (500mg, 3,15mmol) được thêm

vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, nước, và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất định lượng theo giả định, 1,019g) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 324,1 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 3-metoxy-4-metyl-6-(piperidin-4-yloxy)pyridazin. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((6-metoxy-5-metylpyridazin-3-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (giả sử 1,019g, 3,15mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tái tạo huyền phù trong DCM và dung dịch này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-9% trong DCM với NH_4OH 0,1-0,9% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (70mg, hiệu suất theo hai bước 10%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 224,15 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-((6-metoxy-5-metylpyridazin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 51mg, 0,156mmol) và 3-metoxy-4-metyl-6-(piperidin-4-yloxy)pyridazin (70mg, 0,314mmol) trong DMA (0,8ml) được cho thêm TEA (150µl, 1,09mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 40 giờ ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, nước, và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (26,5mg, hiệu suất 32%). MS (apci) m/z = 530,30 (M+H).

Ví dụ 269



4-(6-(4-((5-etylpyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

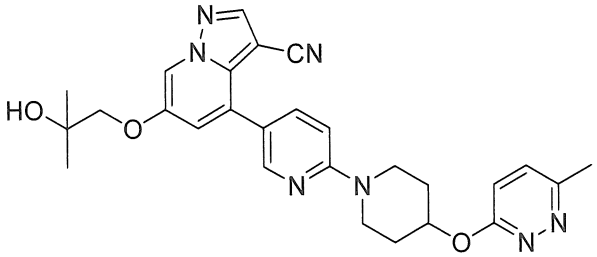
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-((5-etylpyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-carboxylat (1,42g, 7,06mmol) trong DMF (11,8ml) được cho thêm natri hydrua (60% theo khối lượng, 311mg, 7,77mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường. Sau đó, 2-clo-5-etylpyridin (1,00g, 3,15mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ 90°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và tert-butyl 4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-carboxylat (1,42g, 7,06mmol) và natri hydrua (60% theo khối lượng, 311mg, 7,77mmol) bổ sung được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ 90°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và tert-butyl 4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-carboxylat (1,42g, 7,06mmol) và natri hydrua (60% theo khối lượng, 311mg, 7,77mmol) bổ sung được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ 90°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng nước và $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tái tạo huyền phù trong DCM và dung dịch này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (5-50% EtOAc trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất định lượng theo giả định, 2,163g) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 307,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 5-etyl-2-(piperidin-4-yloxy)pyridin. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((5-etylpyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (giả sử 2,163g, 7,06mmol) trong 5ml DCM được xử lý bằng TFA (10ml, 130mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tái tạo huyền phù trong DCM và dung dịch này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-9% trong DCM với NH_4OH 0,1-0,9% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (835mg, hiệu suất theo hai bước 57%) với độ tinh

khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 207,20 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-((5-etylpyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 25mg, 0,077mmol) và 5-etyl-2-(piperidin-4-yloxy)pyridin (55mg, 0,27mmol) trong DMA (0,8ml) được cho thêm TEA (73µl, 0,54mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 40 giờ ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,7mg, hiệu suất 17%). MS (apci) m/z = 513,30 (M+H).

Ví dụ 270



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-((6-metylpyridazin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

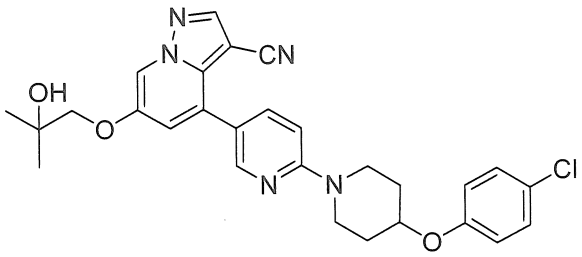
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-((6-metylpyridazin-3-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-carboxylat (313mg, 1,56mmol) trong DMF (1,94ml) được cho thêm natri hydrua (60% theo khối lượng, 68,4mg, 1,71mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ môi trường. Sau đó, 3-clo-6-metylpyridazin (100mg, 0,778mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp

được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất định lượng theo giả định, 228mg) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 294,20 (M+H).

Bước 2: 3-metyl-6-(piperidin-4-yloxy)pyridazin. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((6-metylpyridazin-3-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (giả sử 228mg, 0,778mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tái tạo huyền phù trong DCM và dung dịch này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-9% trong DCM với NH_4OH 0,1-0,9% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (104mg, hiệu suất theo hai bước 69%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 194,1 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-((6-metylpyridazin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 32mg, 0,098mmol) và 3-metyl-6-(piperidin-4-yloxy)pyridazin (57mg, 0,29mmol) trong DMA (0,3ml) được cho thêm TEA (67µl, 0,49mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (25mg, hiệu suất 51%). MS (apci) m/z = 500,20 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H). 7,15 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,56 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,39 (s, 6H).

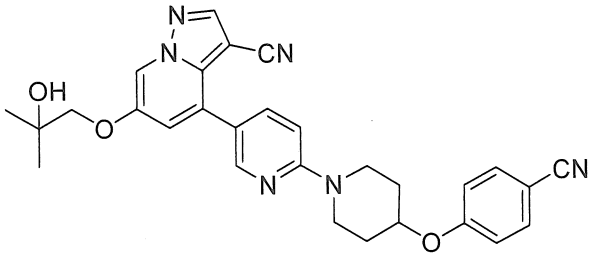
Ví dụ 271



4-(6-(4-(4-clophenoxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 25,5mg, 0,078mmol) và 4-(4-clophenoxy)piperidin hydroclorua (38,8mg, 0,156mmol) trong DMA (0,5ml) được cho thêm TEA (33µl, 0,234mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $Na_2CO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (28mg, hiệu suất 70%). MS (apci) m/z = 518,1 (M+H).

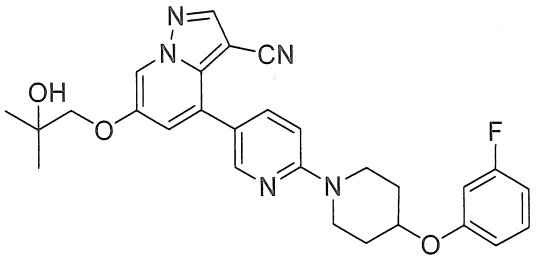
Ví dụ 272



4-(6-(4-(4-xyanophenoxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 271**, thay thế 4-(4-clophenoxy)piperidin hydroclorua bằng 4-(piperidin-4-yloxy)benzonitril. MS (apci) m/z = 509,2 (M+H).

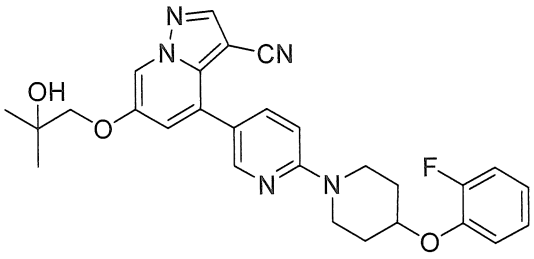
Ví dụ 273



4-(6-(4-(3-flophenoxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 28mg, 0,085mmol) và 4-(3-flophenoxy)piperidin hydroclorua (39mg, 0,170mmol) trong DMA (0,6ml) được cho thêm TEA (47µl, 0,34mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $Na_2CO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (25,5mg, hiệu suất 60%). MS (apci) m/z = 502,2 (M+H).

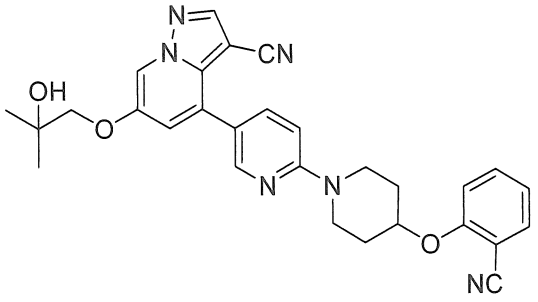
Ví dụ 274



4-(6-(4-(2-flophenoxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 273**, thay thế 4-(3-flophenoxy)piperidin hydroclorua bằng 4-(2-flophenoxy)piperidin. MS (apci) m/z = 502,2 (M+H).

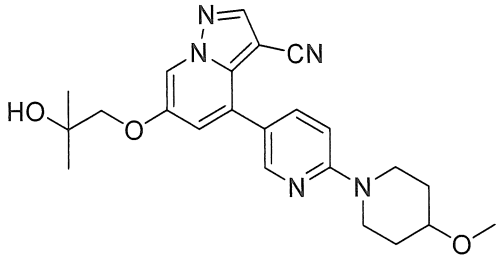
Ví dụ 275



4-(6-(4-(2-xyanophenoxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 27mg, 0,083mmol) và 2-(piperidin-4-yloxy)benzonitril (34mg, 0,166mmol) trong DMA (0,42ml) được cho thêm TEA (70µl, 0,498mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $Na_2CO_{3(dung dịch nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (23mg, hiệu suất 55%). MS (apci) m/z = 509,2 (M+H).

Ví dụ 276

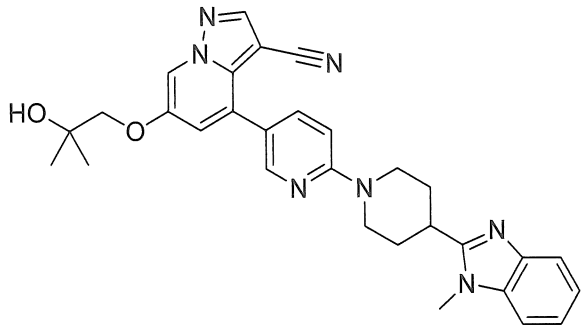


6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-metoxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 26,1mg, 0,08mmol) trong DMA (1ml) được cho thêm 4-metoxy-piperidin (9,7mg, 0,084mmol), sau đó cho thêm TEA (54µl, 0,40mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Phản ứng

được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và 4-metoxypiperidin bổ sung (5mg, 0,04mmol) được thêm vào. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (axeton 5-50% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô trong chân không và được tinh chế lại bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $Na_2CO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (23mg, hiệu suất 55%). MS (apci) m/z = 422,2 (M+H).

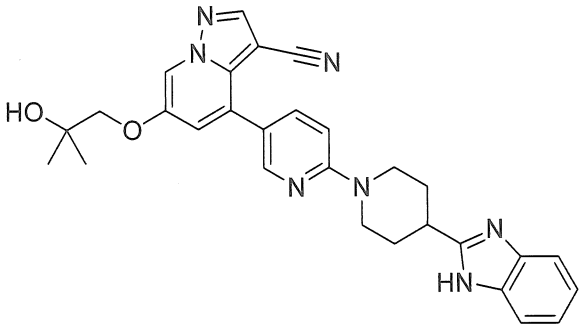
Ví dụ 277



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 50mg, 0,15mmol) và 1-metyl-2-(piperidin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol dihydroclorua (66mg, 0,23mmol) và DIEA (133µl, 0,77mmol) được kết hợp trong DMSO (306µl). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 72 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (5-45% ACN trong nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (38mg, hiệu suất 47%). MS (apci) m/z = 522,2 (M+H).

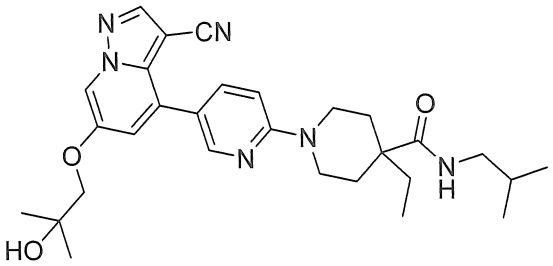
Ví dụ 278



4-(6-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 277**, thay thế 1-metyl-2-(piperidin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol dihydroclorua bằng 2-(piperidin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol. MS (apci) m/z = 508,2 (M+H).

Ví dụ 279



1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-etyl-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit

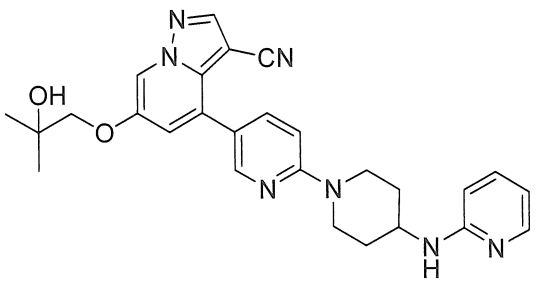
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-etyl-4-(isobutylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat. Hỗn hợp của axit 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-etylpiperidin-4-carboxylic (260mg, 1,01mmol), HATU (461mg, 1,21mmol), và 2-metylpropan-1-amin (81mg, 1,11mmol) trong DMF (4ml) được xử lý bằng DIEA (352µl, 2,0mmol) và sau đó được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-95% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 316mg) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 256,2 ($M-Bu^t$).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-etyl-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit. Dung dịch chứa tert-butyl 4-etyl-4-(isobutylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (giả sử 316mg,

1,01mmol) trong 2ml DCM được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được pha loãng bằng DCM: IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (101mg, hiệu suất theo hai bước 84%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 213,2 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-etyl-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 20mg, 0,06mmol) và 4-etyl-N-phenylpiperidin-4-carboxamit (42mg, 0,18mmol) trong DMA (0,25ml) được cho thêm TEA (41µl, 0,30mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 14 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế lại bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-30% trong DCM với NH_4OH 0-2% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (21mg, hiệu suất 65%) MS (apci) m/z=519,3 (M+H).

Ví dụ 280

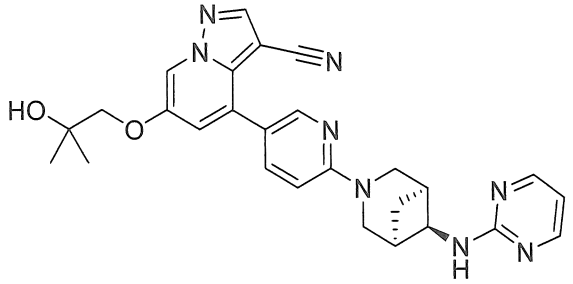


6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylamino)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 38mg, 0,117mmol) N-(piperidin-4-

yl)pyridin-2-amin (42mg, 0,235mmol) trong DMA (0,78ml) được cho thêm TEA (98µl, 0,70mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (11mg, hiệu suất 20%) MS (apci) m/z= 484,2 (M+H).

Ví dụ 281



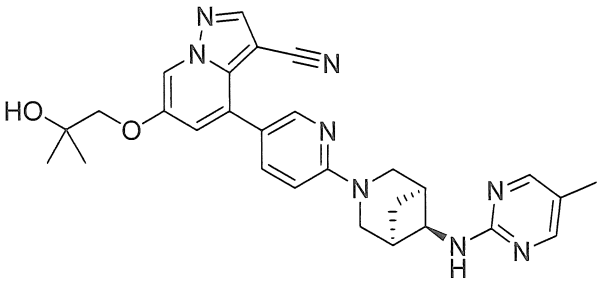
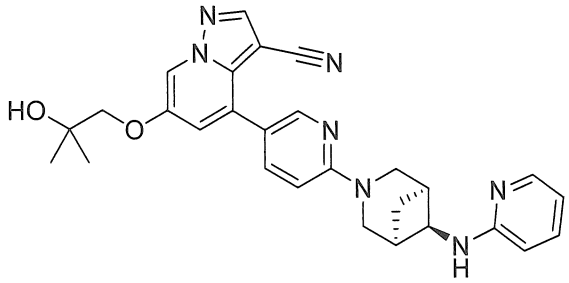
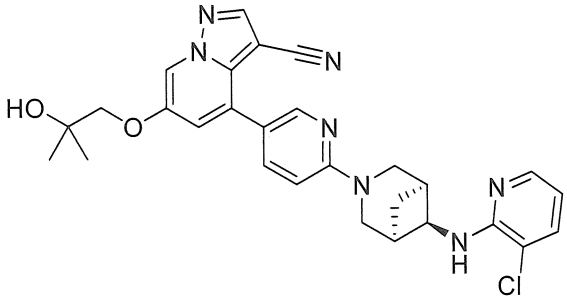
6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-((1R,5S,6r)-6-(pyrimidin-2-ylamino)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril.

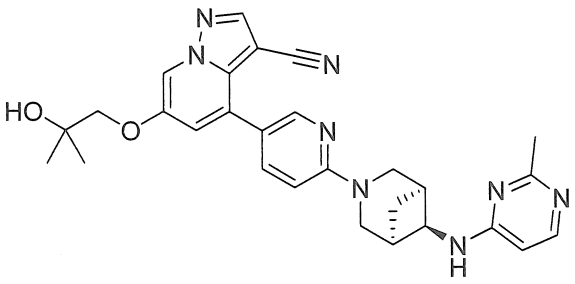
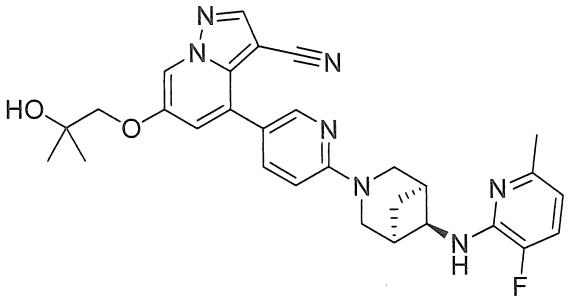
Hỗn hợp của 4-(6-((1R,5S,6r)-6-amino-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P63**; 25mg, 0,051mmol) và 2-clopyrimidin (8,7mg, 0,076mmol) trong DMSO (102µl) được cho thêm DIEA (44µl, 0,25mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (5-40% ACN trong nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,5mg, hiệu suất 38%) MS (apci) m/z= 497,25 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng NN được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 281**, thay thế 2-clopyrimidin bằng dị vòng được halogen hóa thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành

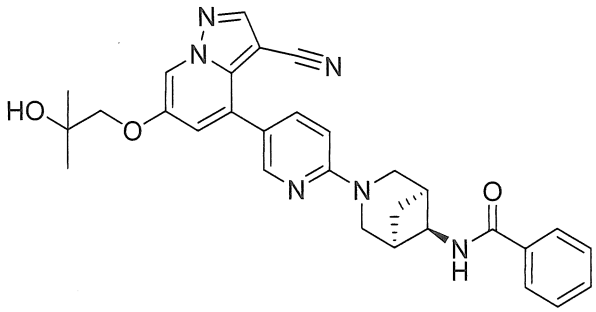
bazơ tự do).

Bảng NN

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
282		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-((1R,5S,6r)-6-((5-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	511,2 (M+H)
283		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-((1R,5S,6r)-6-(pyridin-2-ylamino)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	496,1 (M+H)
284		4-(6-((1R,5S,6r)-6-((3-clopyridin-2-yl)amino)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	530,1 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
285		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-((1R,5S,6r)-6-((2-metylpyrimidin-4-yl)amino)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	511,2 (M+H)
286		4-(6-((1R,5S,6r)-6-((3-flo-6-metylpyridin-2-yl)amino)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	475,2 (M+H) 497,1 (M+Na)

Ví dụ 287

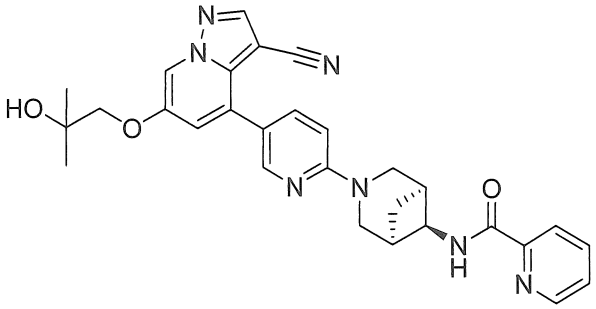


N-((1R,5S,6r)-3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)benzamit

Hỗn hợp của 4-(6-((1R,5S,6r)-6-amino-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P63;** 25mg, 0,051mmol), HATU (21mg, 0,056mmol), và axit

benzoic (7mg, 0,061mmol) trong DMSO (254µl) được xử lý bằng DIEA (44µl, 0,254mmol) và sau đó được khuấy trong 2 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-50% trong nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (22,8mg, hiệu suất 86%) MS (apci) m/z= 523,2 (M+H), 545,2 (M+Na).

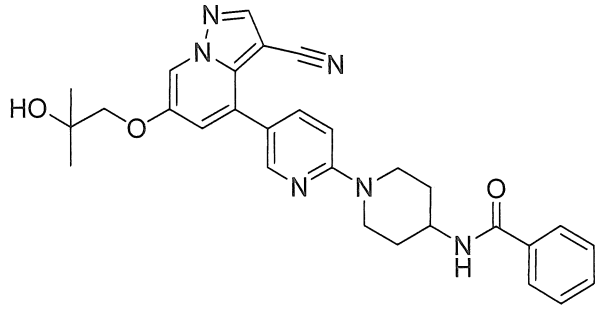
Ví dụ 288



N-((1R,5S,6r)-3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)picolinamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 287**, thay thế axit benzoic bằng axit picolinic. MS m/z = 524,2 (M+H), 546,2 (M+Na)

Ví dụ 289



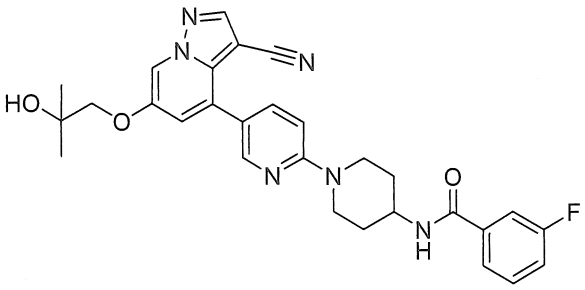
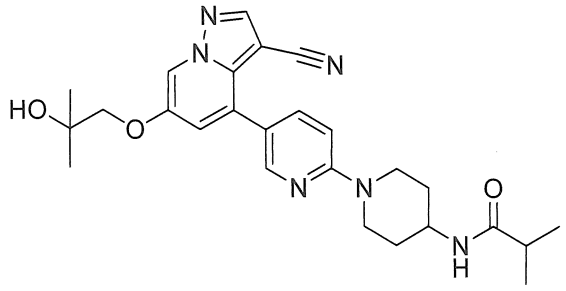
N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)benzamit

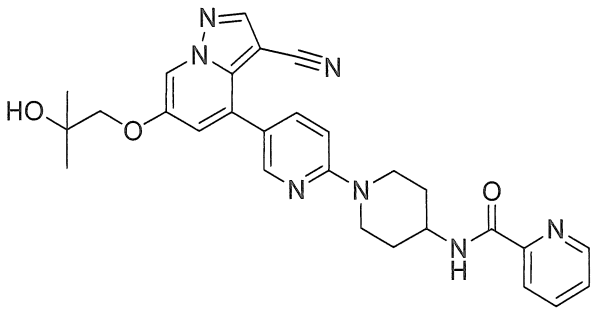
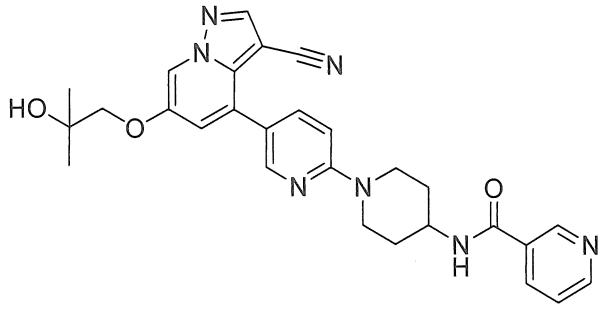
Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P64;** 20mg, 0,049mmol), HATU (21mg, 0,054mmol), và axit benzoic (9mg, 0,24mmol) trong DCM (0,5ml) được xử lý bằng DIEA (43µl, 0,054mmol) và sau đó được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung

môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (43,7mg, hiệu suất 49,3%). MS (apci) m/z = 511,20 (M+H).

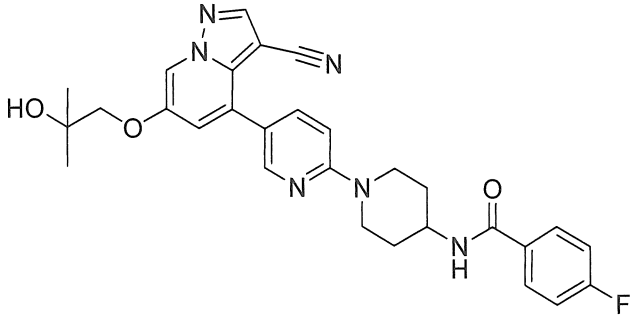
Các hợp chất trong Bảng OO được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 289**, thay thế axit benzoic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng OO

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
290		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-3-flobenzamit	529,20 (M+H)
291		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)isobutyramit	477,20 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
292		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)picolinamit	512,20 (M+H)
293		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)nicotinamit	512,20 (M+H)

Ví dụ 294

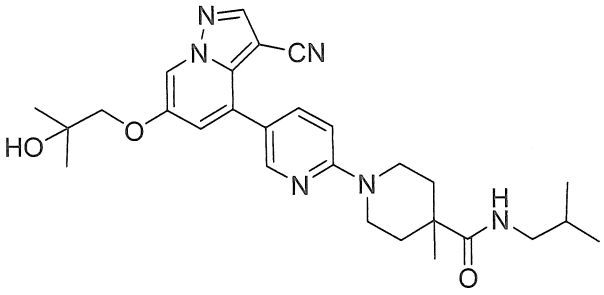


N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-4-flobenzamit

Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P64;** 20mg, 0,049mmol), HATU (21mg, 0,054mmol), và axit 4-flobenzoic (69mg, 0,049mmol) trong DCM (0,5ml) được xử lý bằng DIEA (43µl, 0,049mmol) và sau đó được khuấy trong 2,5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong ACN:nước theo tỷ lệ 60:40 chứa TFA 2%. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm

dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (16mg, hiệu suất 60%). MS (apci) m/z = 529,20 (M+H).

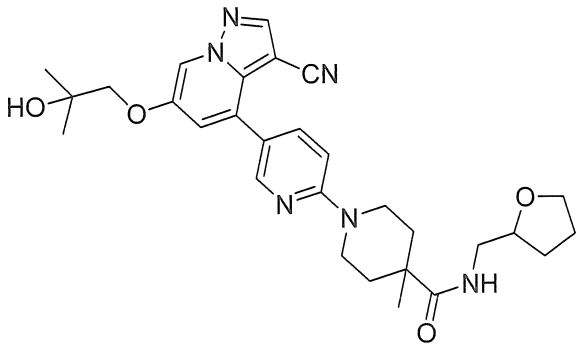
Ví dụ 295



1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutyl-4-metylpiperidin-4-carboxamit

Hỗn hợp của axit 1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-carboxylic (**Hợp chất trung gian P65;** 30mg, 0,067mmol), HATU (31mg, 0,080mmol), và isobutylamin (6mg, 0,08mmol) trong DCM (133µl) được xử lý bằng DIEA (35µl, 0,2mmol) và sau đó được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với DCM/Hexan và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (12mg, hiệu suất 36%). MS (apci) m/z = 505,3 (M+H).

Ví dụ 296

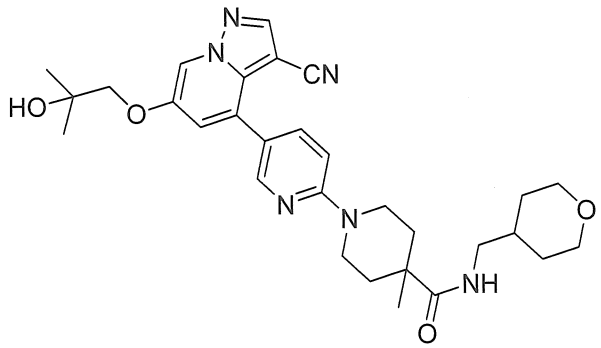


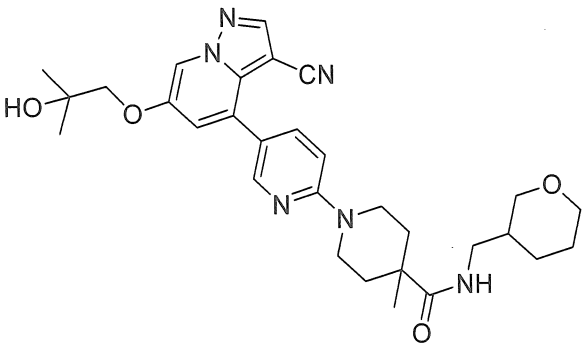
1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metyl-N-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxamit

Hỗn hợp của axit 1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-carboxylic (**Hợp chất trung gian P65;** 30mg, 0,067mmol), HATU (30mg, 0,080mmol), và (tetrahydrofuran-2-yl)metanamin (7mg, 0,067mmol) trong DCM (133µl) được xử lý bằng DIEA (35µl, 0,20mmol) và sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với DCM/Hexan và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (24mg, hiệu suất 67%). MS (apci) m/z = 533,3 (M+H).

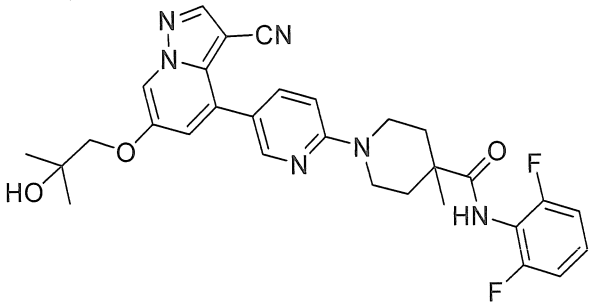
Các hợp chất trong Bảng PP được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 296**, thay thế (tetrahydrofuran-2-yl)metanamin bằng amin thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng PP

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
297		1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metyl-N-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)piperidin-4-	547,3 (M+H)

		carboxamit	
298		1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metyl-N-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metyl)piperidin-4-carboxamit	547,3 (M+H)

Ví dụ 299



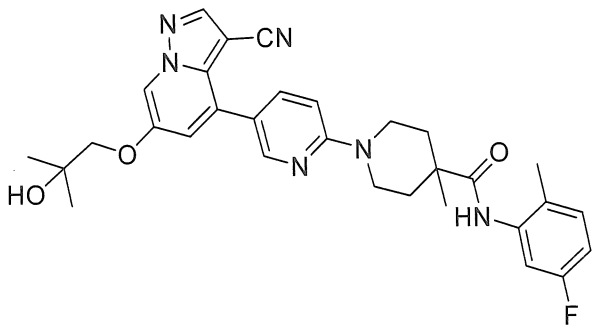
1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-(2,6-diflophenyl)-4-metylpiperidin-4-carboxamit

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-((2,6-diflophenyl)carbamoyl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa 2,6-difloanilin (226,2µl, 2,24mmol) trong toluen (9,0ml) được xử lý bằng trimetyl nhôm (1,1ml, 2,24mmol) được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường. Sau đó, dung dịch này được xử lý bằng etyl N-Boc-4-metylpiperidin-4-carboxylat (506mg, 1,86mmol) và sau đó được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 70°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và xử lý bằng NaK Tartrat 0,5M và pha loãng bằng EtOAc. Dung dịch hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-75% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (211mg, hiệu suất 32%) MS (apci) m/z= 343,2 (M-H).

Bước 2: Điều chế hợp chất N-(2,6-diflophenyl)-4-metylpiperidin-4-carboxamit. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((2,6-diflophenyl)carbamoyl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat (211mg, 0,60mmol) trong 20µl DCM được xử lý bằng TFA (20µl, 0,26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với DCM/Hexan và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (107mg, hiệu suất theo hai bước 71%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 255,1 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-(2,6-diflophenyl)-4-metylpiperidin-4-carboxamit. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 46mg, 0,14mmol) và N-(2,6-diflophenyl)-4-metylpiperidin-4-carboxamit (108mg, 0,46mmol) trong DMSO (0,564ml) được cho thêm DIEA (74µl, 0,42mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 70°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với DCM/Hexan và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (50mg, hiệu suất 63%) MS (apci) m/z=561,3 (M+H).

Ví dụ 300



1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-(5-flo-2-metylphenyl)-4-metylpiperidin-4-carboxamit

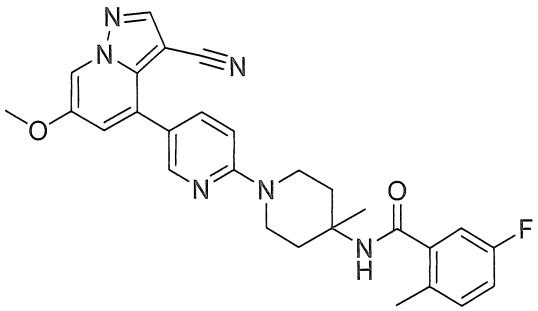
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-((5-flo-2-metylphenyl)carbamoyl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa 5-flo-2-metylanilin (586mg, 4,68mmol) trong toluen (12,0ml) được xử lý bằng trimetyl nhôm (2,3ml, 4,68mmol) được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường. Sau đó, dung dịch này được xử lý bằng 1-(tert-butyl) 4-etyl 4-metylpiperidin-1,4-dicarboxylat (635mg, 2,341mmol) và sau đó được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 70°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và xử lý bằng NaK Tartrat 0,5M và pha loãng bằng EtOAc. Dung dịch hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-75% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (266mg, hiệu suất 32%) MS (apci) m/z= 349,2 (M-H).

Bước 2: Điều chế hợp chất N-(5-flo-2-metylphenyl)-4-metylpiperidin-4-carboxamit. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((5-flo-2-metylphenyl)carbamoyl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat (211mg, 0,60mmol) trong 25µl DCM được xử lý bằng TFA (25µl, 0,32mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung dịch nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với DCM/Hexan và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (127mg, hiệu suất theo hai bước 64%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 251,1 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-(5-flo-2-metylphenyl)-4-metylpiperidin-4-carboxamit. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 55mg, 0,17mmol) và N-(5-flo-2-metylphenyl)-4-metylpiperidin-4-carboxamit (127mg, 0,51mmol) trong DMSO (12µl) được cho thêm DIEA (88µl, 0,51mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 70°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và

cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với DCM/hexan và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (48mg, hiệu suất 51%) MS (apci) m/z=557,3 (M+H).

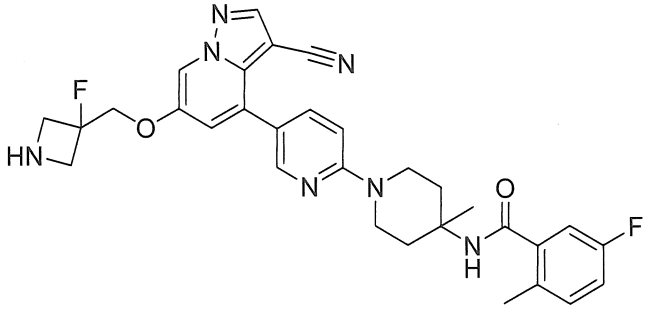
Ví dụ 301



N-(1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit

Dung dịch chứa N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit (**P68,** 30mg, 0,619mmol) trong DMF (0,6ml) được cho thêm kali cacbonat (26mg, 0,186mmol), sau đó cho thêm iodometan (6µl, 0,09mmol) và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tái tạo huyền phù trong DCM (2ml) và tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit EtOAc 10-90% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9mg, hiệu suất 29%) MS (apci) m/z=499,2 (M+H).

Ví dụ 302



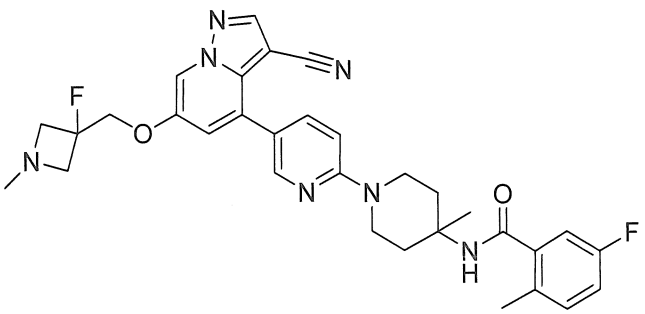
N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-floazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-

yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(((3-xyano-4-(6-(4-(5-flo-2-metylbenzamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat. Hỗn hợp của N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit (**Hợp chất trung gian P68;** 47mg, 0,097mmol) và tert-butyl 3-(bromometyl)-3-floazetidin-1-carboxylat (39mg, 0,146mmol) được cho thêm xesi cacbonat (126mg, 0,388mmol) trong DMA (1ml) và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit, EtOAc 25-50% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (62mg, hiệu suất 95%) MS (apci) m/z=672,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-floazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(((3-xyano-4-(6-(4-(5-flo-2-metylbenzamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat (62mg, 0,09mmol) trong DCM (4ml) được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp, pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và được rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và nước muối. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. (42mg, hiệu suất 80%) MS (apci) m/z=572,3 (M+H).

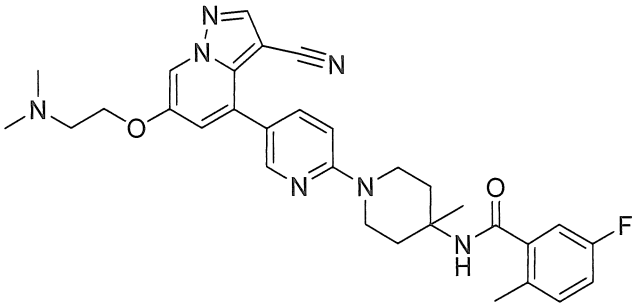
Ví dụ 303



N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-flo-1-metylazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit

Hỗn hợp của N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-floazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit (Ví dụ 302; 30mg, 0,053mmol), formaldehyt (20µl, 0,26mmol), và $NaBH(AcO)_3$ (56mg, 0,26mmol) được hòa tan trong DMA (2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp, pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và được rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và nước muối. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (27mg, hiệu suất 87%) MS (apci) m/z = 586,3 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32-8,30 (m, 1H), 8,19-8,15 (m, 2H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,80-6,77 (m, 1H), 5,50 (br s, 1H), 4,36-4,29 (m, 2H), 4,05-3,92 (m, 2H), 3,75-3,57 (m, 2H), 3,43-3,32 (m, 2H), 3,26-3,13 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,33-2,21 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,58 (s, 3H).

Ví dụ 304



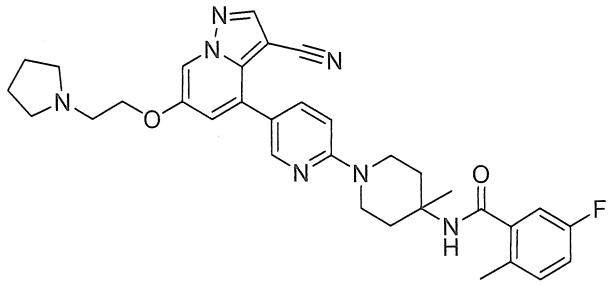
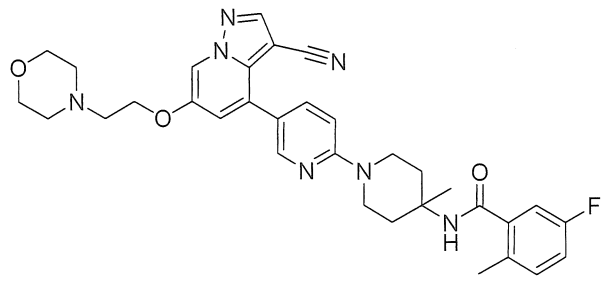
N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(dimetylamino)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit

Hỗn hợp của N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit (**Hợp chất trung gian P68;** 39mg, 0,08mmol) và 2-bromo-N,N-dimetyletan-1-amin hydrobromua (37mg, 0,16mmol) được cho thêm xesi cacbonat (105mg, 0,32mmol) trong DMA (1ml) và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc

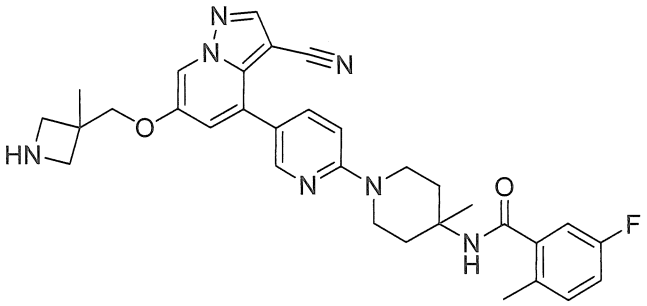
và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit MeOH 2-4% trong DCM. Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế lại được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp, pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và được rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và nước muối. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8mg, hiệu suất 18%) MS (apci) m/z = 556,3 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng QQ được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 304**, thay thế 2-bromo-N,N-dimetyletan-1-amin hydrobromua bằng alkyl halogenua thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng QQ

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
305		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit	582,3 (M+H)
306		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit	598,3 (M+H)

Ví dụ 307



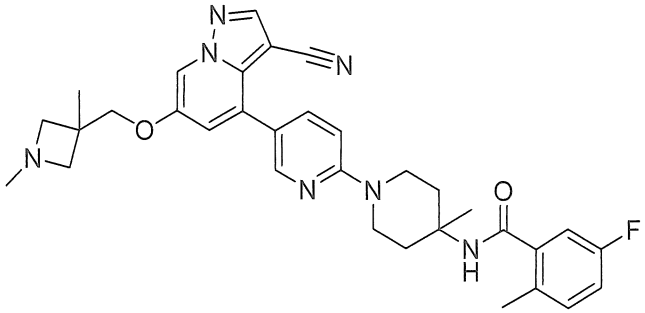
N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-metylazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(((3-xyano-4-(6-(4-(5-flo-2-metylbenzamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-metylazetidin-1-carboxylat. Hỗn hợp của N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit (**Hợp chất trung gian P68;** 42mg, 0,087mmol) và tert-butyl 3-(bromometyl)-3-metylazetidin-1-carboxylat (34mg, 0,13mmol) được cho thêm xesi cacbonat (113mg, 0,347mmol) trong DMA (1ml) và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước và các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit EtOAc 50-100% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (21mg, hiệu suất 36%) MS (apci) m/z=668,4 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-metylazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(((3-xyano-4-(6-(4-(5-flo-2-metylbenzamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-metylazetidin-1-carboxylat (21mg, 0,03mmol) trong DCM (4ml) được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp, pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và được rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và nước muối. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong

chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. (13mg, hiệu suất 73%) MS (apci) m/z=568,3 (M+H).

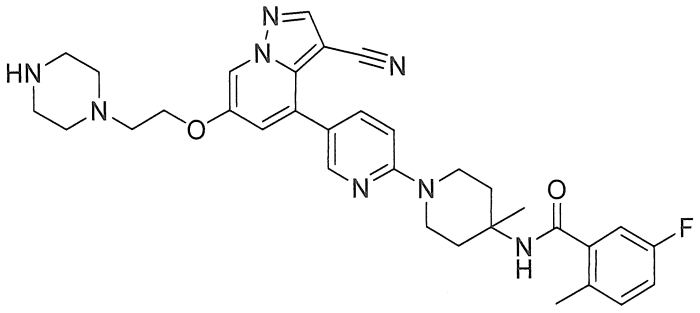
Ví dụ 308



N-(1-(5-(3-xyano-6-((1,3-dimetylazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit

Hỗn hợp của N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-metylazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit (**Ví dụ 307**; 12mg, 0,021mmol), formaldehyt (8µl, 0,106mmol), và $NaBH(AcO)_3$ (22mg, 0,106mmol) được hòa tan trong DCM (4ml). Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp, pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và được rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và nước muối. Sau đó, các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10mg, hiệu suất 81%) MS (apci) m/z = 582,3 (M+H).

Ví dụ 309



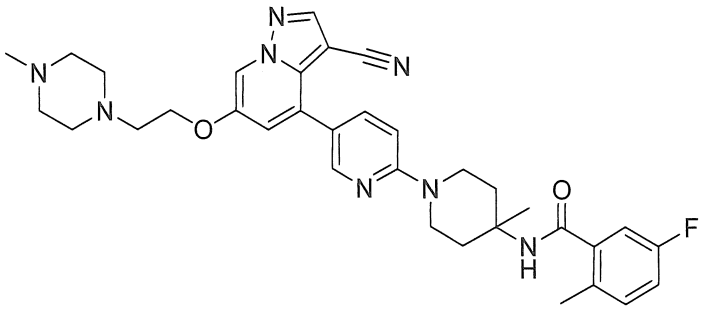
N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-(2-((3-xyano-4-(6-(4-(5-flo-2-

metylbenzamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)piperazin-1-carboxylat. Hỗn hợp của N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit (**Hợp chất trung gian P68;** 55mg, 0,114mmol), tert-Butyl 4-(2-cloetyl)tetrahydro-1(2H)-pyrazin carboxylat (57mg, 0,227mmol) được cho thêm xesi cacbonat (148mg, 0,454mmol) trong DMA (1ml) và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước và các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit (EtOAc 50-100% trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (49mg, hiệu suất 62%) MS (apci) m/z=697,4 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit. Dung dịch chứa tert-butyl 4-(2-((3-xyano-4-(6-(4-(5-flo-2-metylbenzamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)piperazin-1-carboxylat (49mg, 0,070mmol) trong DCM (4ml) được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế lại bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit (MeOH 4% trong DCM với TFA 1% làm dung môi rửa giải) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. (33mg, hiệu suất 79%) MS (apci) m/z=597,3 (M+H).

Ví dụ 310

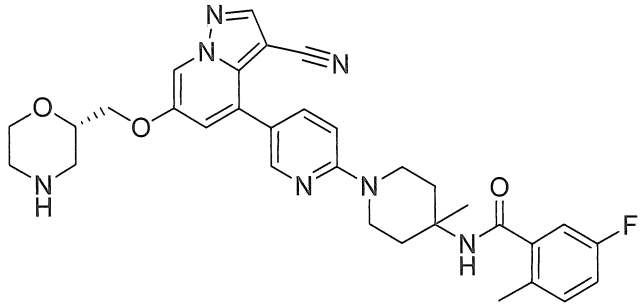


N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit

Dung dịch chứa N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-

a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit (**Ví dụ 309**; 27mg, 0,045mmol) trong DCM (0,25ml) và MeOH (0,25ml) được cho thêm formaldehyt (17µl, 0,226mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (48mg, 0,226mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với DCM/Hexan và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (12,5mg, hiệu suất 45%) MS (apci) m/z=611,4 (M+H).

Ví dụ 311



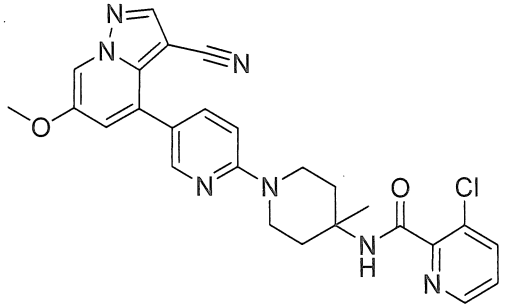
(S)-N-(1-(5-(3-xyano-6-(morpholin-2-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (S)-2-(((3-xyano-4-(6-(4-(5-flo-2-metylbenzamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat. N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit (**Hợp chất trung gian P68;** 30mg, 0,062mmol) được cho thêm xesi cacbonat (22mg, 0,068mmol) trong DMA (1,2ml). Hỗn hợp tạo thành được thổi $Ar_{(khí)}$ và khuấy trong 10 phút. (S)-tert-butyl 2-(bromometyl)morpholin-4-carboxylat (26mg, 0,093mmol) được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp tạo thành được thổi $Ar_{(khí)}$ và khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối và các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (42mg, hiệu suất 99%) MS (apci) m/z=684,3(M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (S)-N-(1-(5-(3-xyano-6-(morpholin-2-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-

metylbenzamit. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-2-(((3-xyano-4-(6-(4-(5-flo-2-metylbenzamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (42mg, 0,061mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng TFA (0,31ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tái tạo huyền phù trong DCM (2ml). Dung dịch này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0,5-10% trong DCM với NH_4OH 0,05-1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6mg, hiệu suất 16%) MS (apci) m/z=584,3 (M+H).

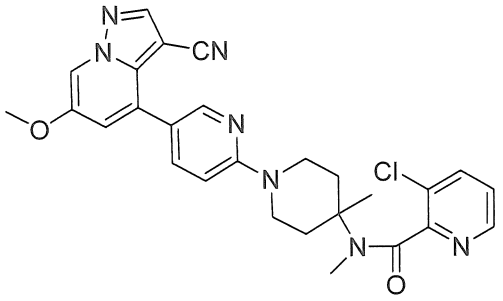
Ví dụ 312



3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Dung dịch chứa 3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit (**Hợp chất trung gian P75;** 34mg, 0,070mmol) trong DMF (0,7ml) được cho thêm kali cacbonat (29mg, 0,209mmol) và sau đó iodometan (7µl, 0,105mmol) được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và tinh chế trực tiếp bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit (MeOH 0,5-10% trong DCM với NH_4OH 0,1-2% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối và sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (16mg, hiệu suất 45%) MS (apci) m/z=502,2 (M+H).

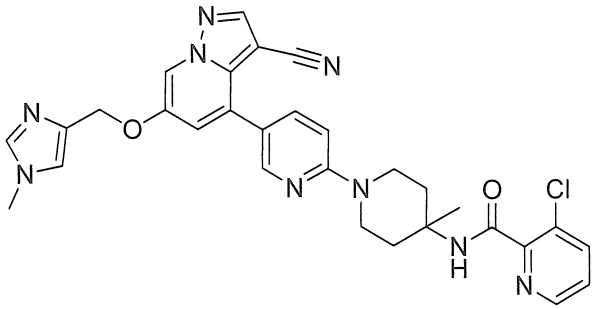
Ví dụ 313



3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-N-metylpicolinamit

Dung dịch chứa 3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit (**Ví dụ 312;** 10mg, 0,020mmol) trong ACN (0,3ml) được cho thêm iodometan (4µl, 0,06mmol), sau đó cho thêm natri hydrua (1,4mg, 0,06mmol) và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 85°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,5mg, hiệu suất 63%). MS (apci) m/z= 516,2 (M+H).

Ví dụ 314

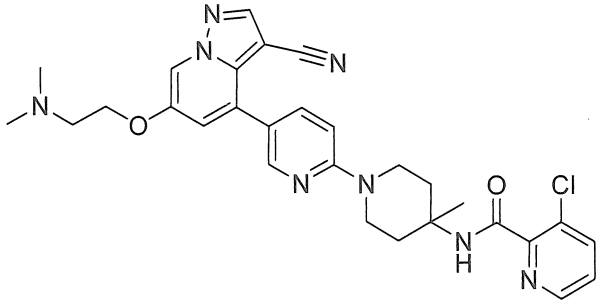


3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-((1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Dung dịch chứa 3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit (**Hợp chất trung gian P75;** 25mg, 0,051mmol) trong DMF (0,5ml) được cho thêm kali cacbonat (22mg, 0,159mmol), sau đó cho thêm 4-(clometyl)-1-metyl-1H-imidazol (13mg, 0,102mmol). Hỗn hợp tạo thành

được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ACN:nước theo tỷ lệ 60:40. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được hòa tan trong DCM (10ml) và MeOH (1ml) và được rửa giải bằng nhựa Pl-HCO_3. Chất rửa giải hữu cơ được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (14mg, hiệu suất 45%). MS (apci) m/z = 582,2 (M+H).

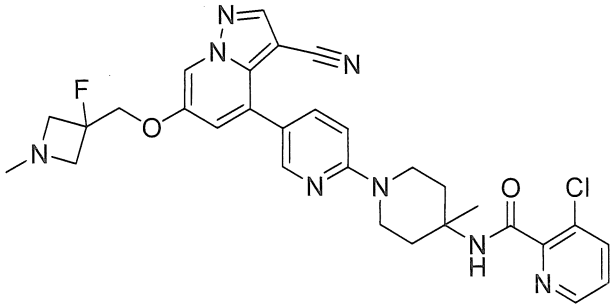
Ví dụ 315



3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(dimetylamino)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Dung dịch chứa 3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit (**Hợp chất trung gian P75;** 25mg, 0,051mmol) trong DMA (0,5ml) được cho thêm xesi cacbonat (52mg, 0,159mmol), sau đó cho thêm 2-dimetylaminoetyl clorua hydroclorua (15mg, 0,102mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, kali cacbonat được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0,5-10% trong DCM với NH_4OH 0,1-2% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (14mg, hiệu suất 47%). MS (apci) m/z = 559,2 (M+H).

Ví dụ 316



3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-flo-1-metylazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

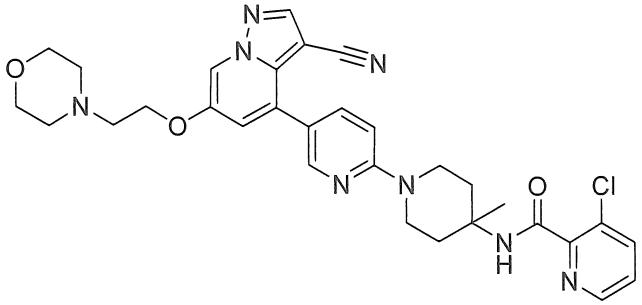
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(((4-(6-(4-(3-clopicolinamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa 3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit (**Hợp chất trung gian P75;** 37mg, 0,076mmol) trong DMF (0,76ml) được cho thêm xesi cacbonat (27mg, 0,083mmol), sau đó cho thêm tert-butyl 3-(bromometyl)-3-floazetidin-1-carboxylat (41mg, 0,15mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và nước muối và các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất định lượng theo giả định, 51 mg) MS (apci) m/z=675,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-floazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(((4-(6-(4-(3-clopicolinamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat (62mg, 0,092mmol) trong DCM (0,46ml) được xử lý bằng TFA (0,46ml, 6mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tái tạo huyền phù trong DCM (3ml). Dung dịch này được cho đi qua hai nhựa Pl-HCO_3 và rửa giải bằng DCM bổ sung. Dung môi rửa giải được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (30mg, hiệu suất 57%) MS (apci) m/z=575,2 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-flo-1-metylazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit. Dung dịch chứa 3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-floazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit (35mg, 0,061mmol) trong DMA (0,61ml) được cho thêm formaldehyt (8µl, 0,304mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (116mg, 0,547mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-75% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được pha loãng bằng DCM và được cho đi

qua nhựa Pl-HCO_3 và rửa giải bằng DCM bổ sung. Dung môi rửa giải được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong DCM và xử lý bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7mg, hiệu suất 19%) MS (apci) m/z=589,3 (M+H).

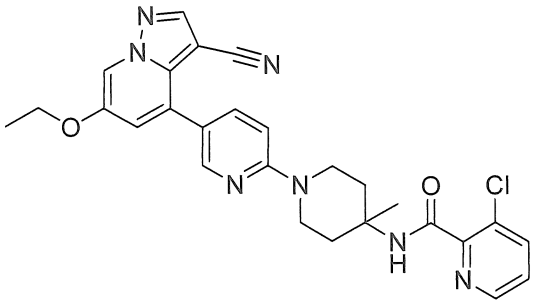
Ví dụ 317



3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Dung dịch chứa 3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit (**Hợp chất trung gian P75;** 36mg, 0,074mmol) trong DMA (0,74ml) được cho thêm xesi cacbonat (26mg, 0,081mmol), sau đó 4-(2-cloetyl)morpholin (44mg, 0,295mmol) được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ACN:nước theo tỷ lệ 60:40. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1 và sau đó được rửa bằng nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9mg, hiệu suất 20%) MS (apci) m/z=601,3 (M+H).

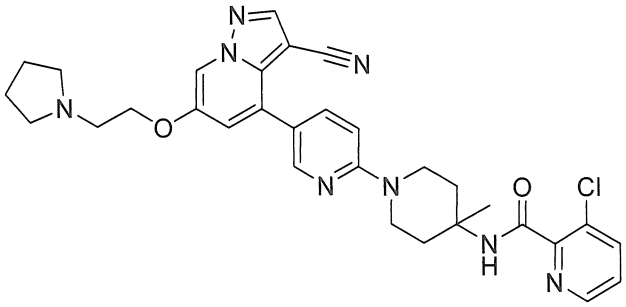
Ví dụ 318



3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Dung dịch chứa 3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit (**Hợp chất trung gian P75;** 36mg, 0,074mmol) trong DMF (0,74ml) được cho thêm kali cacbonat (31mg, 0,221mmol), sau đó cho thêm iodoetan (17mg, 0,111mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ACN:nước theo tỷ lệ 60:40. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1 và sau đó được rửa bằng nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (19mg, hiệu suất 50%) MS (apci) m/z=516,2 (M+H).

Ví dụ 319

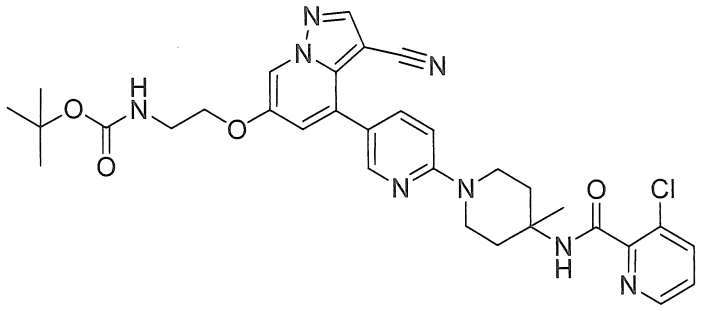


3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Dung dịch chứa 3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit (**Hợp chất trung gian P75;** 31mg, 0,063mmol) trong DMA (0,63ml) được cho thêm kali cacbonat (10mg, 0,69mmol), sau đó cho thêm 1-(2-Cloetyl)-pyrolidin (25mg, 0,189mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy

qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Lớp nước được chiết thêm bằng cách sử dụng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ được rửa riêng rẽ bằng nước muối, sau đó được kết hợp và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tái tạo huyền phù bằng ACN:nước theo tỷ lệ 60:40. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1 và sau đó được rửa bằng nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (16mg, hiệu suất 42%) MS (apci) m/z=585,3 (M+H).

Ví dụ 320

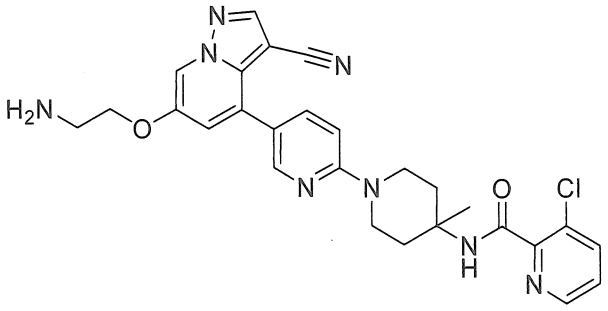


tert-butyl (2-((4-(6-(4-(3-clopicolinamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)carbamat

Hỗn hợp của 3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit (**Hợp chất trung gian P75;** 150mg, 0,307mmol) và kali cacbonat (47mg, 0,34mmol) trong DMA (3,07ml) được cho thêm 2-(boc-amino)etyl bromua (138mg, 0,615mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, 2-(boc-amino)etyl bromua bổ sung (69mg, 0,307mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Sau đó, kali cacbonat bổ sung (42mg, 0,31mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua hai đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được kết hợp và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 10-90% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này với độ tinh khiết đủ cho bước tiếp theo. 10mg hợp chất

nêu ở đề mục này được tinh chế lại bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1 và sau đó được rửa bằng nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. (169mg, hiệu suất 87%) MS (apci) m/z=631,3 (M+H).

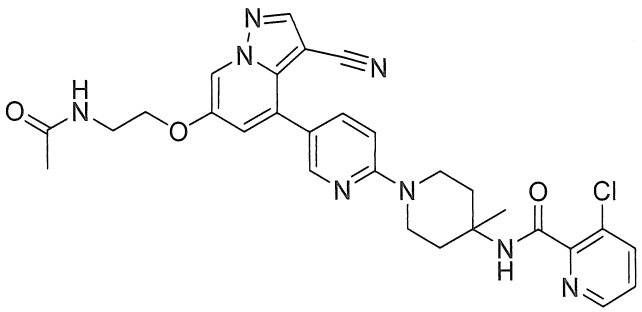
Ví dụ 321



N-(1-(5-(6-(2-aminoetoxy)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-clopicolinamit

Dung dịch chứa tert-butyl (2-((4-(6-(4-(3-clopicolinamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)carbamat (**Ví dụ 320**, 158mg, 0,250mmol) trong DCM (2,5ml) được xử lý bằng TFA (2,5ml, 32mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1 và sau đó được rửa bằng nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (130mg, hiệu suất 98%) MS (apci) m/z=531,2 (M+H)

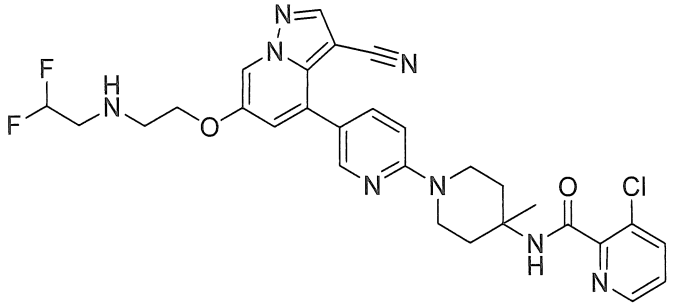
Ví dụ 322



N-(1-(5-(6-(2-axetamidoetoxy)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-clopicolinamit

Dung dịch chứa N-(1-(5-(6-(2-aminoetoxy)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-clopicolinamit (**Ví dụ 321**; 27mg, 0,51mmol) trong DCM (0,5ml) được cho thêm anhydrit axetic (5µl, 0,51mmol), sau đó cho thêm TEA (14µl, 0,102mmol). Dung dịch phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tái tạo huyền phù bằng ACN:nước theo tỷ lệ 60:40. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-75% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1 và sau đó được rửa bằng nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20mg, hiệu suất 67%) MS (apci) m/z=573,2 (M+H).

Ví dụ 323

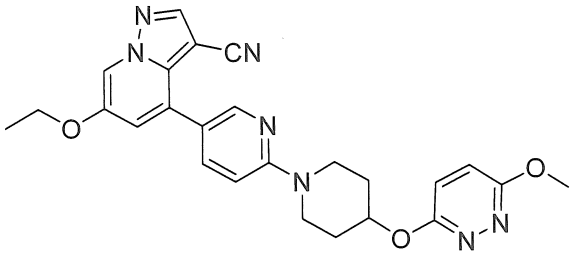


3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-((2,2-difloetyl)amino)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Dung dịch chứa N-(1-(5-(6-(2-aminoetoxy)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-clopicolinamit (**Ví dụ 321**, 27mg, 0,051mmol) trong DMA (0,5ml) được cho thêm kali cacbonat (35mg, 0,254mmol). Huyền phù được thổi agon và khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường. Sau đó, 2,2-difloetyl triflometansulfonat (11mg, 0,51mmol). Hỗn hợp tạo thành được thổi agon và khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ACN:nước theo tỷ lệ 60:40. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1 và sau đó được rửa bằng nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục

này (4mg, hiệu suất 13%) MS (apci) m/z=595,2 (M+H).

Ví dụ 324



6-etoxy-4-(6-(4-((6-metoxypyridazin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

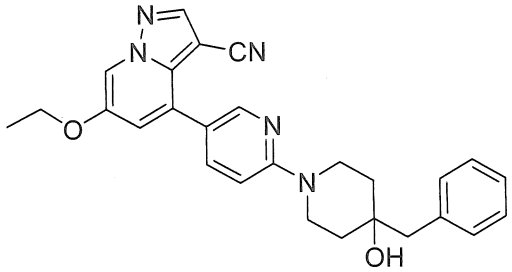
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-((6-metoxypyridazin-3-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (10,0g, 49,7mmol) trong DMF (82,8ml) được cho thêm natri hydrua (2,19g, 54,7mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó 3-clo-6-metoxypyridazin (7,18g, 49,7mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-50% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 15,4g, 49,8mmol) với độ tinh khiết đủ cho Bước 2. MS (apci) m/z = 310,1 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 3-metoxy-6-(piperidin-4-yloxy)pyridazin. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((6-metoxypyridazin-3-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (giả sử 15,4g, 49,8 mol) trong DCM (16ml) được cho thêm TFA (19,2ml, 250,9mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 15 phút, sau đó hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn được tái tạo huyền phù trong 20ml DCM và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-9% trong DCM với NH_4OH 1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,0g, 28,7mmol, hiệu suất theo hai bước 57,6%) với độ tinh khiết đủ cho Bước 3. MS (apci) m/z = 210,1 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-etoxy-4-(6-(4-((6-metoxypyridazin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 0,012g, 0,0425mmol) trong DMSO (0,1ml) được cho thêm 3-metoxy-6-(piperidin-4-

yloxy)pyridazin (0,0133g, 0,0638mmol) và DIEA (37µl, 0,213mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các nước rửa kết hợp được chiết thêm bằng DCM, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6mg, 0,0127mmol, hiệu suất 30%). MS (apci) m/z = 472,2 (M+H).

Ví dụ 325



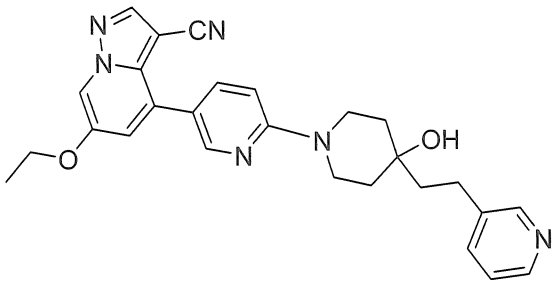
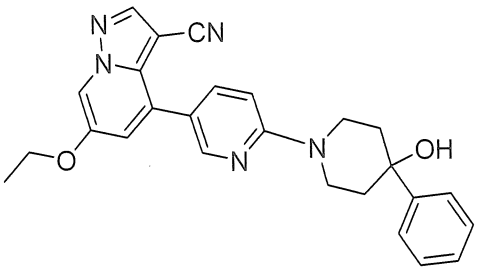
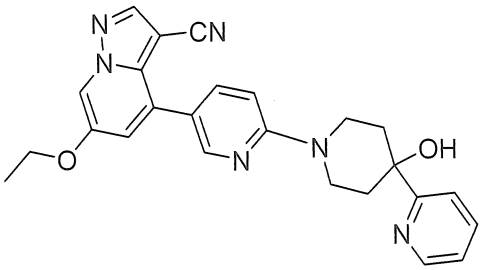
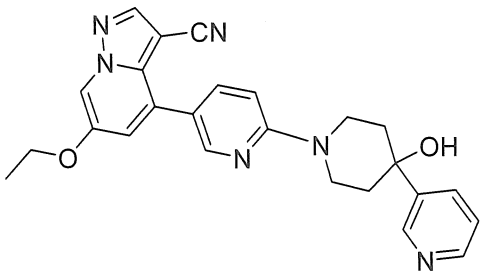
4-(6-(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

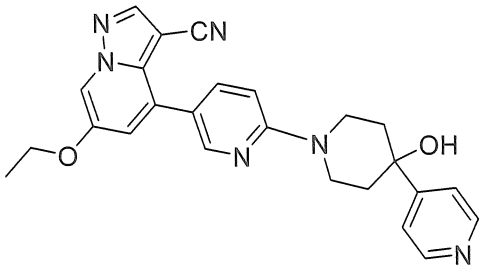
Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 30mg, 0,106mmol) trong DMA (0,5ml) được cho thêm TEA (0,044ml, 0,319mmol) và 4-benzylpiperidin-4-ol (40,7mg, 0,213mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, sau đó rửa bằng nước. Các nước rửa kết hợp được chiết thêm bằng DCM, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 30-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (39mg, 0,0860mmol, hiệu suất 80,9%). MS (apci) m/z = 454,2 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng RR được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 325**, thay thế 4-benzylpiperidin-4-ol bằng ái nhân piperidin thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành

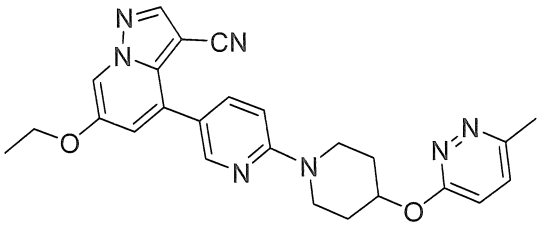
bazơ tự do).

Bảng RR

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
326		6-etoxy-4-(6-(4-hydroxy-4-(2-(pyridin-3-yl)etyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	469,15 (M+H)
327		6-etoxy-4-(6-(4-hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	440,15 (M+H)
328		6-etoxy-4-(6-(4-hydroxy-4-(pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	441,10 (M+H)
329		6-etoxy-4-(6-(4-hydroxy-4-(pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	441,10 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
330		6-etoxy-4-(6-(4-hydroxy-4-(pyridin-4-yl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	441,10 (M+H)

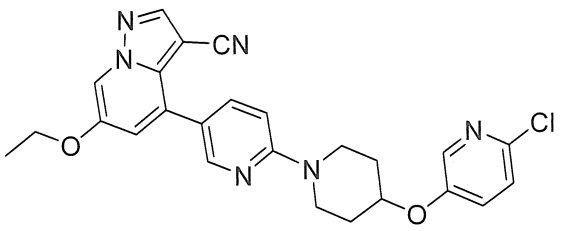
Ví dụ 331



6-etoxy-4-(6-(4-((6-metylpyridazin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-(4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P52**, 30mg, 0,0825mmol) trong DCM/THF theo tỷ lệ 1:1 (0,7ml) được cho thêm 6-metylpyridazin-3-ol (18,2mg, 0,165mmol) và triphenylphosphan (43,3mg, 0,165mmol). Bình phản ứng được thổi agon, khi đó diisopropyl (E)-diazen-1,2-dicarboxylat (0,0235ml, 0,165mmol) được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Phân đoạn trong nước được chiết bằng DCM, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 50-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (15mg, 0,0329mmol, hiệu suất 39,9%). MS (apci) m/z = 456,2 (M+H).

Ví dụ 332

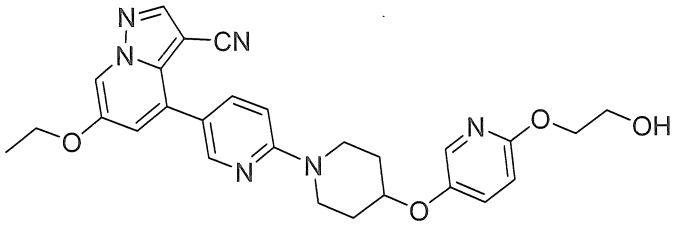


4-(6-(4-((6-clopyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-

a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 331**, thay thế 6-metylpyridazin-3-ol bằng 6-clopyridin-3-ol. MS (apci) m/z = 475,2 (M+H).

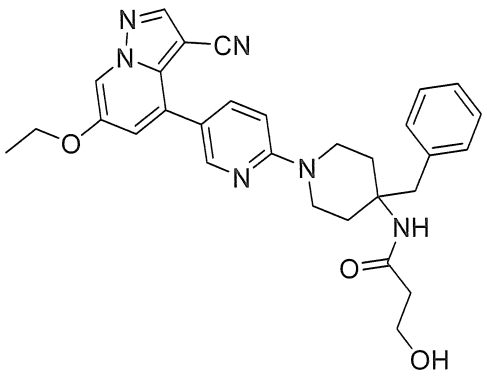
Ví dụ 333



6-etoxy-4-(6-(4-((6-(2-hydroxyetoxy)pyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa etan-1,2-diol (9,8mg, 0,16mmol) trong DMF (0,2ml) được cho thêm natri hydrua (60% theo khối lượng, 2,3mg, 0,095mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, khi đó 4-(6-(4-((6-clopyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Ví dụ 332**, 15mg, 0,032mmol) trong 0,3ml DMF bổ sung được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng NH_4Cl bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 10-90% trong nước với axit formic 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,2mg, 0,0044mmol, hiệu suất 14%). MS (apci) m/z = 501,25 (M+H).

Ví dụ 334

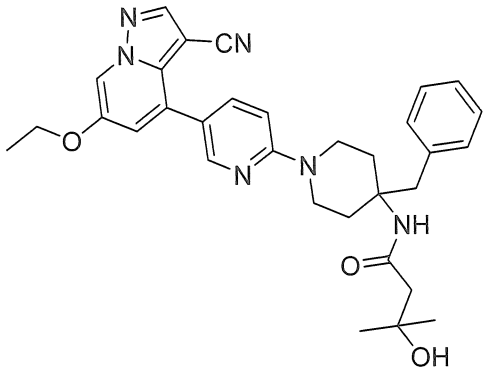


N-(4-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-3-hydroxypropanamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-

etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P53**, 19,5mg, 0,0430mmol) được cho thêm 3-hydroxypropannitril (0,5ml, 0,0430mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, khi đó axit sulfuric (98%, 0,0023ml, 0,0430mmol) được cho thêm nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 0-70% trong nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6mg, 0,01mmol, hiệu suất 27%). MS (apci) m/z = 547,2 (M+H).

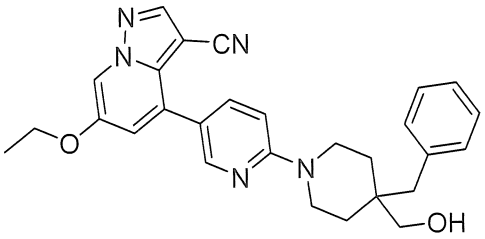
Ví dụ 335



N-(4-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-3-hydroxy-3-metylbutanamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 334**, thay thế 3-hydroxypropannitril bằng 3-hydroxy-3-metylbutannitril. MS (apci) m/z = 553,2 (M+H).

Ví dụ 336

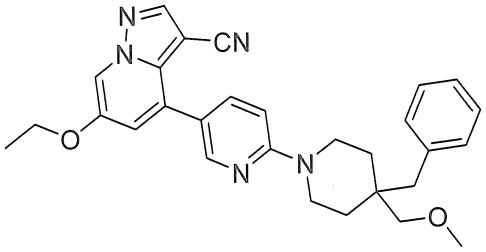


4-(6-(4-benzyl-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (100,5mg, 0,3560mmol) trong DMSO (3ml) được cho thêm (4-benzylpiperidin-4-yl)metanol hydroclorua (151,5mg, 0,6267mmol) và xesi cacbonat (812,0mg, 2,492mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được

rửa bằng nước và $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các lớp nước kết hợp được chiết bằng DCM, sau đó các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (118,2mg, 0,2528mmol, hiệu suất 71,00%). MS (apci) m/z = 468,2 (M+H).

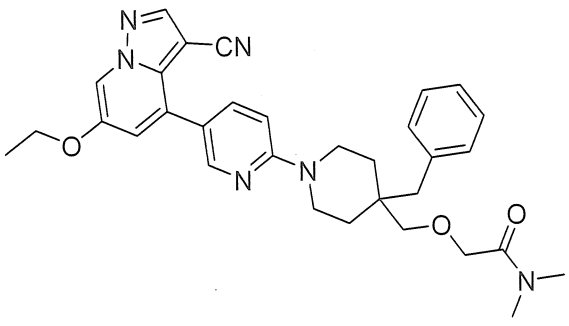
Ví dụ 337



4-(6-(4-benzyl-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(4-benzyl-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P55**, 9,0mg, 0,019mmol) trong DMF (0,4ml) được cho thêm natri hydrua (60% theo khối lượng, 2,8mg, 0,070mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 1 giờ, khi đó metyl iodua (0,021ml, 0,34mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,0mg, 0,0083mmol, hiệu suất 43%). MS (apci) m/z = 482,25 (M+H).

Ví dụ 338

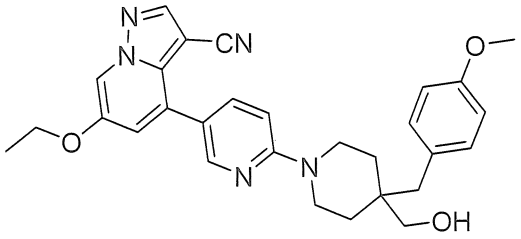


2-((4-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)metoxy)-N,N-dimetylaxetamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự

với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 337**, thay thế metyl iodua bằng 2-clo-N,N-dimetylaxetamit. MS (apci) m/z = 553,2 (M+H).

Ví dụ 339



6-etoxy-4-(6-(4-(hydroxymetyl)-4-(4-metoxybenzyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-formyl-4-(4-metoxybenzyl)piperidin-1-carboxylat. Bình 3 cổ được bịt kín đã được thổi N_2 được cho thêm tert-butyl 4-formylpiperidin-1-carboxylat (201,8mg, 0,9462mmol) trong THF (2ml). Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong 10 phút, khi đó lithi bis(trimetylsilyl)amit (3ml, 3mmol) được cho thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 40 phút, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 16 giờ, 1-(bromometyl)-4-metoxybenzen (0,3ml, 2,058mmol) được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 24 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước, chiết vào EtOAc, và các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 315mg, 0,946mmol) với độ tinh khiết đủ cho Bước 2. MS (apci) m/z = 234,2 (M+H-Boc).

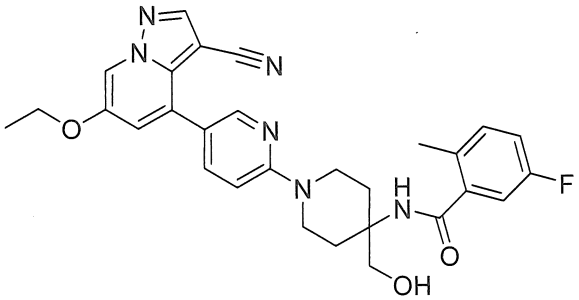
Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-carbaldehyt. Dung dịch chứa tert-butyl 4-formyl-4-(4-metoxybenzyl)piperidin-1-carboxylat (giả sử 315mg, 0,946mmol) trong DCM (2ml) được cho thêm TFA (2ml, 26mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 30 phút sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng trong DCM và NH_4OH 10% trong MeOH và được khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 220,8mg, 0,9462mmol) với độ tinh khiết đủ cho Bước 3. MS (apci) m/z = 234,2 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-etoxy-4-(6-(4-formyl-4-(4-metoxybenzyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 40,3mg,

0,143mmol) trong DMSO (0,5ml) được cho thêm 4-(4-metoxybenzyl)piperidin-4-carbaldehyt (66,6mg, 0,286mmol) và xesi cacbonat (465mg, 1,43mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 70,8mg, 0,143mmol) với độ tinh khiết đủ cho Bước 4. MS (apci) m/z = 496,2 (M+H).

Bước 4: Điều chế hợp chất 6-etoxy-4-(6-(4-(hydroxymetyl)-4-(4-metoxybenzyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. MeOH (0,5ml) được cho vào 6-etoxy-4-(6-(4-formyl-4-(4-metoxybenzyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (giả sử 70,8mg, 0,143mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, khi đó natri borohydrua (103,5mg, 2,736mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, sau đó được tôi bằng nước và HCl 2M. Độ pH của hỗn hợp này được điều chỉnh đến mức 12 bằng NaOH 2M, và hỗn hợp này được chiết bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 0-70% trong nước với TFA 0,1%). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được bazơ hóa tự do bằng $NaHCO_{3(dung dịch nước)}$ bão hòa để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,1mg, 0,00221mmol, hiệu suất trong bốn bước 1,57%). MS (apci) m/z = 498,3 (M+H).

Ví dụ 340



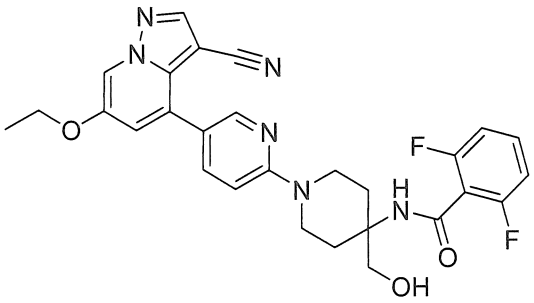
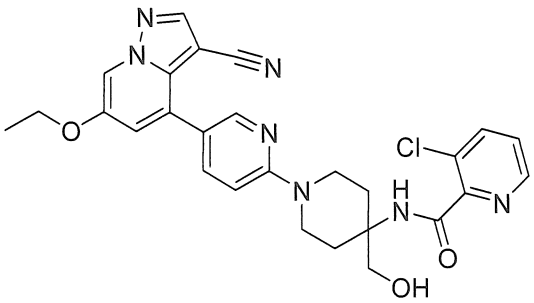
N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit

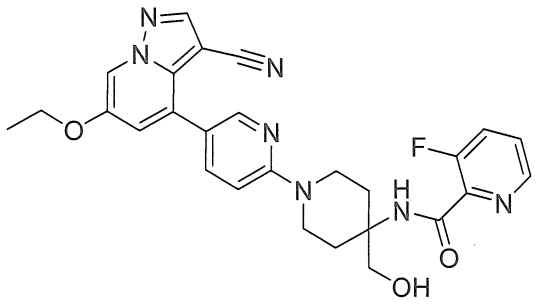
Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P56**, 30mg, 0,0764mmol) trong DCM (0,005ml) được cho thêm axit 5-flo-2-metylbenzoic (11,8mg,

0,0764mmol), DIEA (13,4µl, 0,0764mmol), và HATU (29,1mg, 0,0764mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, sau đó được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế C18, rửa giải bằng gradien axetonitril 5-95%/nước + TFA 0,1%, sau đó sắc ký trên silic oxit, rửa giải bằng (EtOAc 0-100% trong hexan, sau đó là MeOH 0-10% trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien), tiếp đó nghiền với DCM/MTBE theo tỷ lệ 1:3 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (23,8mg, 0,045mmol, hiệu suất 59%). MS (apci) m/z = 529,2 (M+H).

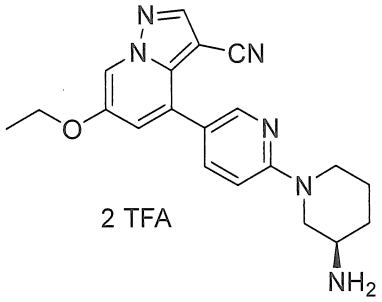
Các hợp chất trong Bảng SS được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 340**, thay thế axit 5-flo-2-metylbenzoic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng SS

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
341		N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-4-yl)-2,6-diflobenzamit	533,20 (M+H)
342		3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-4-yl)picolinamit	532,20 (M^+)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
343		N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-4-yl)-3-flopicolinamit	516,20 (M+H)

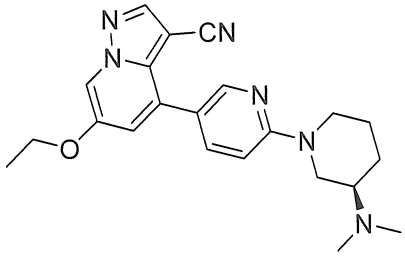
Ví dụ 344



(R)-4-(6-(3-aminopiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

Dung dịch chứa tert-butyl (R)-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-3-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P57**, 30mg, 0,0649mmol) trong DCM (0,1ml) được xử lý bằng TFA (0,124ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trước khi hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (12mg, hiệu suất 31%). MS (apci) m/z = 363,2 (M+H).

Ví dụ 345

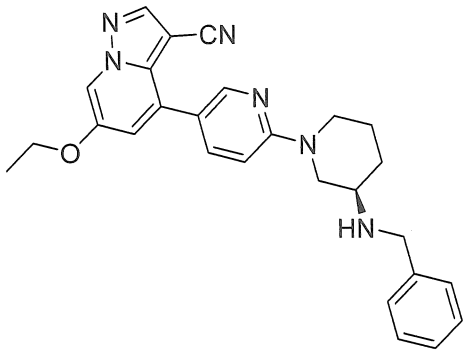


(R)-4-(6-(3-(dimetylamino)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa tert-butyl (R)-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-3-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P57**, 30mg, 0,0649mmol)

trong axit formic (0,489ml) được xử lý bằng formaldehyt (0,195ml, 2,59mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 10-90% trong nước + axit formic 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,0mg, 0,00512mmol, hiệu suất 7,90%). MS (apci) m/z = 391,25 (M+H).

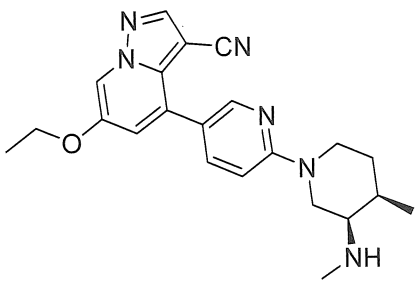
Ví dụ 346



(R)-4-(6-(3-(benzylamino)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa (R)-4-(6-(3-aminopiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Ví dụ 344**, 10mg, 0,0276mmol) trong DMA (0,4ml) được cho thêm TEA (0,0115ml, 0,0828mmol) và (bromometyl)benzen (0,003ml, 0,028mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,9mg, hiệu suất 31%). MS (apci) m/z = 453,2 (M+H).

Ví dụ 347



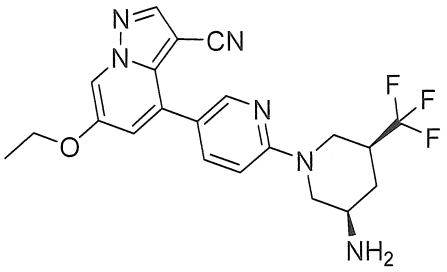
6-etoxy-4-(6-((3R,4R)-4-metyl-3-(metylamino)piperidin-1-yl)pyridin-3-

yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl ((3R,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-3-yl)(metyl)carbamat. Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 60mg, 0,213mmol) trong DMSO (0,4ml) được cho thêm kali cacbonat (147mg, 1,06mmol) và tert-butyl metyl((3R,4R)-4-metylpiperidin-3-yl)carbamat (146mg, 0,638mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (72,5mg, 0,148mmol, hiệu suất 69,5%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 491,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-etoxy-4-(6-((3R,4R)-4-metyl-3-(metylamino)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl ((3R,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-3-yl)(metyl)carbamat (0,020g, 0,0408mmol) trong DCM (0,2ml) được cho thêm HCl 5M trong IPA (0,204ml, 1,02mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, khi đó hỗn hợp này được tôi trong nước và được điều chỉnh đến độ pH =10 bằng cách cho thêm $NaOH_{(dung\ dịch\ nước)}$ 2M. Dung dịch này được chiết bằng DCM, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0145g, 0,0371mmol, hiệu suất 91,1%). MS (apci) m/z = 391,2 (M+H).

Ví dụ 348

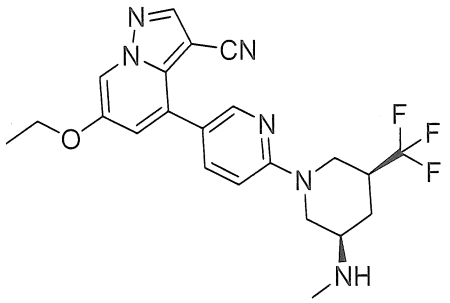


4-(6-((3R,5S)-3-amino-5-(triflometyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa tert-butyl ((3R,5S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-

yl)pyridin-2-yl)-5-(triflometyl)piperidin-3-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P62**, 0,020g, 0,038mmol) trong DCM (0,2ml) được xử lý bằng HCl 5M trong IPA (0,19ml, 1,1mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (0-30% [MeOH/NH_4OH theo tỷ lệ 9:1] trong EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0073g, 0,017mmol, hiệu suất 45%). MS (apci) m/z = 431,2 (M+H).

Ví dụ 349



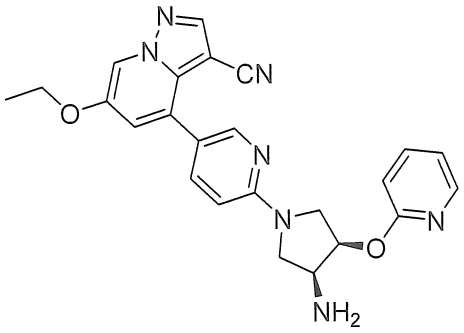
6-etoxy-4-(6-((3R,5S)-3-(metylamino)-5-(triflometyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl ((3R,5S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-5-(triflometyl)piperidin-3-yl)(metyl)carbamat. Dung dịch chứa tert-butyl ((3R,5S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-5-(triflometyl)piperidin-3-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P62**, 0,020g, 0,038mmol) trong DMA (0,5ml) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, sau đó được xử lý bằng natri hydrua (60% theo khối lượng, 0,0090g, 0,11mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 20 phút, khi đó iodometan (0,016g, 0,11mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,010g, 0,018mmol, hiệu suất 49%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 545,25 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-etoxy-4-(6-((3R,5S)-3-(metylamino)-5-(triflometyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl ((3R,5S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-5-(triflometyl)piperidin-3-yl)(metyl)carbamat (0,010g, 0,018mmol) trong DCM (0,2ml) được xử lý bằng HCl 5M trong IPA (0,2ml, 0,018mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy

ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (0-30% [MeOH/NH_4OH theo tỷ lệ 9:1] trong EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0045g, 0,010mmol, hiệu suất 55%). MS (apci) m/z = 445,2 (M+H).

Ví dụ 350



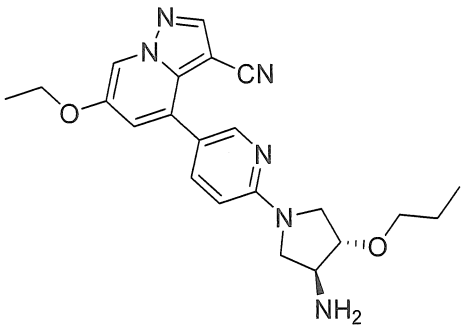
4-(6-((3S,4R)-3-amino-4-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất 4-(6-((3S,4R)-3-azido-4-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-hydroxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P58**, 0,050g, 0,128mmol) trong DCM/THF theo tỷ lệ 1:1 (0,7ml) được cho thêm pyridin-2-ol (0,0244g, 0,256mmol) và triphenylphosphan (0,0672g, 0,256mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi agon, diisopropyl (E)-diazen-1,2-dicarboxylat (0,0350ml, 0,256mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng nước và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 20-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,014g, 0,0299mmol, hiệu suất 23,4%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 468,1 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-((3S,4R)-3-amino-4-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-((3S,4R)-3-azido-4-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (0,013g, 0,028mmol) trong MeOH/EtOAc theo tỷ lệ 1:1 (2ml) được cho thêm paladi 10% trên cacbon (0,33mg, 0,0028mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi H_2 và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Các chất rắn được loại bỏ bằng

cách lọc, và phần nước lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (0-40% [MeOH/NH_4OH theo tỷ lệ 9:1] trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7mg, hiệu suất 56%). MS (apci) m/z = 442,2 (M+H).

Ví dụ 351



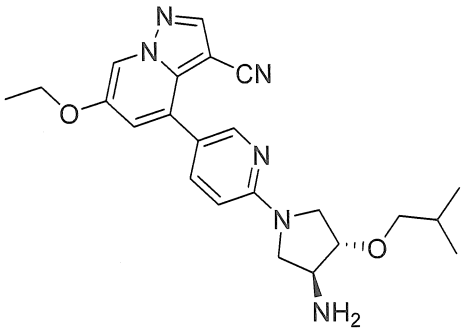
4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-propoxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất 4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-propoxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-hydroxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P58,** 0,027g, 0,069mmol) trong DMA (0,5ml) được cho thêm kali cacbonat (0,029g, 0,21mmol) và 1-iodopropan (0,021ml, 0,21mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 48 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 0,030g, 0,069mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 433,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-propoxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-propoxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (0,022g, 0,051mmol) trong EtOAc (5ml) được cho thêm paladi 10% trên cacbon (0,012g, 0,010mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi H_2 và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, và phần nước lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (0-40% [MeOH/NH_4OH theo tỷ lệ 9:1] trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở

đề mục này (0,0026g, 0,0064mmol, hiệu suất theo hai bước 13%). MS (apci) m/z = 407,2 (M+H).

Ví dụ 352

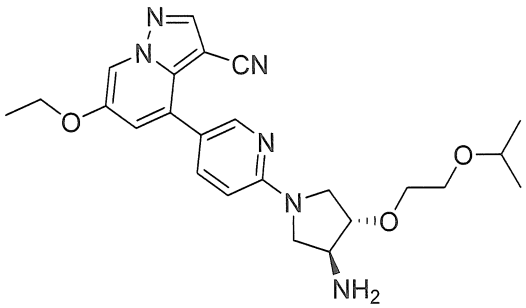


4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-isobutoxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất 4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-isobutoxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-hydroxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P58**, 0,027g, 0,069mmol) trong DMA (0,5ml) được cho thêm kali cacbonat (0,029g, 0,21mmol) và 1-bromo-2-metylpropan (0,024ml, 0,21mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 120 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 0,031g, 0,069mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 447,1 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-isobutoxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-isobutoxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (0,015g, 0,034mmol) trong EtOAc (5ml) được cho thêm paladi 10% trên cacbon (0,012g, 0,010mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi H_2 và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, và phần nước lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (0-40% [MeOH/NH_4OH theo tỷ lệ 9:1] trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0033g, 0,0078mmol, hiệu suất theo hai bước 23%). MS (apci) m/z = 421,25 (M+H).

Ví dụ 353

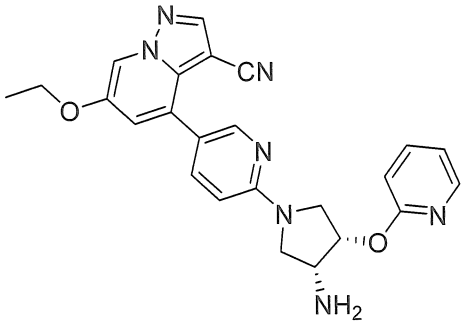


4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-(2-isopropoxyetoxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất 4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-(2-isopropoxyetoxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-hydroxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P58**, 0,040g, 0,10mmol) trong DMA (0,7ml) được cho thêm xesi cacbonat (0,17g, 0,51mmol) và 2-(2-bromoetoxy)propan (0,086g, 0,51mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 96 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 0,048g, 0,10mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2.

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-(2-isopropoxyetoxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-((3S,4S)-3-azido-4-(2-isopropoxyetoxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (0,048g, 0,010mmol) trong EtOAc (2ml) được cho thêm paladi 10% trên cacbon (0,010g, 0,010mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi H_2 và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, và phần nước lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (0-40% [MeOH/NH_4OH theo tỷ lệ 9:1] trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8mg, 0,017mmol, hiệu suất theo hai bước 16%). MS (apci) m/z = 452,3 (M+H).

Ví dụ 354

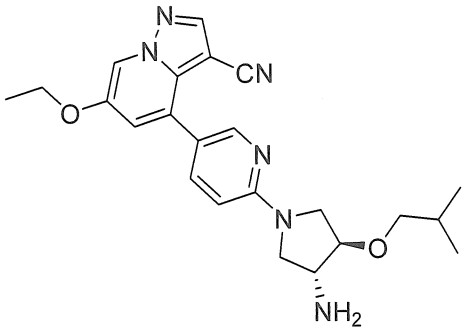


4-(6-((3R,4S)-3-amino-4-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất 4-(6-((3R,4S)-3-azido-4-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-hydroxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P59**, 0,050g, 0,128mmol) trong DCM/THF theo tỷ lệ 1:1 (0,7ml) được cho thêm pyridin-2-ol (0,0244g, 0,256mmol) và triphenylphosphan (0,0672g, 0,256mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi agon, diisopropyl (E)-diazen-1,2-dicarboxylat (0,0350ml, 0,256mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng nước và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 20-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,025g, 0,0535mmol, hiệu suất 41,8%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 468,1 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-((3R,4S)-3-amino-4-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-((3R,4S)-3-azido-4-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (0,022g, 0,0471mmol) trong MeOH/EtOAc theo tỷ lệ 1:1 (2ml) được cho thêm paladi 10% trên cacbon (0,56mg, 0,0047mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi H_2 và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc trong chân không, và phần nước lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (0-40% [MeOH/NH_4OH theo tỷ lệ 9:1] trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (13mg, 0,0297mmol, hiệu suất 63,1%). MS (apci) m/z = 442,2 (M+H).

Ví dụ 355

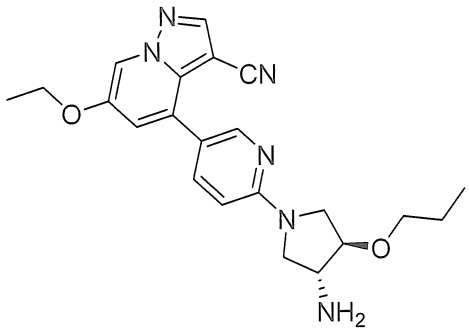


4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-isobutoxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất 4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-isobutoxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-hydroxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P59**, 0,025g, 0,064mmol) trong DMA (0,5ml) được cho thêm kali cacbonat (0,027g, 0,19mmol) và 1-bromo-2-metylpropan (0,022ml, 0,19mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 120 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 0,029g, 0,064mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 447,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-isobutoxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-isobutoxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (0,014g, 0,032mmol) trong EtOAc (5ml) được cho thêm paladi 10% trên cacbon (0,012g, 0,010mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi H_2 và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, và phần nước lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (0-40% [MeOH/NH_4OH theo tỷ lệ 9:1] trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1mg, 0,0024mmol, hiệu suất theo hai bước 7,3%). MS (apci) m/z = 421,3 (M+H).

Ví dụ 356

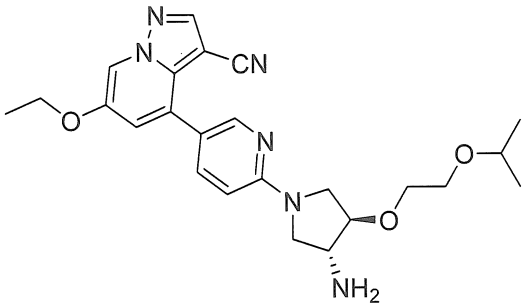


4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-propoxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất 4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-propoxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-hydroxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P59**, 0,025g, 0,064mmol) trong DMA (0,5ml) được cho thêm kali cacbonat (0,027g, 0,19mmol) và 1-iodopropan (0,019ml, 0,19mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 48 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 0,028g, 0,064mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 433,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-propoxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-propoxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (0,017g, 0,039mmol) trong EtOAc (5ml) được cho thêm paladi 10% trên cacbon (0,0093g, 0,0079mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi H_2 và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc trong chân không, và phần nước lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (0-40% [MeOH/NH_4OH theo tỷ lệ 9:1] trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0026g, 0,0064mmol, hiệu suất theo hai bước 16%). MS (apci) m/z = 407,2 (M+H).

Ví dụ 357

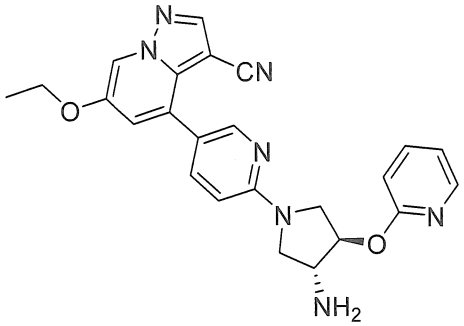


4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-(2-isopropoxyetoxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất 4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-(2-isopropoxyetoxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-hydroxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P59**, 0,025g, 0,064mmol) trong DMA (0,5ml) được cho thêm xesi cacbonat (0,10g, 0,32mmol) và 2-(2-bromoetoxy)propan (0,053g, 0,32mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 96 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 0,031g, 0,064mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2.

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-(2-isopropoxyetoxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-((3R,4R)-3-azido-4-(2-isopropoxyetoxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (0,031g, 0,064mmol) trong EtOAc (2ml) được cho thêm paladi 10% trên cacbon (0,010g, 0,010mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi H_2 và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, và phần nước lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (0-40% [MeOH/NH_4OH theo tỷ lệ 9:1] trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0043g, 0,0095mmol, hiệu suất theo hai bước 15%). MS (apci) m/z = 452,3 (M+H).

Ví dụ 358

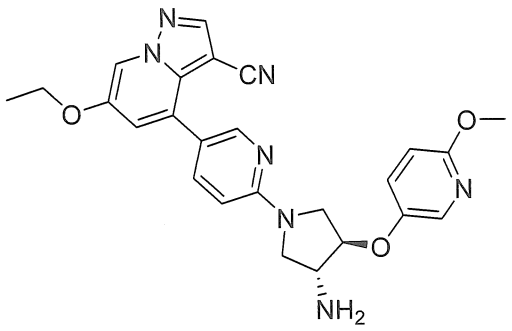


4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl ((3R,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-3-yl)carbamat. Dung dịch chứa tert-butyl ((3R,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-3-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P60**, 0,030g, 0,0646mmol) trong DCM/THF theo tỷ lệ 1:1 (0,75ml) được cho thêm pyridin-2-ol (0,0123g, 0,129mmol) và triphenylphosphan (0,0339g, 0,129mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi agon, và diisopropyl (E)-diazen-1,2-dicarboxylat (0,0176ml, 0,129mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng nước và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 20-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 0,035g, 0,0646mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2.

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl ((3R,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-3-yl)carbamat (0,035g, 0,0646mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng HCl 6M trong IPA (2ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được hòa tan trong nước. NaOH 2M được thêm vào và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cho đi qua thiết bị tách pha frit, sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (0-40% [MeOH/NH_4OH theo tỷ lệ 9:1] trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0073g, 0,0165mmol, hiệu suất theo hai bước 25,6%). MS (apci) m/z = 442,2 (M+H).

Ví dụ 359



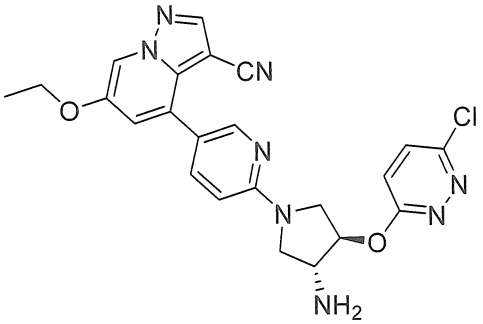
4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-((6-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl ((3R,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-3-yl)carbamat. Dung dịch chứa tert-butyl ((3R,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-3-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P60**, 0,030g, 0,0646mmol) trong DCM/THF theo tỷ lệ 1:1 (0,75ml) được cho thêm 5-metoxypyridin-2-ol (0,0162g, 0,129mmol) và triphenylphosphan (0,0339g, 0,129mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi agon, và diisopropyl (E)-diazen-1,2-dicarboxylat (0,0176ml, 0,129mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng nước và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 20-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 0,037g, 0,0646mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2.

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-((6-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl ((3R,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-3-yl)carbamat (0,037g, 0,0646) trong DCM (2ml) được xử lý bằng HCl 6M trong IPA (2ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được hòa tan trong nước. NaOH 2M được thêm vào và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cho đi qua thiết bị tách pha frit, sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (0-40% [9:1 MeOH/NH_4OH] trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0065g, 0,0138mmol, hiệu suất theo hai bước 21,3%). MS (apci) m/z

= 472,2 (M+H).

Ví dụ 360



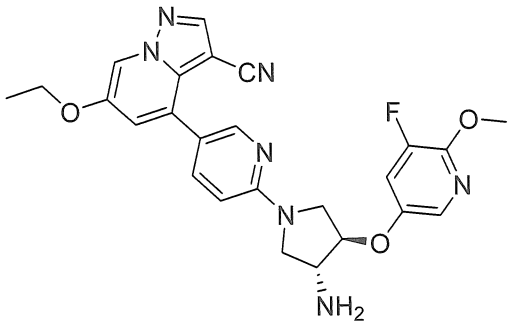
4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-((6-clopyridazin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl ((3R,4R)-4-((6-clopyridazin-3-yl)oxy)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)carbamat. Dung dịch chứa tert-butyl ((3R,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-3-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P60**, 0,030g, 0,0646mmol) trong DCM/THF theo tỷ lệ 1:1 (0,7ml) được cho thêm 6-clopyridazin-3-ol (0,0169g, 0,129mmol) và triphenylphosphan (0,0339g, 0,129mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi agon, và diisopropyl (E)-diazen-1,2-dicarboxylat (0,0176ml, 0,129mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng nước và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 20-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 0,031g, 0,0646mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2.

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-((6-clopyridazin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl ((3R,4R)-4-((6-clopyridazin-3-yl)oxy)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)carbamat (0,031g, 0,0646) trong DCM (2ml) được xử lý bằng HCl 6M trong IPA (2ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được hòa tan trong nước. NaOH 2M được thêm vào và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cho đi qua thiết bị tách pha frit, sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (0-40% [MeOH/NH_4OH theo tỷ lệ 9:1] trong EtOAc làm dung môi rửa

giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,013g, 0,0273mmol, hiệu suất theo hai bước 42,2%). MS (apci) m/z = 477,1 (M+H).

Ví dụ 361



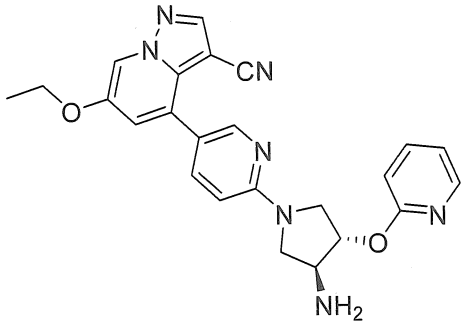
4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-((5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl ((3R,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-3-yl)carbamat. Dung dịch chứa tert-butyl ((3R,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-3-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P60**, 0,030g, 0,0646mmol) trong DCM/THF theo tỷ lệ 1:1 (0,7ml) được cho thêm 5-flo-6-metoxypyridin-3-ol (0,0185g, 0,129mmol) và triphenylphosphan (0,0339g, 0,129mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi agon, và diisopropyl (E)-diazen-1,2-dicarboxylat (0,0176ml, 0,129mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng nước và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 20-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 0,038g, 0,0646mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2.

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-((5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl ((3R,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-3-yl)carbamat (0,038g, 0,0646) trong DCM (2ml) được xử lý bằng HCl 6M trong IPA (2ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được hòa tan trong nước. NaOH 2M được thêm vào và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cho đi qua thiết bị tách pha frit, sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic

oxit (0-40% [MeOH/NH_4OH theo tỷ lệ 9:1] trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0014g, 0,00286mmol, hiệu suất theo hai bước 4,43%). MS (apci) m/z = 490,2 (M+H).

Ví dụ 362



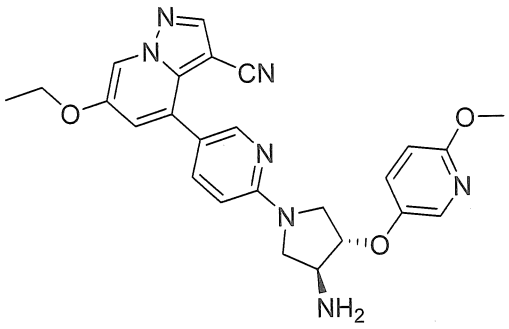
4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl ((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-3-yl)carbamat. Dung dịch chứa tert-butyl ((3S,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-3-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P61**, 0,030g, 0,0646mmol) trong DCM/THF theo tỷ lệ 1:1 (0,75ml) được cho thêm pyridin-2-ol (0,0123g, 0,129mmol) và triphenylphosphan (0,0339g, 0,129mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi agon, và diisopropyl (E)-diazen-1,2-dicarboxylat (0,0176ml, 0,129mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng nước và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 20-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 0,035g, 0,0646mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 542,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl ((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-3-yl)carbamat (0,035g, 0,0646mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng HCl 6M trong IPA (2ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được hòa tan trong nước. NaOH 2M được thêm vào và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cho đi qua thiết

bị tách pha frit, sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (0-40% [MeOH/NH_4OH theo tỷ lệ 9:1 trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0101g, 0,0229mmol, hiệu suất theo hai bước 35,4%). MS (apci) m/z = 442,2 (M+H).

Ví dụ 363



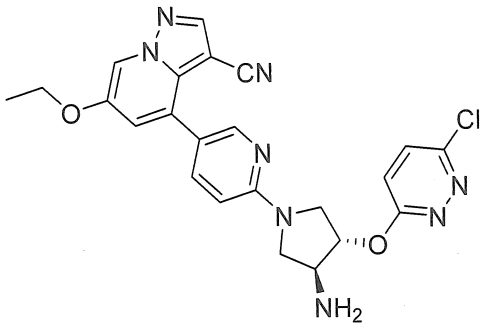
4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-((6-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl ((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-3-yl)carbamat. Dung dịch chứa tert-butyl ((3S,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-3-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P61**, 0,030g, 0,0646mmol) trong DCM/THF theo tỷ lệ 1:1 (0,75ml) được cho thêm 5-metoxypyridin-2-ol (0,0162g, 0,129mmol) và triphenylphosphan (0,0339g, 0,129mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi agon, và diisopropyl (E)-diazen-1,2-dicarboxylat (0,0176ml, 0,129mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng nước và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 20-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 0,037g, 0,0646mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 572,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-((6-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl ((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-3-yl)carbamat (0,037g, 0,0646) trong DCM (2ml) được xử lý bằng HCl 6M trong IPA (2ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được hòa tan trong nước.

NaOH 2M được thêm vào và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cho đi qua thiết bị tách pha frit, sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (0-40% [MeOH/NH_4OH theo tỷ lệ 9:1] trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0112g, 0,0238mmol, hiệu suất theo hai bước 36,8%). MS (apci) m/z = 472,2 (M+H).

Ví dụ 364



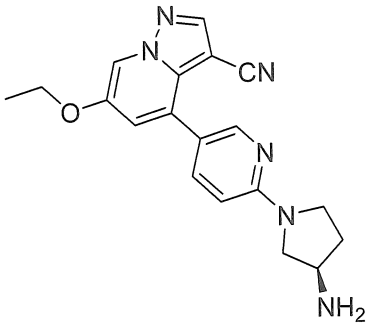
4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-((6-clopyridazin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl ((3S,4S)-4-((6-clopyridazin-3-yl)oxy)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)carbamat. Dung dịch chứa tert-butyl ((3S,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-3-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P61**, 0,030g, 0,0646mmol) trong DCM/THF theo tỷ lệ 1:1 (0,7ml) được cho thêm 6-clopyridazin-3-ol (0,0169g, 0,129mmol) và triphenylphosphin (0,0339g, 0,129mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi agon, và diisopropyl (E)-diazen-1,2-dicarboxylat (0,0176ml, 0,129mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp này được tôi bằng nước và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 20-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 0,031g, 0,0646mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 577,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-((6-clopyridazin-3-yl)oxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl ((3S,4S)-4-((6-clopyridazin-3-yl)oxy)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)carbamat (0,031g, 0,0646) trong DCM (2ml) được xử lý bằng HCl 6M trong IPA (2ml) và được khuấy ở nhiệt độ

trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được hòa tan trong nước. NaOH 2M được thêm vào và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cho đi qua thiết bị tách pha frit, sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (0-40% [MeOH/NH_4OH theo tỷ lệ 9:1] trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0096g, 0,0201mmol, hiệu suất theo hai bước 31,2%). MS (apci) m/z = 477,2 (M+H).

Ví dụ 365



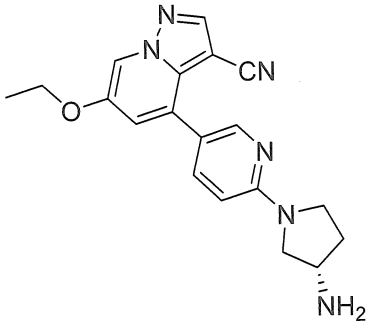
(R)-4-(6-(3-aminopyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (R)-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)carbamat. Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 0,025g, 0,0886mmol) trong DMSO (0,5ml) được cho thêm N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,0771ml, 0,443mmol) và tert-butyl (R)-pyrolidin-3-ylcarbamat (0,0330g, 0,177mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 40-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 0,040g, 0,0886mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 449,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (R)-4-(6-(3-aminopyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl (R)-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)carbamat (0,040g, 0,0886mmol) trong DCM (1,5ml) được xử lý bằng HCl 5M trong IPA (1,5ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không,

và phần cặn được hòa tan trong DCM. NaOH 2M được thêm vào và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cho đi qua thiết bị tách pha frit, sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0227g, 0,0652mmol, hiệu suất theo hai bước 73,6%). MS (apci) m/z = 349,2 (M+H).

Ví dụ 366



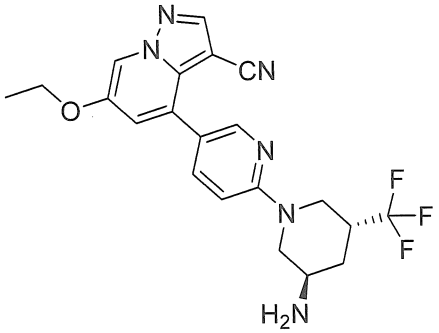
(S)-4-(6-(3-aminopyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (S)-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)carbamat. Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 0,025g, 0,0886mmol) trong DMSO (0,5ml) được cho thêm N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,0771ml, 0,443mmol) và tert-butyl (S)-pyrolidin-3-ylcarbamat (0,0396g, 0,213mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 40-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 0,040g, 0,0886mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 449,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (S)-4-(6-(3-aminopyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)carbamat (0,040g, 0,0886mmol) trong DCM (1,5ml) được xử lý bằng HCl 5M trong IPA (1,5ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được hòa tan trong DCM. NaOH 2M được thêm vào và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cho đi qua thiết bị tách pha frit, sau đó được cô trong

chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0236g, 0,0677mmol, hiệu suất theo hai bước 63,7%). MS (apci) m/z = 349,1 (M+H).

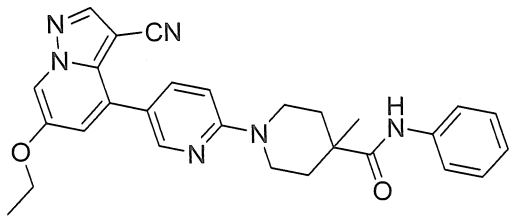
Ví dụ 367



4-(6-((3R,5R)-3-amino-5-(triflometyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 0,050g, 0,18mmol) trong DMSO (0,35ml) được cho thêm xesi cacbonat (0,23g, 0,71mmol) và tert-butyl ((3R,5R)-5-(triflometyl)piperidin-3-yl)carbamat (0,052g, 0,19mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 105°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (0-40% [MeOH/NH_4OH theo tỷ lệ 9:1] trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien), sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm cuối được rửa bằng NaOH 2M và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cho đi qua thiết bị tách pha frit và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0085g, 0,020mmol, hiệu suất 11%). MS (apci) m/z = 431,2 (M+H).

Ví dụ 368



1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metyl-N-phenylpiperidin-4-carboxamit

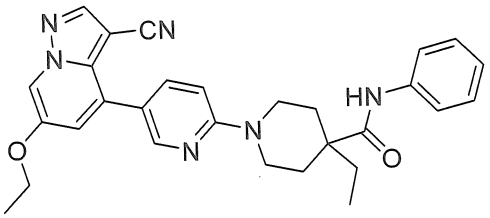
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-metyl-4-(phenylcarbamoyl)piperidin-1-

carboxylat. Dung dịch chứa axit 1-Boc-4-metyl-piperidin-4-carboxylic (717,3mg, 2,948mmol) và HATU (1345mg, 3,538mmol) trong DCM (30ml) được xử lý bằng DIEA (1,027ml, 5,896mmol) và anilin (,2958ml, 3,243mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 giờ, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-70% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 938,6mg, 2,948mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 219,2 (M+H-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-metyl-N-phenylpiperidin-4-carboxamit. Dung dịch chứa tert-butyl 4-metyl-4-(phenylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (938,6mg, 2,948mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng TFA (2ml, 26mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (240,9mg, 1,104mmol, hiệu suất theo hai bước 37%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 219,2 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metyl-N-phenylpiperidin-4-carboxamit. Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 0,030g, 0,108mmol) trong DMA (0,5ml) được cho thêm TEA (0,073ml, 0,538mmol) và 4-metyl-N-phenylpiperidin-4-carboxamit (0,0705g, 0,323mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 20 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và chiết vào EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và $NaCl_{(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được rửa bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0227g, 0,0472mmol, hiệu suất 44%). MS (apci) m/z = 481,2 (M+H).

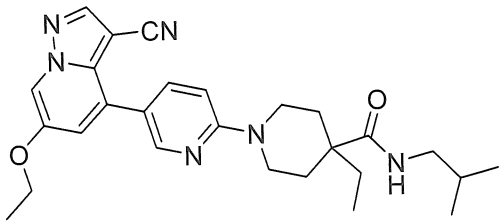
Ví dụ 369



1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-etyl-N-phenylpiperidin-4-carboxamit

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 20,8mg, 0,0737mmol) trong DMA (0,3ml) được cho thêm TEA (0,0502ml, 0,368mmol) và 4-etyl-N-phenylpiperidin-4-carboxamit (**Hợp chất trung gian R15**, 51,4mg, 0,221mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và chiết vào EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (36,4mg, 0,0166mmol, hiệu suất 22,5%). MS (apci) m/z = 495,3 (M+H).

Ví dụ 370

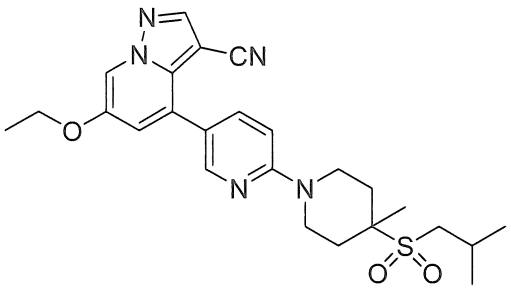


1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-etyl-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 21,4mg, 0,0758mmol) trong DMA (0,25ml) được cho thêm TEA (0,0517ml, 0,379mmol) và 4-etyl-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit (**Hợp chất trung gian R16**, 48,3mg, 0,227mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 14 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi

bằng nước và chiết vào EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-30% [+ 2% NH_4OH] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (25,6mg, 0,0539mmol, hiệu suất 71,1%). MS (apci) m/z = 475,3 (M+H).

Ví dụ 371



6-etoxy-4-(6-(4-(isobutylsulfonyl)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất 6-benzyl-1-oxa-6-azaspiro[2,5]octan. Dung dịch chứa natri hydrua (60% theo khối lượng, 4,07g, 102mmol) trong DMSO (200ml) được xử lý bằng trimetylsulfoxoni iodua (22,4g, 102mmol) từng phần ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó được xử lý bằng 1-benzyl-4-piperidon (14,0ml, 78,2mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và chiết vào EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-95% [+ 2% TEA] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,5g, 32,0mmol, hiệu suất 40,9%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2.

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-benzyl-1-thia-6-azaspiro[2,5]octan. Dung dịch chứa 6-benzyl-1-oxa-6-azaspiro[2,5]octan (6,50g, 32,0mmol) trong MeOH (130ml) được cho thêm thioure (2,68g, 35,2mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 16

giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-75%[+ TEA 2%] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,84g, 22,1mmol, hiệu suất 69%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1-benzyl-4-metylpiperidin-4-thiol. Dung dịch chứa 6-benzyl-1-thia-6-azaspiro[2,5]octan (4,84g, 22,1mmol) trong THF (110ml) được thổi N_2 và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Dung dịch này được cho thêm lithi nhôm hydrua (33,1ml, 33,1mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng cách cho thêm nhỏ giọt nước và NaOH 1M. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,22g, 10,0mmol, hiệu suất 45,5%) với độ tinh khiết đủ cho bước 4.

Bước 4: Điều chế hợp chất 1-benzyl-4-(isobutylthio)-4-metylpiperidin. Dung dịch chứa 1-benzyl-4-metylpiperidin-4-thiol (1,36g, 6,144mmol) trong DMF (20ml) được xử lý bằng kali cacbonat (2,547g, 18,43mmol) và 1-bromo-2-metylpropan (0,8017ml, 7,373mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 5-95% [+ TEA 2%] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp và cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp và rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết vào DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (281,3mg, 1,014mmol, hiệu suất 16,5%) với độ tinh khiết đủ cho bước 5.

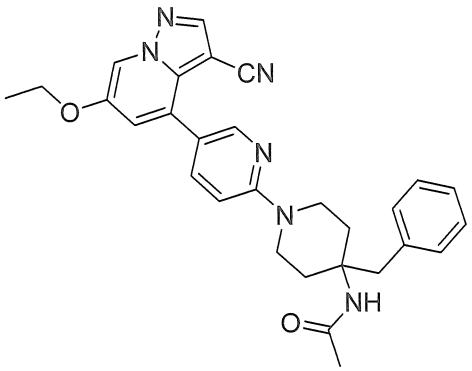
Bước 5: Điều chế hợp chất 1-benzyl-4-(isobutylsulfonyl)-4-metylpiperidin. Dung dịch chứa 1-benzyl-4-(isobutylthio)-4-metylpiperidin (10,138ml, 1,014mmol) trong DCM (10ml) được xử lý bằng axit 3-cloperoxybenzoic (681,6mg, 3,041mmol). Hỗn hợp

phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng $Na_2CO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ 10%. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết vào DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (206mg, 0,6657mmol, hiệu suất 66,5%) với độ tinh khiết đủ cho bước 6.

Bước 6: Điều chế hợp chất 4-(isobutylsulfonyl)-4-metylpiperidin. Dung dịch chứa 1-benzyl-4-(isobutylsulfonyl)-4-metylpiperidin (206,0mg, 0,666mmol) trong EtOH (6,7ml) được xử lý bằng paladi trên cacbon (5%, 70,8mg, 0,0333mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi N_2, sau đó thổi H_2, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường H_2 trong 16 giờ. Các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc trong chân không, và phần nước lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (144,6mg, 0,659mmol, hiệu suất 99%) với độ tinh khiết đủ cho bước 7.

Bước 7: Điều chế hợp chất 6-etoxy-4-(6-(4-(isobutylsulfonyl)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 118,2mg, 0,4187mmol) trong DMSO (4,2ml) được cho thêm 4-(isobutylsulfonyl)-4-metylpiperidin (137,8mg, 0,6281mmol) và DIEA (0,1459ml, 0,8375mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết vào DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (72,5mg, 0,1505mmol, hiệu suất 36%). MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).

Ví dụ 372

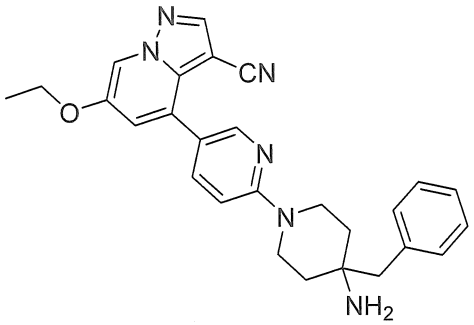


N-(4-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)axetamit

Bước 1: Điều chế hợp chất N-(4-benzylpiperidin-4-yl)axetamit. Dung dịch chứa 4-benzylpiperidin-4-ol (0,100g, 0,523mmol) trong ACN (0,5ml) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và sau đó được xử lý bằng cách cho thêm nhỏ giọt axit sulfuric (98%, 0,418ml, 7,84mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở cùng nhiệt độ này trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và xử lý bằng cách cho thêm từ từ NaOH 2M cho đến khi có tính bazơ. Dung dịch này được chiết bằng DCM, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được cho đi qua bước tách pha frit, sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,102g, 0,439mmol, hiệu suất 84%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 233,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất N-(4-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)axetamit. Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 0,060g, 0,213mmol) trong DMSO (1ml) được cho thêm DIEA (0,184ml, 1,06mmol) và N-(4-benzylpiperidin-4-yl)axetamit (0,0988g, 0,425mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,072g, 0,146mmol, hiệu suất 68,5%). MS (apci) m/z = 495,2 (M+H).

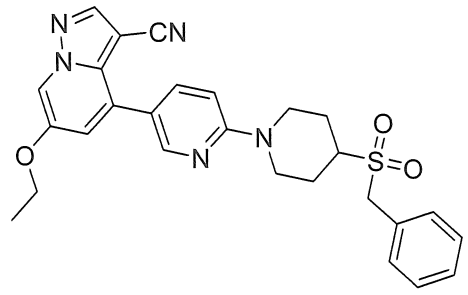
Ví dụ 373



4-(6-(4-amino-4-benzylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa N-(4-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)axetamit (**Ví dụ 372**, 0,020g, 0,040mmol) trong THF/DCM theo tỷ lệ 1:1 (0,7ml) được cho thêm titan (IV) propan-2-olat (0,048ml, 0,16mmol) và diphenylsilan (0,030g, 0,16mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, sau đó được tôi bằng nước. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp và được rửa bằng NaOH 2M và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cho đi qua bước tách pha frit, sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0030g, 0,0066mmol, hiệu suất 16%). MS (apci) m/z = 453,3 (M+H).

Ví dụ 374

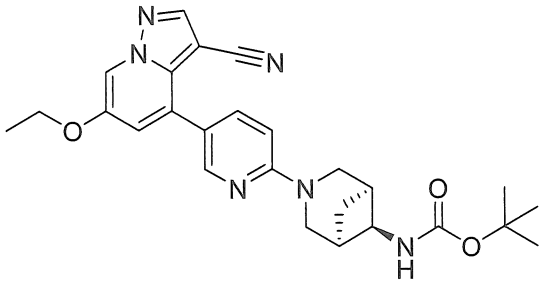


4-(6-(4-(benzylsulfonyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 21,3 mg, 0,0755mmol) trong DMA (0,35ml) được cho thêm TEA (0,0526ml, 0,377mmol) và 4-(benzylsulfonyl)piperidin (52,4mg, 0,219mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ

môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết vào DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (13mg, 0,0255mmol, hiệu suất 34%). MS (apci) m/z = 502,2 (M+H).

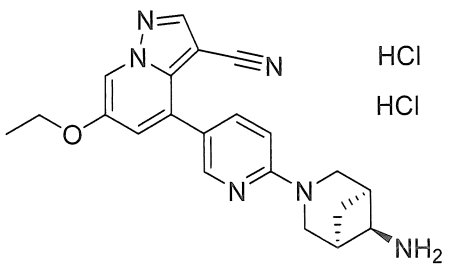
Ví dụ 375



tert-butyl ((1R,5S,6r)-3-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)carbamat

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 80mg, 0,283mmol) trong DMSO (0,567ml) được cho thêm tert-butyl ((1R,5S,6r)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)carbamat (72,2mg, 0,340mmol) và DIEA (0,148ml, 0,850mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 17 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và khuấy trong 1 giờ. Chất kết tủa tạo thành được tách bằng cách lọc trong chân không và được rửa trên bộ lọc lần lượt bằng nước và heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (130mg, 0,266mmol, hiệu suất 94%). MS (apci) m/z = 475,2 (M+H).

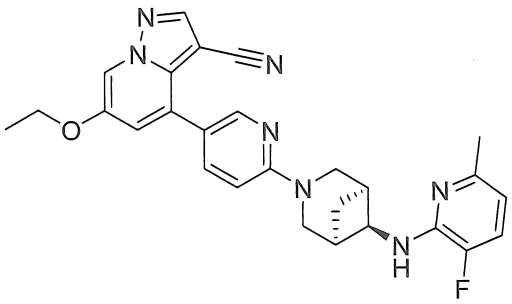
Ví dụ 376



4-(6-((1R,5S,6r)-6-amino-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl ((1R,5S,6r)-3-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)carbamat (**Ví dụ 375**, 130mg, 0,274mmol) trong MeOH (0,548ml) được cho thêm nhỏ giọt HCl (37% theo khối lượng, 0,457ml, 5,48mmol) ở nhiệt độ trong phòng Huyền phù đặc của phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Huyền phù đặc được lọc trong chân không, và chất rắn tách được được rửa trên bộ lọc bằng MeOH và MTBE để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (114mg, 0,252mmol, hiệu suất 92%). MS (apci) m/z = 375,2 (M+H).

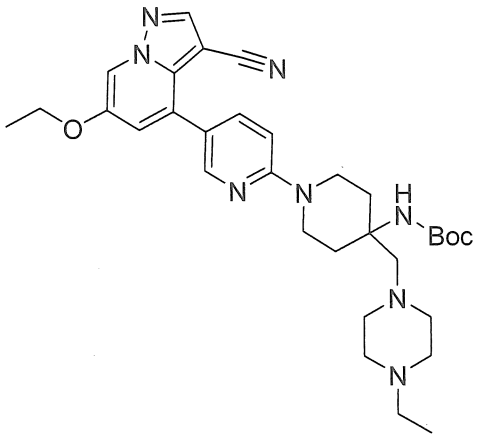
Ví dụ 377



6-etoxy-4-(6-((1R,5S,6r)-6-((3-flo-6-metylpyridin-2-yl)amino)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-((1R,5S,6r)-6-amino-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Ví dụ 376**, 25mg, 0,056mmol) và 2,3-diflo-6-metylpyridin (11mg, 0,084mmol) trong DMSO (0,112ml) được cho thêm DIEA (0,049ml, 0,28mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 24 giờ, sau đó khuấy ở nhiệt độ 150°C trong 24 giờ nữa. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7,7mg, 0,015mmol, 28%). MS (apci) m/z = 484,2 (M+H).

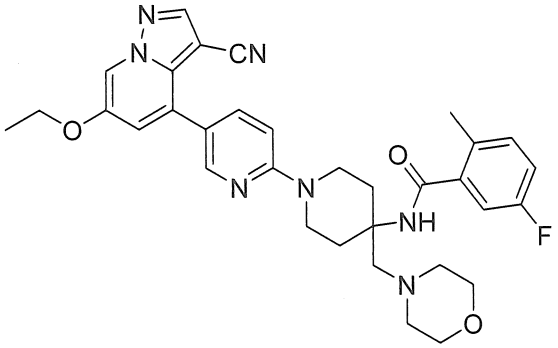
Ví dụ 378



tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formylpiperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P71**, 0,225g, 0,459mmol), trong DCE (2,29ml) được cho thêm 1-etylpiperazin (0,157g, 1,38mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó natri triaxetoxyborohydrua (0,146g, 0,688mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng dạng thô được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-10% trong DCM với NH_4OH 0,1-1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,149mg, 0,253mmol, hiệu suất 55%). MS (apci) m/z = 589,4 (M+H).

Ví dụ 379



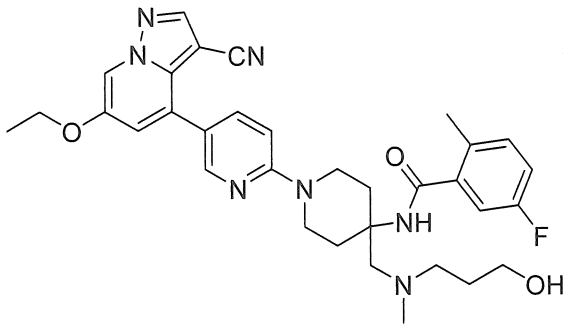
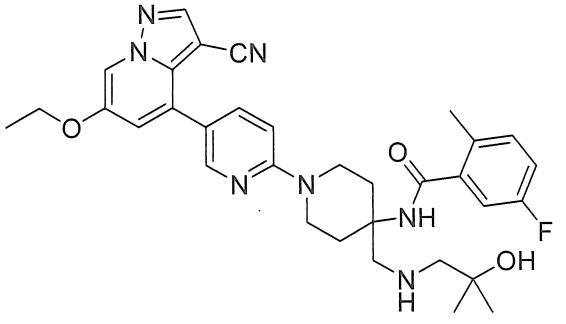
N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(morpholinometyl)piperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit

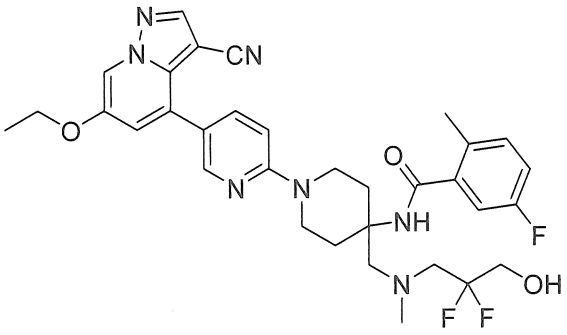
Dung dịch chứa N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit (**Hợp chất trung gian P70**, 0,0196g, 0,03722mmol) trong DCE (0,1861ml) được cho thêm morpholin (0,009661ml, 0,1117mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (0,01183g, 0,05583mmol). Hỗn hợp phản

ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng dạng thô được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan, sau đó là MeOH 0-10% trong $CHCl_3$ làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0172g, 0,02878mmol, hiệu suất 77%). MS (apci) m/z = 598,3 (M+H).

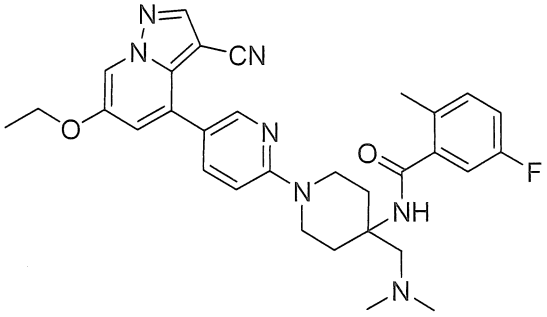
Các hợp chất trong Bảng TT được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 379**, thay thế morpholin bằng amin thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng TT

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
380		N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(((3-hydroxypropyl)(metyl)amino)metyl)piperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit	600,30 (M+H)
381		N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(((2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)metyl)piperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit	600,30 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
382		N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(((2,2-diflo-3-hydroxypropyl)(metyl)amino)metyl)piperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit	636,40 (M+H)

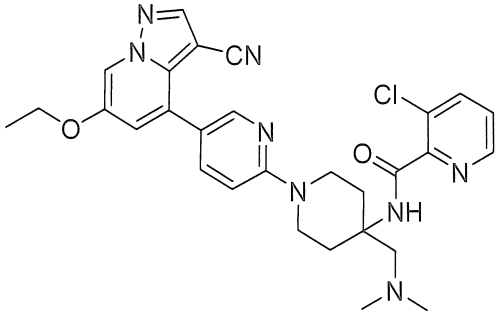
Ví dụ 383



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P72**, 7mg, 0,017mmol) trong DMF (0,334ml) được cho thêm axit 5-flo-2-metylbenzoic (5,1mg, 0,033mmol), HATU (13mg, 0,033mmol), và DIEA (0,015ml, 0,083mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng dạng thô được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan, sau đó là MeOH 1-10% trong EtOAc với NH_4OH 0,1-1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5mg, 0,0090mmol, hiệu suất 54%). MS (apci) m/z = 556,2 (M+H).

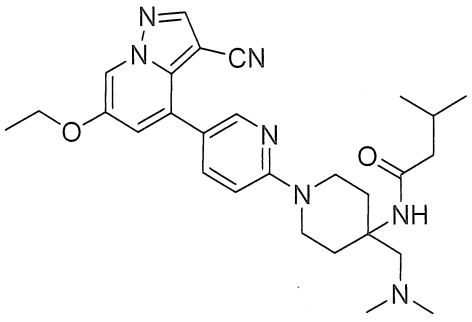
Ví dụ 384



3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)picolinamit

Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P72**, 0,050g, 0,119mmol) trong DMSO (0,795ml) được cho thêm axit 3-clopicolinic (0,0282g, 0,179mmol), sau đó là bazơ Hunig (0,0934ml, 0,536mmol) và HATU (0,0906g, 0,238mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Chất chiết hữu cơ được rửa bằng $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0108g, 0,0193mmol, hiệu suất 16,2%). MS (apci) m/z = 559,3 (M+H).

Ví dụ 385

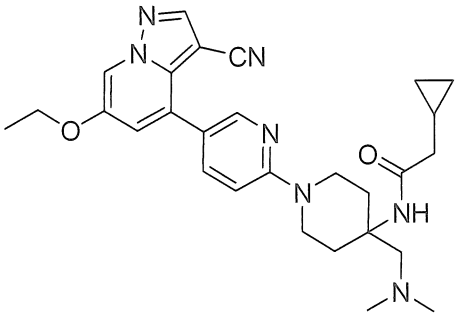


N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)-3-metylbutanamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P72**, 40mg, 0,095mmol) trong DCM (0,953ml) được cho thêm isovaleryl clorua (11mg, 0,095mmol)

và TEA (0,027ml, 0,19mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, nước, và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (48mg, 0,095mmol, hiệu suất 100%). MS (apci) m/z = 504,3 (M+H).

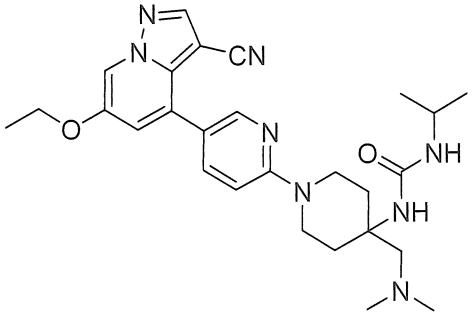
Ví dụ 386



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)-2-xyclopropylaxetamit

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 385**, thay thế isovaleryl clorua bằng 2-xyclopropylaxetyl clorua. LCMS m/z = 502,3 (M+H).

Ví dụ 387

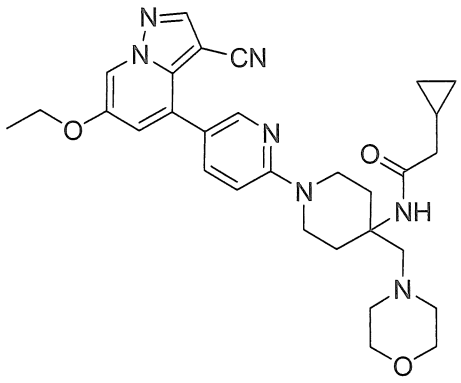


1-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)-3-isopropylure

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P72**, 30mg, 0,072mmol) và DIEA (125µl, 0,715mmol) trong DMA (1,43ml) được cho thêm 4-nitrophenyl cloformat (17mg, 0,086mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Propan-2-amin (31µl, 0,358mmol) được cho vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng này được

làm nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4mg, hiệu suất 11%). MS (apci) m/z = 505,3 (M+H).

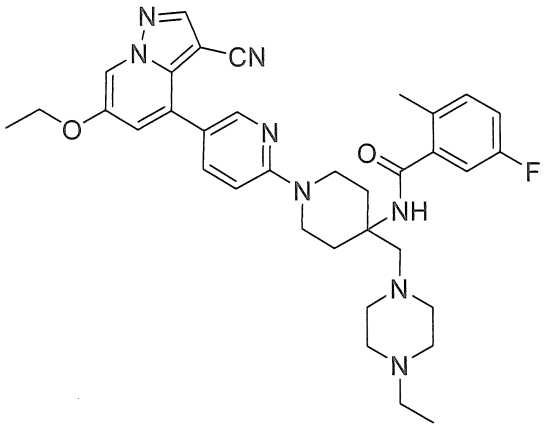
Ví dụ 388



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(morpholinometyl)piperidin-4-yl)-2-xyclopropylaxetamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-(morpholinometyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P73**, 30mg, 0,065mmol) trong DCM (0,650ml) được cho thêm TEA (0,018ml, 0,13mmol) và xyclopropylaxetyl clorua (9,2mg, 0,078mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa, nước, và $NaCl_{(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (35mg, 0,064mmol, hiệu suất 99%). MS (apci) m/z = 544,3 (M+H).

Ví dụ 389



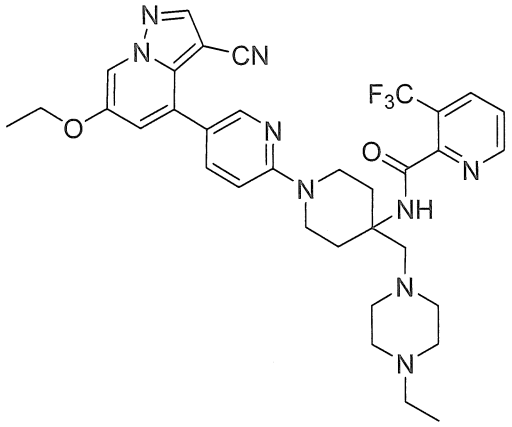
N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P74**. 20mg, 0,0356mmol) trong DMF (0,356ml) được cho thêm axit 5-flo-2-metylbenzoic (6,86mg, 0,0445mmol), DIEA (0,0311ml, 0,178mmol), và HATU (16,9mg, 0,0445mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng dạng thô được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan, sau đó là MeOH 1-10% trong EtOAc với NH_4OH 0,1-1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7mg, 0,0112mmol, hiệu suất 31,5%). MS (apci) m/z = 625,4 (M+H).

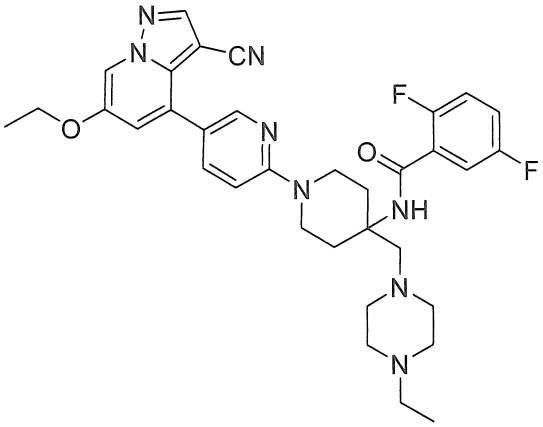
Các hợp chất trong Bảng UU được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 389**, thay thế axit 5-flo-2-metylbenzoic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng UU

Ví dụ số	**Cấu trúc**	**Tên hóa học**	**MS (apci) m/z**

390		N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)-3-(triflometyl)picolinamit	662,20 (M+H)

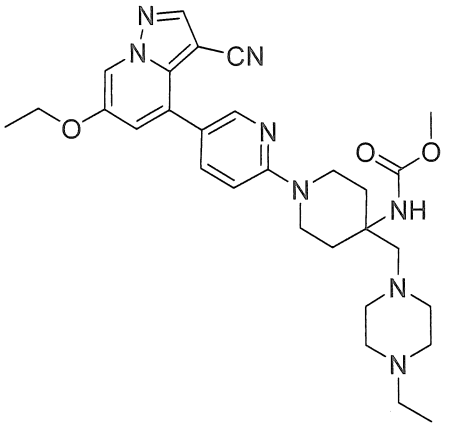
Ví dụ 391



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)-2,5-diflobenzamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P74**, 0,0238g, 0,0606mmol) trong DMSO (0,606ml) được cho thêm DIEA (0,0530ml, 0,303mmol), axit 2,6-diflobenzoic (0,0192g, 0,121mmol), HATU (0,0461g, 0,121mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng dạng thô được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-10% trong DCM với NH_4OH 0,1-1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (29mg, 0,023mmol, hiệu suất 49,5%). MS (apci) m/z = 629,4 (M+H).

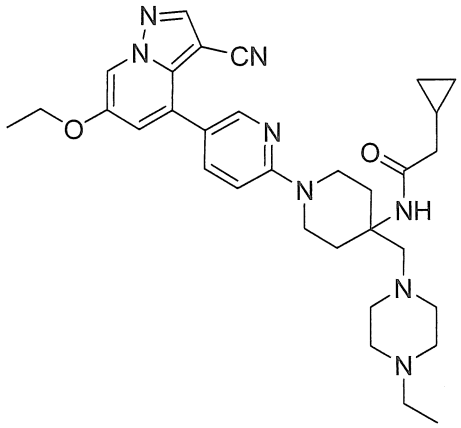
Ví dụ 392



metyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)carbamat.

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P74**, 0,0238g, 0,0606mmol) trong DCM (0,48ml) được cho thêm DIEA (13µl, 0,072mmol), sau đó cho thêm metyl cloroformat (5µl, 0,058mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng dạng thô được lọc và phần nước lọc được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-10% trong DCM với NH_4OH 0,1-1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,9mg, hiệu suất 7%). MS (apci) m/z = 547,3 (M+H).

Ví dụ 393

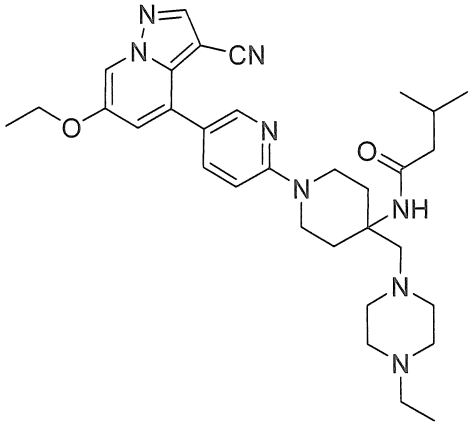


N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)-2-xyclopropylaxetamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P74**, 50mg, 0,10mmol) trong DMA (1,023ml) được cho thêm xyclopropylaxetyl clorua (15mg, 0,12mmol) và TEA (0,029ml, 0,20mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ

trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, nước, và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (45mg, 0,079mmol, hiệu suất 77%). MS (apci) m/z = 571,4 (M+H).

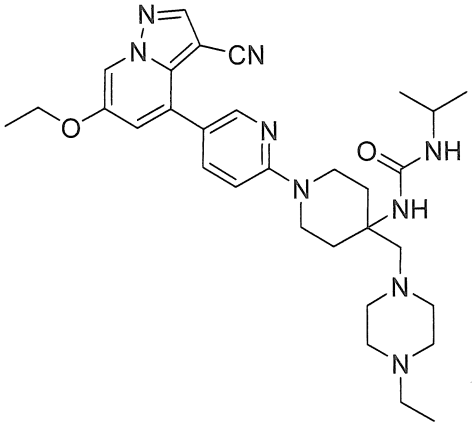
Ví dụ 394



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)-3-metylbutanamit

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 393**, thay thế 2-xyclopropylaxetyl clorua bằng 3-metylbutanoyl clorua. MS (apci) m/z = 573,4 (M+H).

Ví dụ 395

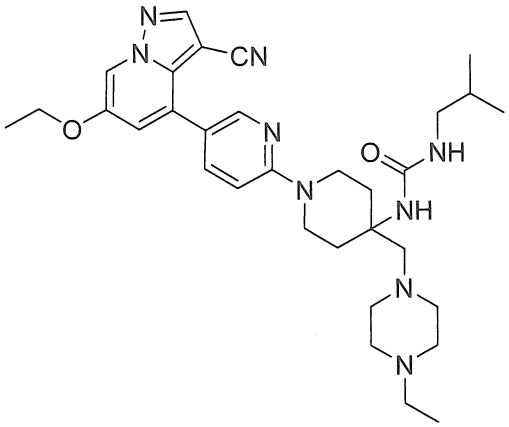


1-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)-3-isopropylure

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P74**, 30mg, 0,061mmol) và DIEA (107µl, 0,614mmol) trong DMA (1,228ml) được cho thêm

4-nitrophenyl cloformat (15mg, 0,074mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi propan-2-amin (26,3µl, 0,307mmol) được đưa vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (27mg, hiệu suất 77%). MS (apci) m/z = 574,4 (M+H).

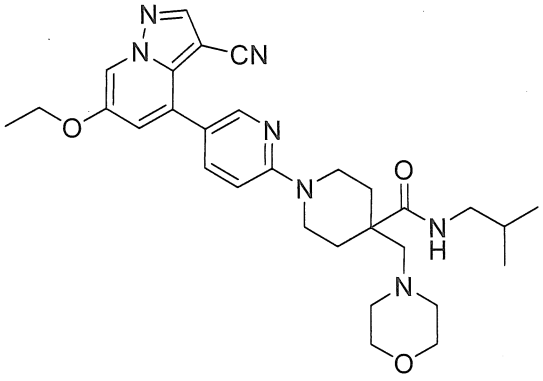
Ví dụ 396



1-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)-3-isobutylure

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 395**, thay thế propan-2-amin bằng 2-metylpropan-1-amin. MS (apci) m/z = 588,4 (M+H).

Ví dụ 397

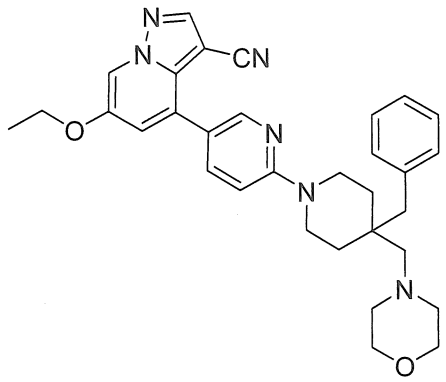


1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutyl-4-

(morpholinometyl)piperidin-4-carboxamit

Dung dịch chứa 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formyl-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit (**Hợp chất trung gian P76**, 101,6mg, 0,2141mmol) trong DCM (1,0ml) được cho thêm morpholin (0,0942ml, 1,070mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (226,9mg, 1,070mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn thô tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-30%[+NH_4OH 2%] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (71,1mg, 0,1303mmol, hiệu suất 60,86%). MS (apci) m/z = 546,4 (M+H).

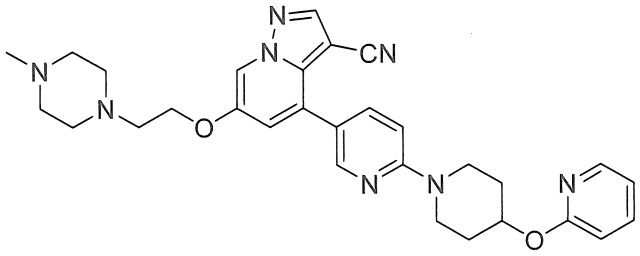
Ví dụ 398



4-(6-(4-benzyl-4-(morpholinometyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(4-benzyl-4-formylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P77**, 10,4mg, 0,0223mmol) trong DCE (0,75ml) được cho thêm morpholin (9,1mg, 0,104mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó được xử lý bằng natri triaxetoxyborohydrua (34,0mg, 0,160mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 96 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,6mg, 0,00295mmol, hiệu suất 13,2%). MS (apci) m/z = 537,3 (M+H).

Ví dụ 399

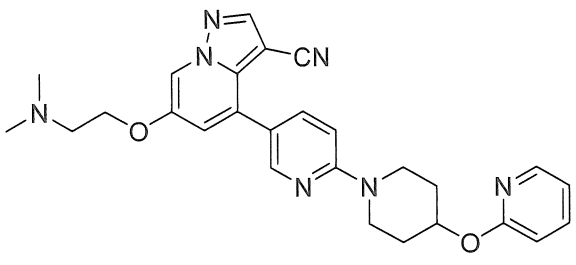
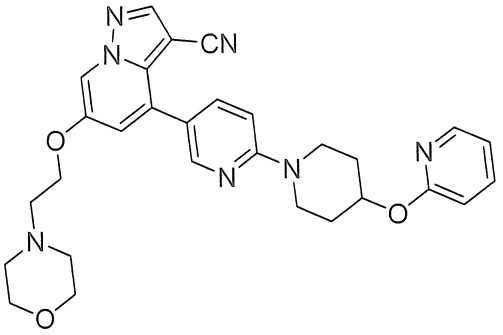
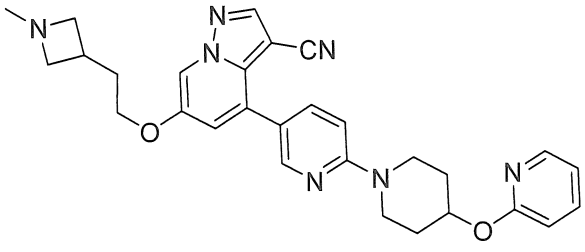
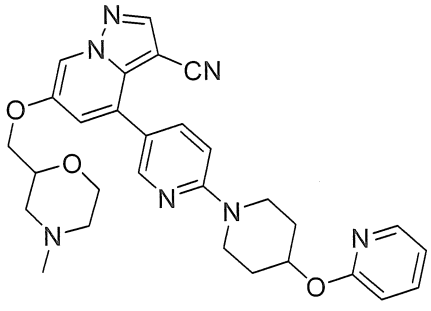


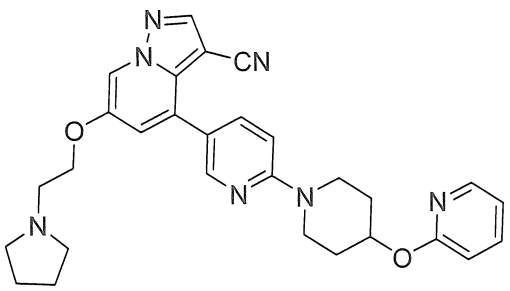
6-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa triphenylphosphan (31,7966mg, 0,121mmol) trong DCM:THF theo tỷ lệ 1:1 (0,6ml) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và xử lý bằng diisopropyl azodicarboxylat (0,023ml, 0,121mmol) và được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng 6-hydroxy-4-(6-(4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P78**, 25,0mg, 0,0606mmol) trong DCM:THF theo tỷ lệ 1:1 (0,6ml) và 1-(N-hydroxyetyl)-4-metyl piperazin (13,1mg, 0,0909mmol). Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn thô tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (31,5mg, 0,0526mmol, hiệu suất 86,8%). MS (apci) m/z = 539,2 (M+H).

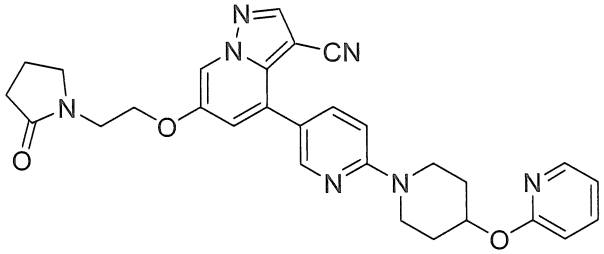
Các hợp chất trong Bảng VV được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 399**, thay thế 1-(N-hydroxyetyl)-4-metyl piperazin bằng rượu thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng VV

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
400		6-(2-(dimetylamino)etoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	484,20 (M+H)
401		6-(2-morpholinoetoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	526,20 (M+H)
402		6-(2-(1-metylazetidin-3-yl)etoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	510,20 (M+H)
403		6-((4-metylmorpholin-2-yl)metoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	526,20 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
404		4-(6-(4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	510,30 (M+H)

Ví dụ 405



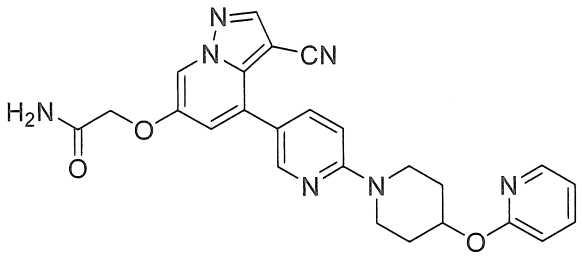
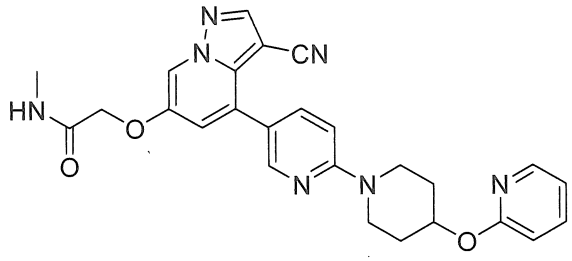
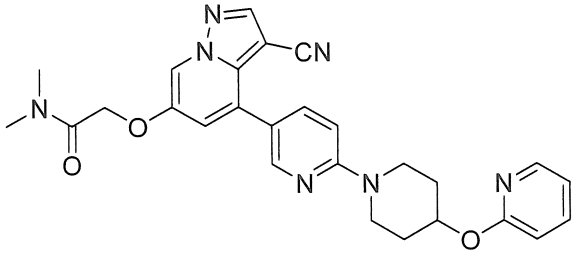
6-(2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-hydroxy-4-(6-(4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P78**, 0,010g, 0,0242mmol) trong DMF (0,8ml) được cho thêm 1-(2-cloetyl)pyrolidin-2-on (7,16mg, 0,0485mmol), kali cacbonat (6,7mg, 0,0485mmol), và natri bromua (3,24mg, 0,0315mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 72 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng dạng thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 0-70% trong nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8mg, 0,0153mmol, hiệu suất 63%). MS (apci) m/z = 524,2 (M+H).

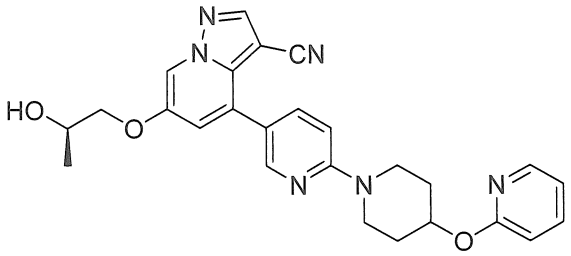
Các hợp chất trong Bảng WW được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 405**, thay thế 1-(2-cloetyl)pyrolidin-2-on bằng alkyl halogenua thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành

bazơ tự do).

Bảng WW

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
406		2-((3-xyano-4-(6-(4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)axetamit	470,10 (M+H)
407		2-((3-xyano-4-(6-(4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-N-metylaxetamit	484,10 (M+H)
408		2-((3-xyano-4-(6-(4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-N,N-dimetylaxetamit	498,15 (M+H)

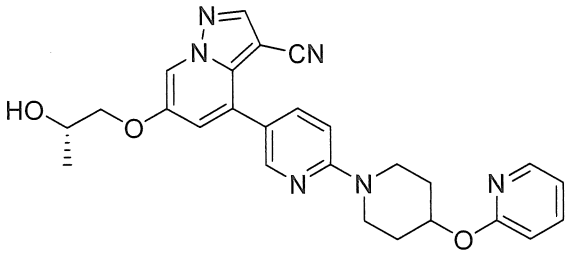
Ví dụ 409



(R)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-hydroxy-4-(6-(4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P78**, 1,023ml, 0,0512mmol) trong DMF (1,0ml) được cho thêm dung dịch natri hydroxit (1M, 0,0563ml, 0,0563mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, khi đó R-(+)-propylen oxit (35,8µl, 0,512mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, sau đó được rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8,5mg, 0,0181mmol, hiệu suất 35,3%). MS (apci) m/z = 471,2 (M+H).

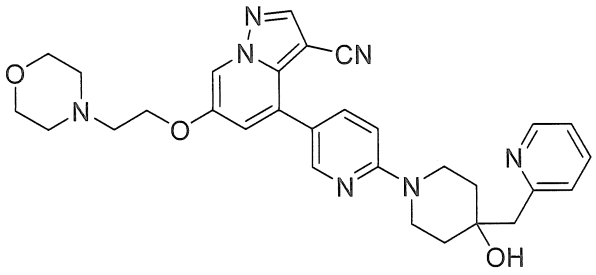
Ví dụ 410



(S)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 409**, thay thế R-(+)-propylen oxit bằng S-(-)-propylen oxit. MS (apci) m/z = 471,2 (M+H).

Ví dụ 411



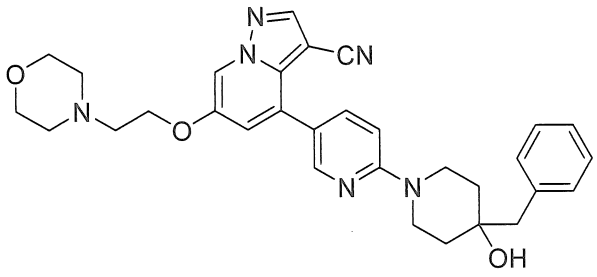
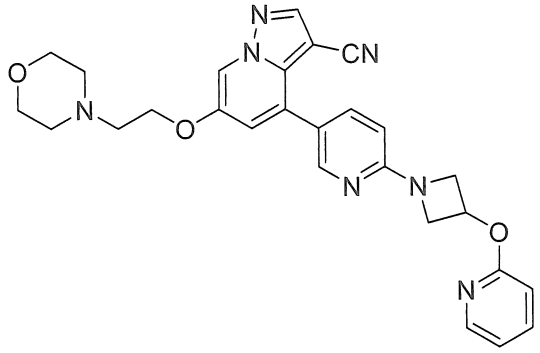
4-(6-(4-hydroxy-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P79**, 19,7mg, 0,05362mmol) trong DMSO (1ml) được cho thêm 4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-ol hydroclorua (39,3mg, 0,1718mmol) và xesi cacbonat (157,2mg, 0,4826mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa lần lượt bằng nước và $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Phân đoạn trong nước được chiết bằng DCM, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan. Hỗn hợp này được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-100% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (16,9mg, 0,02505mmol, hiệu suất 46,72%). MS (apci) m/z = 540,2 (M+H).

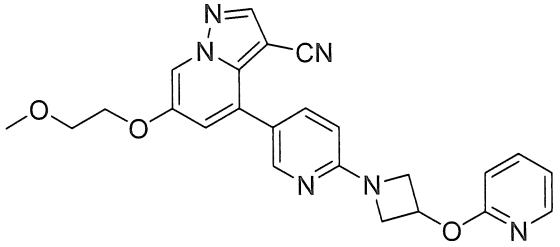
Các hợp chất trong Bảng XX được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 411**, thay thế 4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-ol hydroclorua bằng amin thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng XX

Ví dụ số	**Cấu trúc**	**Tên hóa học**	**MS m/z**

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
412		4-(6-(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	539,20 (M+H)
413		6-(2-morpholinoetoxy)-4-(6-(3-(pyridin-2-yloxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	498,20 (M+H)

Ví dụ 414



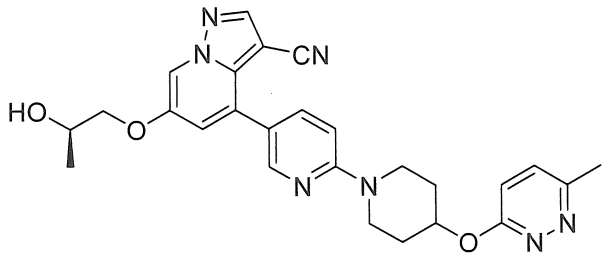
6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(3-(pyridin-2-yloxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất 6-hydroxy-4-(6-(3-(pyridin-2-yloxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P66**, 0,250g, 0,9834mmol) trong DMA (2,458ml) được cho thêm 2-(azetidin-3-yloxy)pyridin (0,452g, 3,010mmol) và TEA (0,9413ml, 6,884mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 95°C trong 72 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, sau đó được làm khô bằng

$Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-9% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,1557g, 0,4050mmol, hiệu suất 41,19%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 385,1 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-(2-metoxyetoxy)-4-(6-(3-(pyridin-2-yloxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa 6-hydroxy-4-(6-(3-(pyridin-2-yloxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (0,030g, 0,07804mmol) trong DMF (0,3902ml) được cho thêm kali cacbonat (0,02157g, 0,1561mmol) và 2-bromoetyl metyl ete (0,01467ml, 0,1561mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 95°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0108g, 0,02441mmol, hiệu suất 31,27%). MS (apci) m/z = 443,2 (M+H).

Ví dụ 415

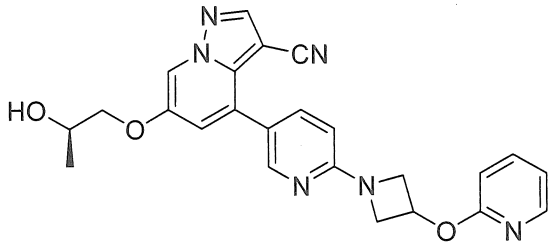


(R)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(4-((6-metylpyridazin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa (R)-4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxypropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P80**, 0,020g, 0,0640mmol) trong DMA (0,640ml) được cho thêm 3-metyl-6-(piperidin-4-yloxy)pyridazin (0,039g, 0,202mmol) và TEA (0,0613ml, 0,448mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 48 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước và

$NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11mg, 0,022mmol, hiệu suất 34%). MS (apci) m/z = 486,2 (M+H).

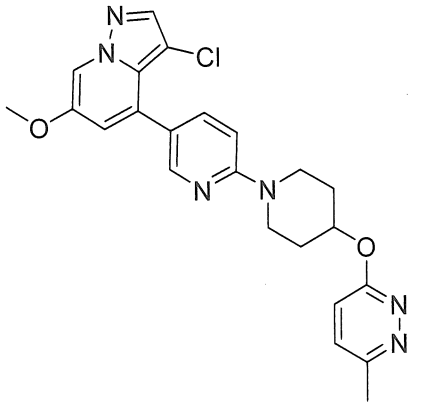
Ví dụ 416



(R)-6-(2-hydroxypropoxy)-4-(6-(3-(pyridin-2-yloxy)azetidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 415**, thay thế 3-metyl-6-(piperidin-4-yloxy)pyridazin bằng 2-(azetidin-3-yloxy)pyridin. MS (apci) m/z = 443,1 (M+H).

Ví dụ 417



3-clo-6-metoxy-4-(6-(4-((6-metylpyridazin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin

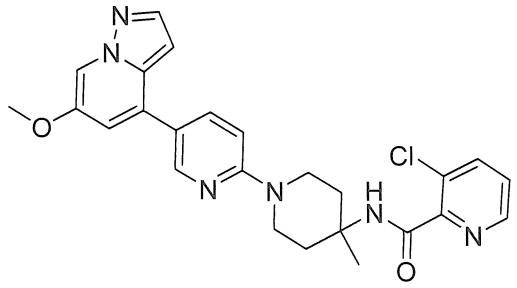
Bước 1: Điều chế hợp chất 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin. Hỗn hợp của 4-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin (10,0g, 44,04mmol) trong 1,4-dioxan (88,08ml) được cho thêm 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (11,79g, 52,85mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (1,018g,

0,8808mmol) và dung dịch natri cacbonat (2M, 46,24ml, 92,49mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và khuấy trong 4 giờ. Chất kết tủa tạo thành được tách bằng cách lọc trong chân không, sau đó được hòa tan trong MTBE và khuấy trong 30 phút nữa. Chất kết tủa được tách bằng cách lọc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,616g, 18,98mmol, hiệu suất 43,09%) với hiệu suất đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 244,0 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 3-clo-4-(6-flopyridin-3-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin (1,00g, 4,11mmol) trong DCM (27,4ml) được xử lý bằng NCS (0,549g, 4,11mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được rót vào NaOH 2M và chiết bằng IPA 10% trong DCM trong thiết bị PS frit. Chất chiết hữu cơ được cô trong chân không, và phần cặn được nghiền với Et_2O. Chất rắn được tách trên thủy tinh frit để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,98g, 3,53mmol, hiệu suất 85,8%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 278,0 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 3-clo-6-metoxy-4-(6-(4-((6-metylpyridazin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin. Dung dịch chứa 3-clo-4-(6-flopyridin-3-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin (30mg, 0,11mmol) trong DMSO (0,2ml) được cho thêm 3-metyl-6-(piperidin-4-yloxy)pyridazin (31mg, 0,16mmol) và xesi cacbonat (176mg, 0,54mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được rót vào NaOH 2M và chiết bằng IPA 10% trong DCM trong thiết bị PS frit. Chất chiết hữu cơ được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (14mg, 0,031mmol, hiệu suất 29%). MS (apci) m/z = 451,2 (M+H).

Ví dụ 418



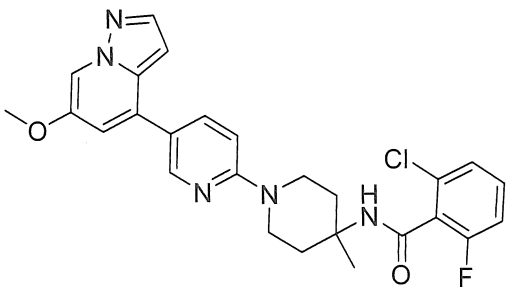
3-clo-N-(1-(5-(6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-

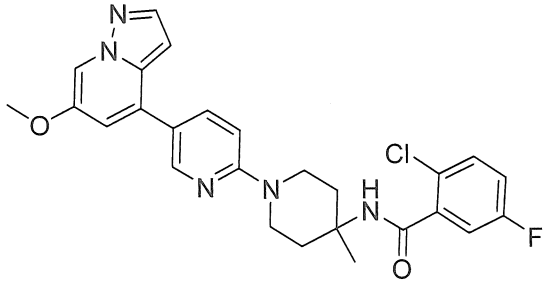
metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Hỗn hợp của 1-(5-(6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin (0,057g, 0,169mmol) trong DMSO (1,13ml) được cho thêm axit 3-clo picolinic (0,0399g, 0,253mmol), DIEA (0,132ml, 0,760mmol), và HATU (0,128g, 0,338mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM và được rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0501g, 0,105mmol, hiệu suất 62,2%). MS (apci) m/z = 477,2 (M+H).

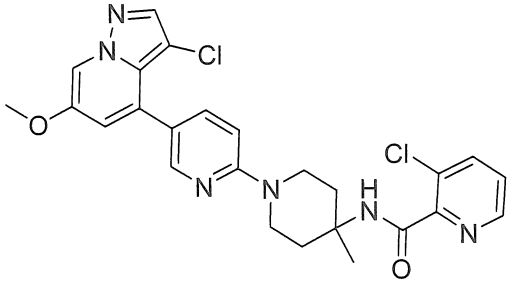
Các hợp chất trong Bảng YY được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 418**, thay thế axit 3-clopicolinic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng YY

Ví dụ số	**Cấu trúc**	**Tên hóa học**	**MS (apci) m/z**
419		2-clo-6-flo-N-(1-(5-(6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit	494,20 (M+H)

420		2-clo-5-flo-N-(1-(5-(6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit	494,20 (M+H)

Ví dụ 421

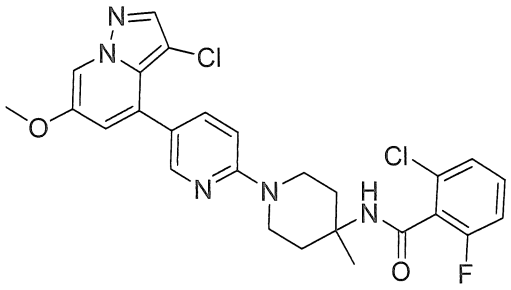
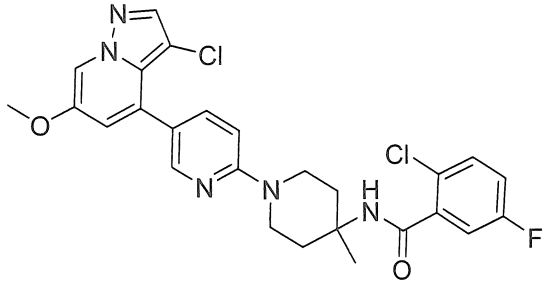


3-clo-N-(1-(5-(3-clo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

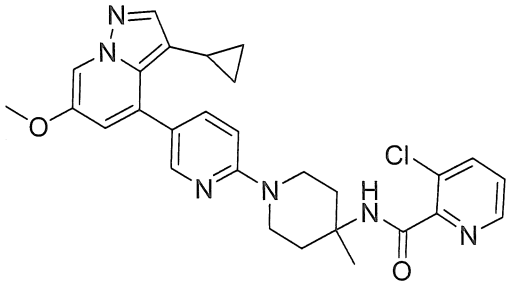
Hỗn hợp của 1-(5-(3-clo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin (0,057g, 0,153mmol) trong DMSO (1,02ml) được cho thêm axit 3-clopicolinic (0,0362g, 0,230mmol), DIEA (0,120ml, 0,690mmol), và HATU (0,117g, 0,307mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 10-99% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0415g, 0,0811mmol, hiệu suất 52,9%). MS (apci) m/z = 511,2 (M^+).

Các hợp chất trong Bảng ZZ được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 421**, thay thế axit 3-clopicolinic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng ZZ

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
422		2-clo-N-(1-(5-(3-clo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-flobenzamit	528,20 (M^+)
423		2-clo-N-(1-(5-(3-clo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flobenzamit	528,20 (M^+)

Ví dụ 424



3-clo-N-(1-(5-(3-xyclopropyl-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (1-(5-(3-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat. Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P81**, 0,806g, 1,84mmol) trong DCM (12,3ml) được cho thêm NBS (0,328g, 1,84mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa lần lượt

bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 10-90% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,839g, 1,62mmol, hiệu suất 88%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 518,1 (M+H+1).

Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl (1-(5-(3-xyclopropyl-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat. Hỗn hợp của tert-butyl (1-(5-(3-bromo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (0,250g, 0,484mmol) trong hỗn hợp hai pha của toluen (2,42ml) và nước (0,4ml) được cho thêm axit xyclopropylboronic (0,0832g, 0,968mmol), kali phosphat (0,308g, 1,45mmol), paladi(II) axetat (0,0109g, 0,0484mmol) và trixyclopentylphosphin (0,0272g, 0,0968mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 10-90% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,061g, 0,128mmol, hiệu suất 26%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 478,3 (M+H).

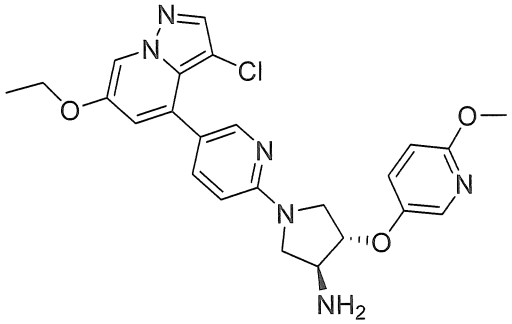
Bước 3: Điều chế hợp chất 1-(5-(3-xyclopropyl-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin

Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyclopropyl-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (0,060g, 0,13mmol) trong DCM (12ml) được xử lý bằng TFA (12ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,047g, 0,12mmol, hiệu suất 99%) với độ tinh khiết đủ cho bước 4. MS (apci) m/z = 378,2 (M+H).

Bước 4: Điều chế hợp chất 3-clo-N-(1-(5-(3-xyclopropyl-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit. Hỗn hợp của 1-(5-(3-xyclopropyl-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-amin (0,047g, 0,125mmol) trong DMSO (0,830ml) được cho thêm axit 3-clopicolinic (0,0294g, 0,187mmol), DIEA (0,0976ml, 0,560mmol), và HATU (0,0947g, 0,249mmol).

Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM và được rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0441g, 0,0853mmol, hiệu suất 68,5%). MS (apci) m/z = 517,2 (M^+).

Ví dụ 425



(3S,4S)-1-(5-(3-clo-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((6-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-3-amin

Bước 1: Điều chế hợp chất 4-bromo-3-clo-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin. Dung dịch chứa 4-bromo-3-clopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-ol (**Hợp chất trung gian P84**, 2,5g, 10,1mmol) trong DMA (150ml) được cho thêm kali cacbonat (14,0g, 101mmol) và iodoetan (2,45ml, 30,3mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,00g, 7,26mmol, hiệu suất 72%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 277,0 (M+H).

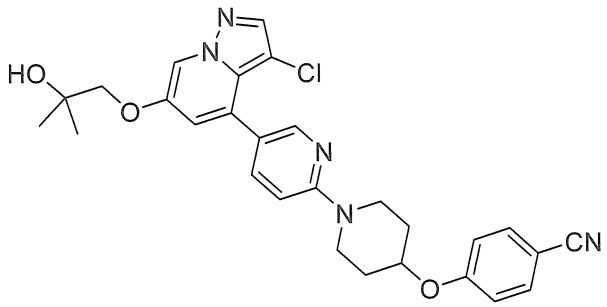
Bước 2: Điều chế hợp chất 3-clo-6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin. Dung dịch chứa 4-bromo-3-clo-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin (1,0g, 3,6mmol) trong 1,4-dioxan (18ml) được cho thêm 2-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (1,1g, 4,7mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (0,21g, 0,18mmol), và dung dịch natri cacbonat (2M, 9,1ml, 18mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi N_2 và khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp

phản ứng được tôi bằng nước và siêu âm trong 5 phút. Chất kết tủa tạo thành được tách bằng cách lọc trong chân không và được rửa trên bộ lọc bằng Et_2O để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,4g, 1,4mmol, hiệu suất 38%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 292,1 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất tert-butyl ((3S,4R)-1-(5-(3-clo-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-3-yl)carbamat. Dung dịch chứa 3-clo-6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (0,100g, 0,343mmol) trong DMSO (1ml) được cho thêm DIEA (0,296ml, 1,71mmol) và tert-butyl ((3S,4R)-4-hydroxypyrolidin-3-yl)carbamat (0,139g, 0,686mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 95°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Chất kết tủa tạo thành được tách bằng cách lọc trong chân không, sau đó được hòa tan trong MTBE/pentan theo tỷ lệ 1:1. Huyền phù đặc được siêu âm trong 20 phút, và các chất rắn được tách bằng cách lọc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,148g, 0,312mmol, hiệu suất 91,1%) với độ tinh khiết đủ cho bước 4. MS (apci) m/z = 474,15 (M+H).

Bước 4: Điều chế hợp chất (3S,4S)-1-(5-(3-clo-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((6-metoxypyridin-3-yl)oxy)pyrolidin-3-amin. Dung dịch chứa tert-butyl ((3S,4R)-1-(5-(3-clo-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-3-yl)carbamat (0,040g, 0,0844mmol) trong 1:1 THF/DCM (0,8ml) được cho thêm 6-metoxypyridin-3-ol (0,0211g, 0,169mmol) và triphenylphosphan (0,0443g, 0,169mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi agon và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng $NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng cách sử dụng thiết bị PS frit, được cô trong chân không, và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được cô trong chân không, và phần cặn được hòa tan trong HCl 6M trong IPA và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không, được hòa tan trong nước và NaOH 2M, sau đó được chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng cách sử dụng thiết bị PS frit, được cô trong chân không, và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (0 - 35% [MeOH/NH_4OH theo tỷ lệ 9:1] trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,004g, 0,00832mmol, hiệu suất 9,85%). MS (apci) m/z = 481,2 (M+H).

Ví dụ 426



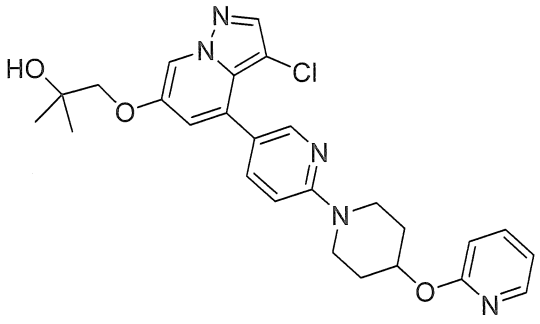
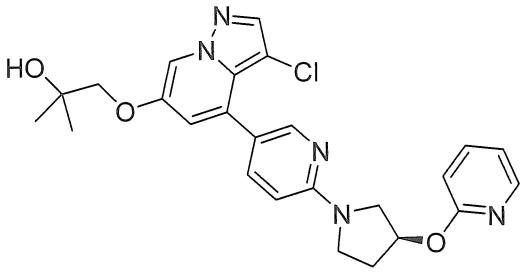
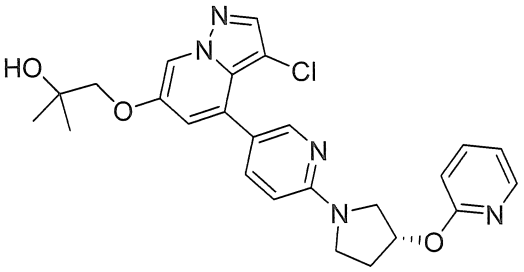
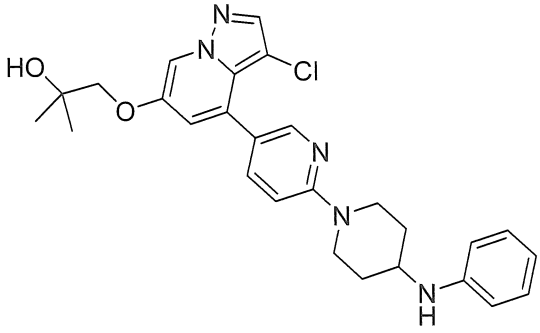
4-((1-(5-(3-clo-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)oxy)benzonitril

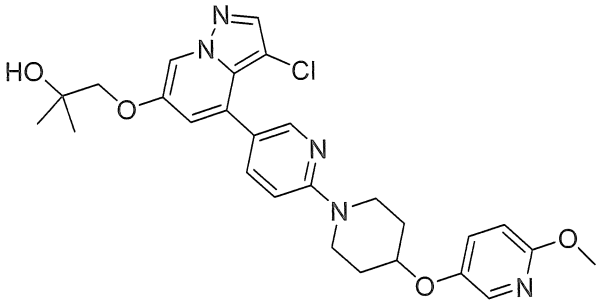
Dung dịch chứa 1-((3-clo-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-metylpropan-2-ol (**Hợp chất trung gian P85**, 0,026g, 0,077mmol) trong DMA (0,5ml) được cho thêm TEA (0,024g, 0,23mmol) và 4-(piperidin-4-yloxy)benzonitril (0,023g, 0,12mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 105°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được cô trong chân không, và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,012g, 0,023mmol, hiệu suất 30%). MS (apci) m/z = 518,2 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng AAA được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 426**, thay thế 4-(piperidin-4-yloxy)benzonitril bằng chất phản ứng amin thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

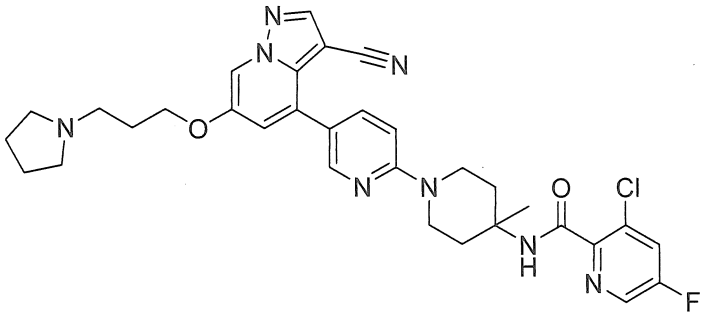
Bảng AAA

Ví dụ số	**Cấu trúc**	**Tên hóa học**	**MS m/z**

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
427		1-((3-clo-4-(6-(4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-metylpropan-2-ol	494,20 (M+H)
428		(S)-1-((3-clo-4-(6-(3-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-metylpropan-2-ol	480,20 (M+H)
429		(R)-1-((3-clo-4-(6-(3-(pyridin-2-yloxy)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-metylpropan-2-ol	480,20 (M+H)
430		1-((3-clo-4-(6-(4-(phenylamino)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-metylpropan-2-ol	492,20 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
431		1-((3-clo-4-(6-(4-((6-metoxypyridin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)-2-metylpropan-2-ol	524,20 (M+H)

Ví dụ 432



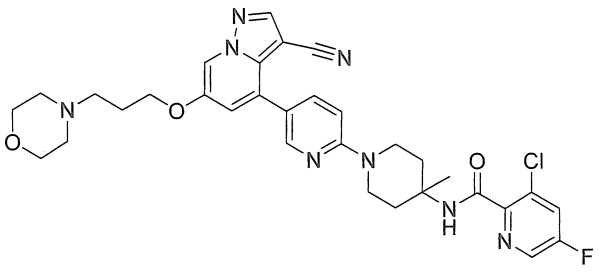
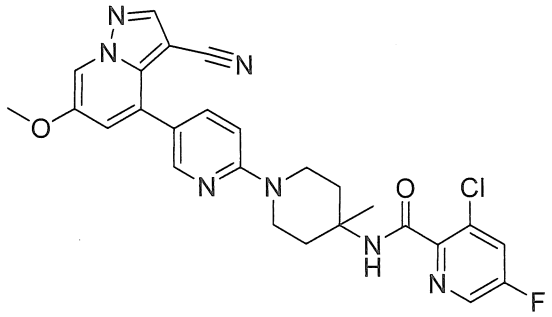
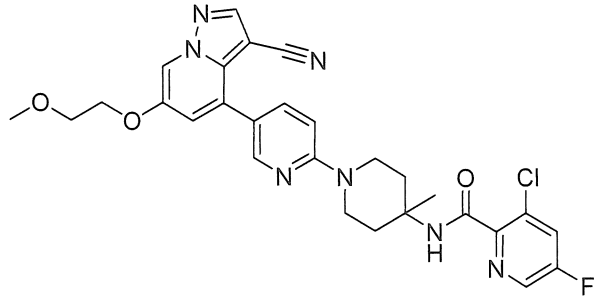
3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(3-(pyrolidin-1-yl)propoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flopicolinamit

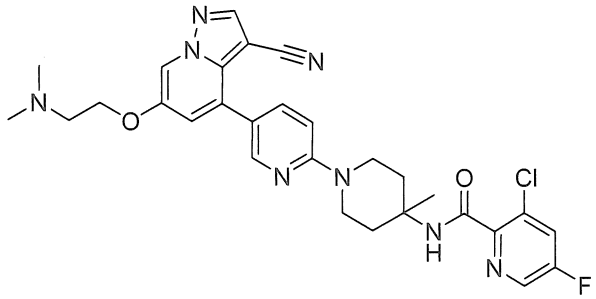
Dung dịch chứa 3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flopicolinamit (**Hợp chất trung gian P86**, 0,035g, 0,0692mmol) trong DMA (0,692ml) được cho thêm kali cacbonat (0,0478g, 0,346mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi agon, sau đó 1-(3-clopropyl)-pyrolidin (0,0204g, 0,138mmol) được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp HPLC điều chế (ACN 5-75% trong nước [+ TFA 2%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và $NaCl_{(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,0186g, 0,0301mmol, hiệu suất 43,6%). MS (apci) m/z = 617,3 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng BBB được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp

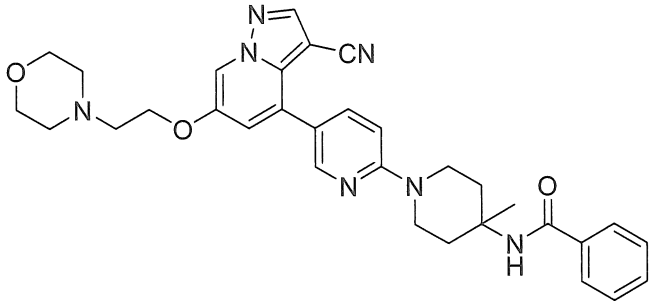
tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 432**, thay thế 1-(3-clopropyl)-pyrolidin bằng alkyl halogenua thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng BBB

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
433		3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(3-morpholinopropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flopicolinamit	633,30 (M+H)
434		3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flopicolinamit	520,2 (M+H)
435		3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-metoxyetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flopicolinamit	564,20 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
436		3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(dimetylamino)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flopicolinamit	577,20 (M+H)

Ví dụ 437



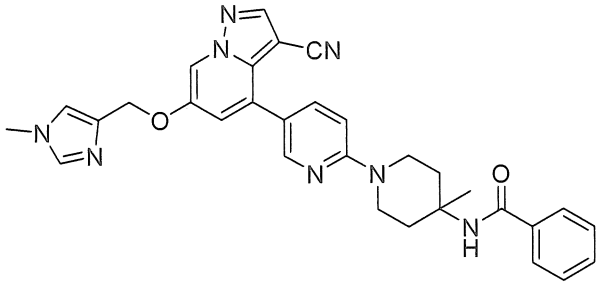
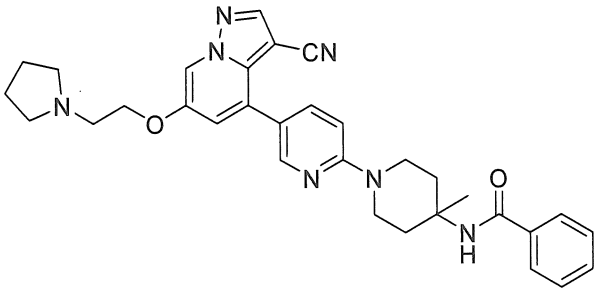
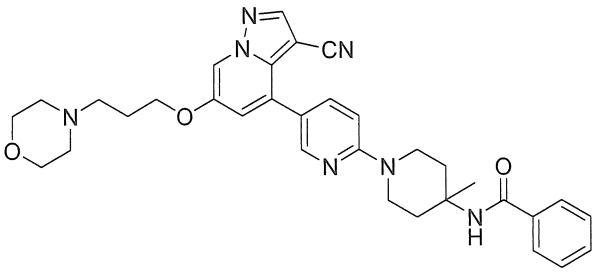
N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit

Dung dịch chứa N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit (**Hợp chất trung gian P87**, 30,3mg, 0,0670mmol) trong DMA (0,7ml) được cho thêm 4-(2-cloetyl)morpholin hydroclorua (24,9mg, 0,134mmol) và xesi cacbonat (109mg, 0,335mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (22,3mg, 0,0394mmol, hiệu suất 58,9%). MS (apci) m/z = 566,3 (M+H).

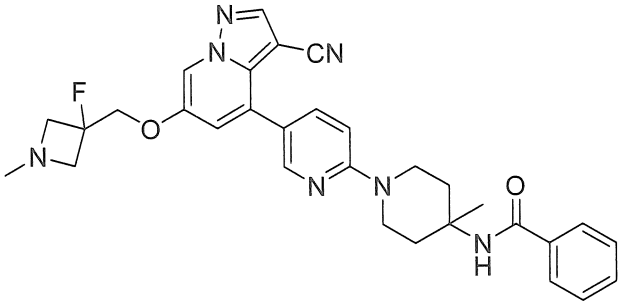
Các hợp chất trong Bảng CCC được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp

tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 437**, thay thế 4-(2-cloetyl)morpholin hydroclorua bằng alkyl halogenua thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng CCC

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
438		N-(1-(5-(3-xyano-6-((1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit	547,30 (M+H)
439		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit	550,30 (M+H)
440		N-(1-(5-(3-xyano-6-(3-morpholinopropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit	580,30 (M+H)

Ví dụ 441



N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-flo-1-metylazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit

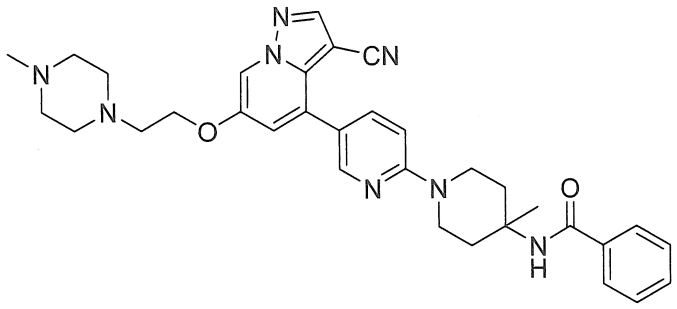
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(((4-(6-(4-benzamido-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit (**Hợp chất trung gian P87**, 44,8mg, 0,0990mmol) trong DMA (1ml) được cho thêm tert-butyl 3-(bromometyl)-3-floazetidin-1-carboxylat (53,1mg, 0,198mmol) và xesi cacbonat (161mg, 0,495mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 63mg, 0,099mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 640,25 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-floazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(((4-(6-(4-benzamido-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat trong DCM (0,5ml) được xử lý bằng TFA (0,5ml, 6,5mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (29,5mg, 0,055mmol, hiệu suất theo hai

bước 55,2%). MS (apci) m/z = 540,3 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-flo-1-metylazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit. Dung dịch chứa N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-floazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit (29,5mg, 0,055mmol) trong DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:1 (1,1ml) được cho thêm formaldehyt (21µl, 0,273mmol), sau đó cho thêm $NaBH(AcO)_3$ (58mg, 0,273mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (24mg, hiệu suất 78%). MS (apci) m/z = 554,3 (M+H).

Ví dụ 442

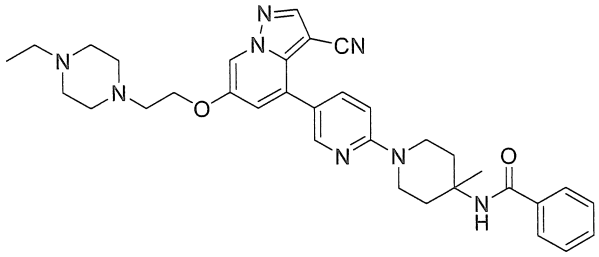


N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit

Dung dịch chứa N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit (**Hợp chất trung gian P88**, 32,7mg, 0,0579mmol) trong DCM/MeOH theo tỷ lệ 1:1 (1ml) được cho thêm formaldehyt (0,0218ml, 0,290mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (61,4mg, 0,290mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này

(21,4mg, 0,0370mmol, hiệu suất 63,9%). MS (apci) m/z = 579,4 (M+H).

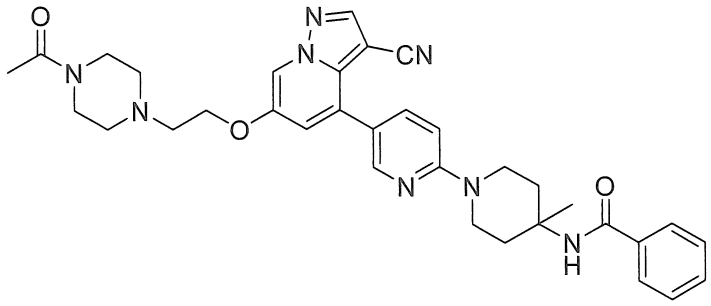
Ví dụ 443



N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(4-etylpiperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 442**, thay thế formaldehyt bằng axetaldehyt. MS (apci) m/z = 593,4 (M+H).

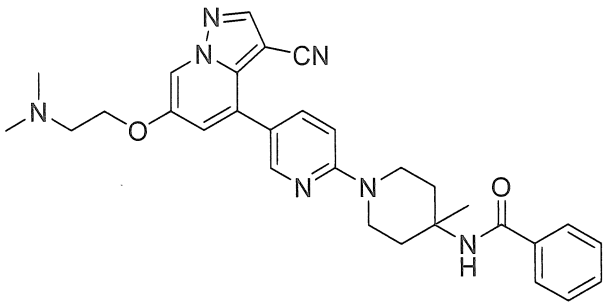
Ví dụ 444



N-(1-(5-(6-(2-(4-axetylpiperazin-1-yl)etoxy)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit

Dung dịch chứa N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit (**Hợp chất trung gian P88**, 46,4mg, 0,0822mmol) trong DCM (1ml) được cho thêm TEA (0,0557ml, 0,411mmol), sau đó cho thêm axetyl clorua (0,164ml, 0,164mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (1-30% [MeOH + 2% NH_4OH] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (24,7mg, 0,0407mmol, hiệu suất 49,5%). MS (apci) m/z = 607,4 (M+H).

Ví dụ 445



N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(dimetylamino)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (2-((4-(6-(4-benzamido-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)carbamat. Dung dịch chứa N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit (**Hợp chất trung gian P87**, 64,2mg, 0,142mmol) trong DMA (1,5ml) được cho thêm 2-(Boc-amino)etyl bromua (63,6mg, 0,284mmol) và xesi cacbonat (231mg, 0,709mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và được rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 84,6mg, 0,142mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 596,3 (M+H).

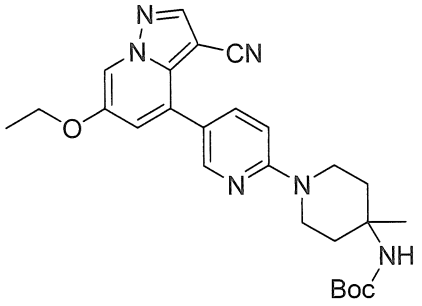
Bước 2: Điều chế hợp chất N-(1-(5-(6-(2-aminoetoxy)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit. Dung dịch chứa tert-butyl (2-((4-(6-(4-benzamido-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)carbamat (84,6mg, 0,142mmol) trong DCM (0,75ml) được xử lý bằng TFA (0,75ml, 9,8mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (17,9mg, 0,0361mmol, hiệu suất theo hai bước 25,5%). MS (apci) m/z = 496,2 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-flo-1-metylazetidin-3-

yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit.

Dung dịch chứa N-(1-(5-(6-(2-aminoetoxy)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)benzamit (18mg, 0,036mmol) trong DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:1 (0,5ml) được cho thêm formaldehyt (27µl, 0,36mmol), sau đó cho thêm $NaBH(AcO)_3$ (77mg, 0,36mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9mg, hiệu suất 49%). MS (apci) m/z = 524,3 (M+H).

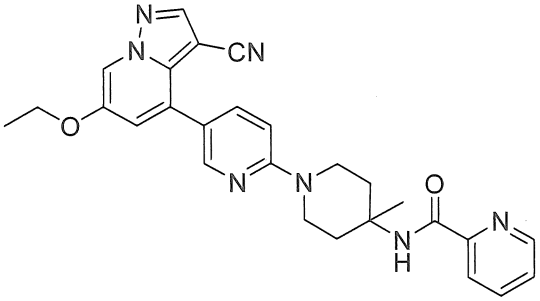
Ví dụ 446



tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 106,2mg, 0,3762mmol) trong DMSO (1ml) được cho thêm tert-butyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (201,6mg, 0,9406mmol) và xesi cacbonat (858,1mg, 2,634mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết vào DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (159,2mg, 0,3274mmol, hiệu suất 87,01%). MS (apci) m/z = 477,2 (M+H).

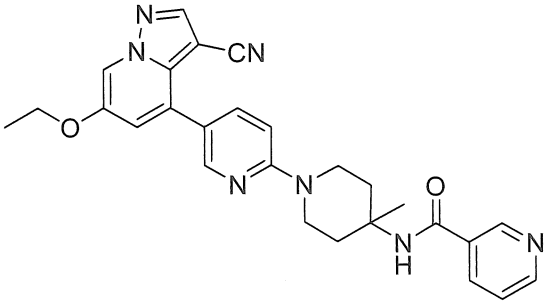
Ví dụ 447



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P89**, 25,6mg, 0,0680mmol) trong DCM (0,136ml) được cho thêm axit 2-picolinic (10,9mg, 0,0884mmol), HATU (31,0mg, 0,0816mmol), và DIEA (0,0474ml, 0,272mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 50-100% trong hexan, sau đó là MeOH 0-10% trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (23mg, 0,0473mmol, hiệu suất 70%). MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).

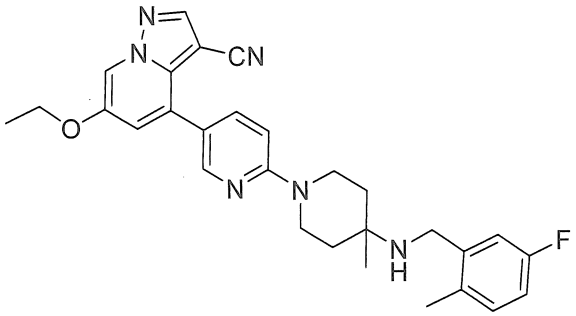
Ví dụ 448



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)nicotinamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 447**, thay thế axit 2-picolinic bằng axit nicotinic. MS (apci) m/z = 482,2 (M+H).

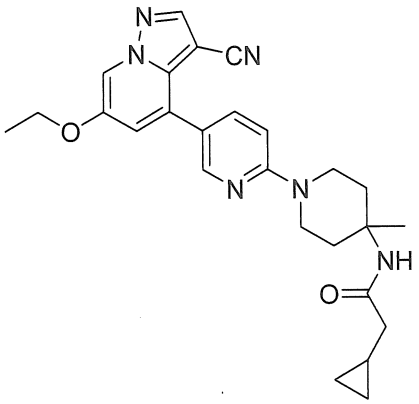
Ví dụ 449



6-etoxy-4-(6-(4-((5-flo-2-metylbenzyl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril hydroclorua (**Hợp chất trung gian P89**, 26mg, 0,0630mmol) trong DMF (0,315ml) được cho thêm TEA (0,018ml, 0,126mmol) và được khuấy trong 5 phút, khi đó 5-flo-2-metylbenzaldehyt (13,0mg, 0,0944mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (66,7mg, 0,315mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20mg, 0,0401mmol, hiệu suất 63,7%). MS (apci) m/z = 499,2 (M+H).

Ví dụ 450



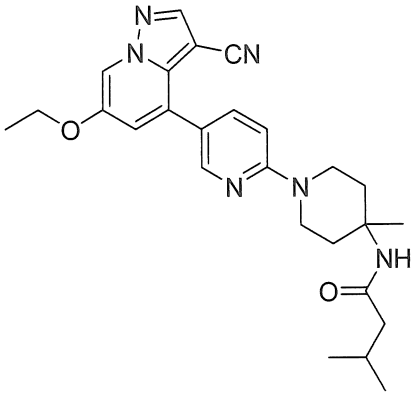
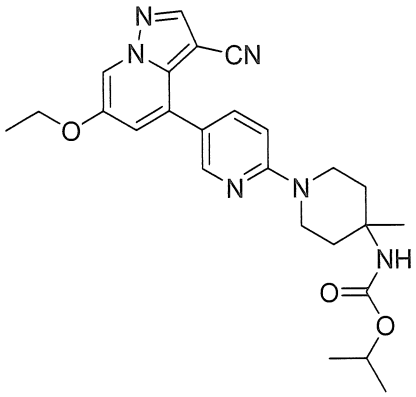
N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-xyclopropylaxetamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P89**, 4,3mg, 0,0114mmol) trong DCM (0,5ml) được cho thêm DIEA (2,95mg, 0,0228mmol) và 2-xyclopropylaxetyl clorua (1,63mg, 0,0137mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1. Hỗn hợp này được rửa lần lượt bằng HCl 2M, nước, và $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, cô trong chân không, và

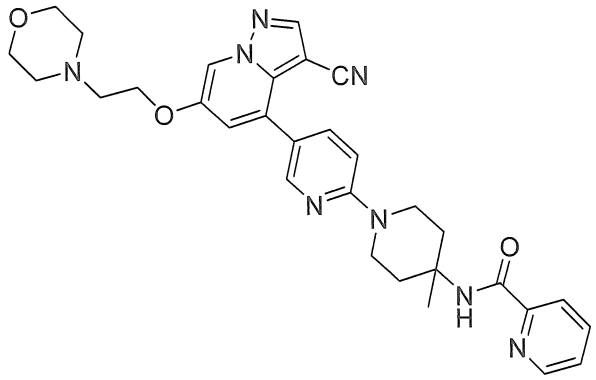
được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,3mg, 0,00502mmol, hiệu suất 43,9%). MS (apci) m/z = 459,2 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng DDD được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 450**, thay thế 2-xyclopropylaxetyl clorua bằng axyl clorua hoặc cloroformat thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng DDD

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
451		N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-metylbutanamit	461,20 (M+H)
452		isopropyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat	463,20 (M+H)

Ví dụ 453

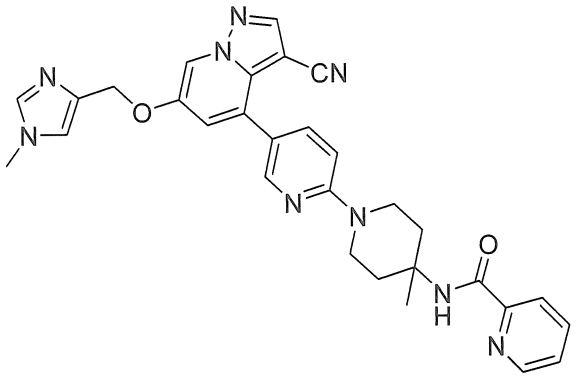
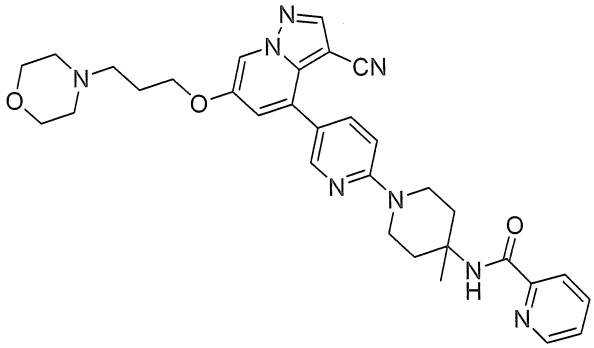
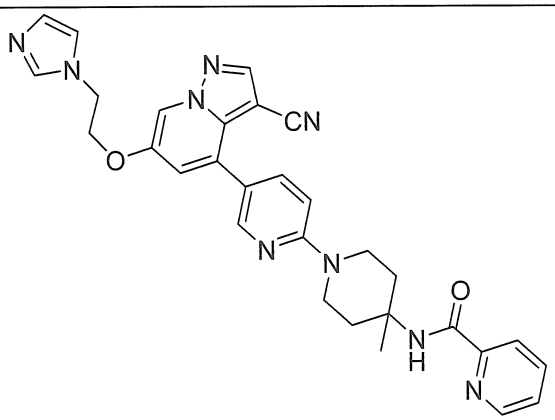
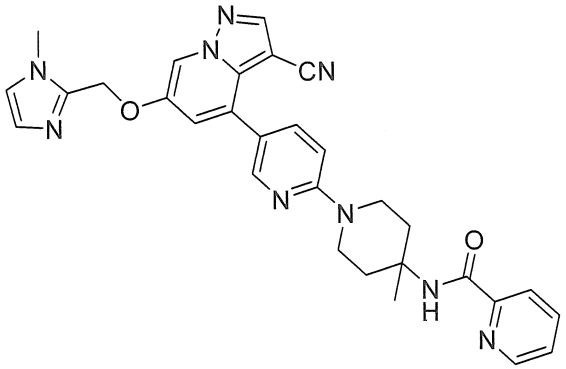


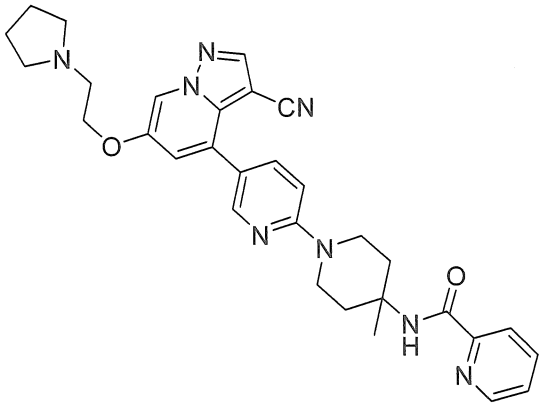
N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Dung dịch chứa N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit (**Hợp chất trung gian P90**, 40mg, 0,0882mmol) trong DMA (0,882ml) được cho thêm 4-(2-cloetyl)morpholin hydroclorua (32,8mg, 0,176mmol) và xesi cacbonat (144mg, 0,441mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, được cô trong chân không, và tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (15,0mg, 0,0265mmol, hiệu suất 30,0%). MS (apci) m/z = 567,3 (M+H).

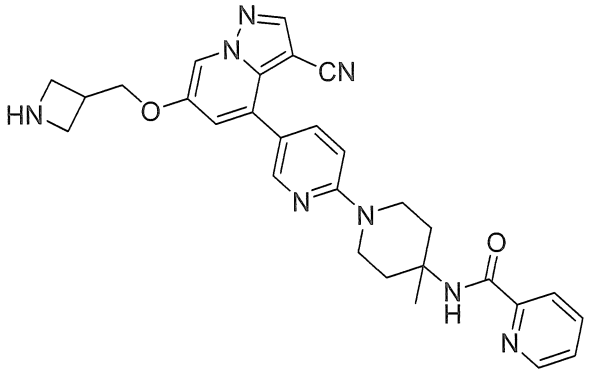
Các hợp chất trong Bảng EEE được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 453**, thay thế 4-(2-cloetyl)morpholin hydroclorua bằng alkyl halogenua thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

Bảng EEE

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
454		N-(1-(5-(3-xyano-6-((1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit	548,30 (M+H)
455		N-(1-(5-(3-xyano-6-(3-morpholinopropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit	581,30 (M+H)
456		N-(1-(5-(6-(2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit	548,30 (M+H)
457		N-(1-(5-(3-xyano-6-((1-metyl-1H-imidazol-2-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit	548,30 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
458		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit	551,30 (M+H)

Ví dụ 459



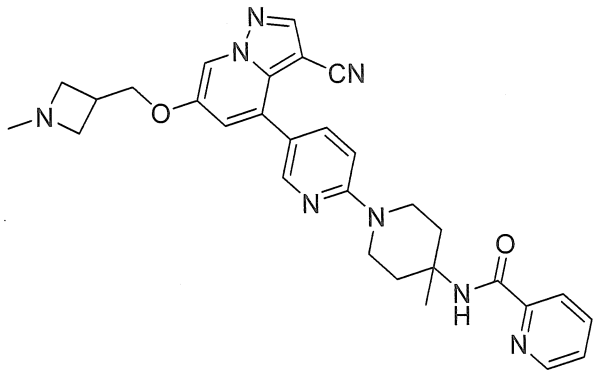
N-(1-(5-(6-(azetidin-3-ylmetoxy)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(((3-xyano-4-(6-(4-metyl-4-(picolinamido)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)azetidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit (**Hợp chất trung gian P90**, 40mg, 0,088mmol) trong DMA (0,882ml) được cho thêm este tert-butyl của axit 3-bromometyl-azetidin-1-carboxylic (22mg, 0,088mmol) và xesi cacbonat (144mg, 0,44mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, cô trong chân không, và được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và

$NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (15,0mg, 0,0265mmol, hiệu suất 30,0%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 623,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất N-(1-(5-(6-(azetidin-3-ylmetoxy)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(((3-xyano-4-(6-(4-metyl-4-(picolinamido)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)azetidin-1-carboxylat (55mg, 0,088mmol) trong hỗn hợp của DCM:TFA (883µl) với tỷ lệ 1:1 (theo thể tích) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và nước muối. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (46mg, 0,088mmol, hiệu suất 100%). MS (apci) m/z = 523,3 (M+H).

Ví dụ 460

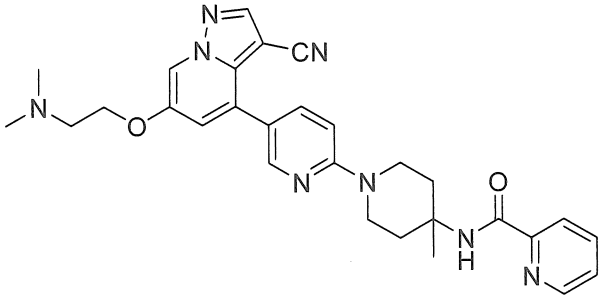


N-(1-(5-(3-xyano-6-((1-metylazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Dung dịch chứa N-(1-(5-(6-(azetidin-3-ylmetoxy)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit (**Ví dụ 459**, 46mg, 0,088mmol) trong DCM (1,760ml) được cho thêm formaldehyt (0,066ml, 0,88mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (93mg, 0,44mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,4mg,

0,017mmol, hiệu suất 20%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 537,3 (M+H).

Ví dụ 461



N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(dimetylamino)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

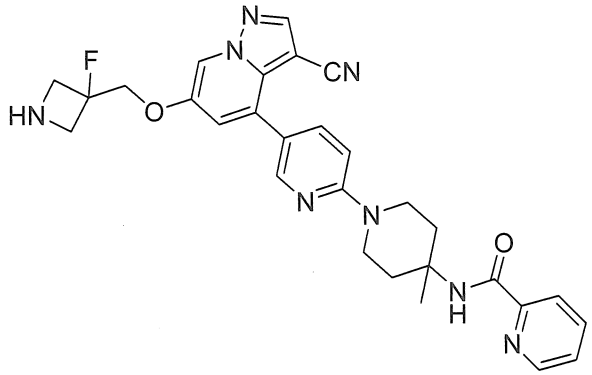
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (2-((3-xyano-4-(6-(4-metyl-4-(picolinamido)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)carbamat. Dung dịch chứa N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit (**Hợp chất trung gian P90**, 40mg, 0,088mmol) trong DMA (0,882ml) được cho thêm 2-(Boc-amino)etyl bromua (20mg, 0,088mmol) và xesi cacbonat (144mg, 0,44mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, cô trong chân không, và được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất lý thuyết theo giả định, 53mg, 0,088mmol) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 597,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất N-(1-(5-(6-(2-aminoetoxy)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit. Dung dịch chứa tert-butyl (2-((3-xyano-4-(6-(4-metyl-4-(picolinamido)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)carbamat (53mg, 0,089mmol) trong hỗn hợp có tỷ lệ 1:1 (theo thể tích) của DCM:TFA (0,89ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa lần lượt bằng

$NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và nước muối. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (34mg, 0,068mmol, hiệu suất theo hai bước 77%) với độ tinh khiết đủ cho bước 3. MS (apci) m/z = 497,2 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(dimetylamino)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit. Dung dịch chứa N-(1-(5-(6-(2-aminoetoxy)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit (34mg, 0,0685mmol) trong DCM (1,369ml) được cho thêm formaldehyt (0,051ml, 0,685mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (72,6mg, 0,342mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Màng tạo thành được nghiền với DCM/hexan và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10,5mg, 0,0198mmol, hiệu suất 29%). MS (apci) m/z = 525,3 (M+H).

Ví dụ 462



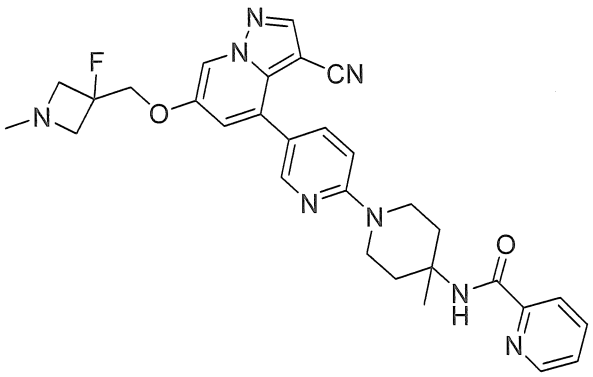
N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-floazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(((3-xyano-4-(6-(4-metyl-4-(picolinamido)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit (**Hợp chất trung gian P90**, 40mg, 0,088mmol) trong DMA (0,882ml) được cho thêm 1-boc-3-bromometyl-

azetidin (24mg, 0,088mmol) và xesi cacbonat (144mg, 0,44mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa lần lượt bằng nước và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, được cô trong chân không, và tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (54mg, 0,084mmol, hiệu suất 96%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 641,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-floazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(((3-xyano-4-(6-(4-metyl-4-(picolinamido)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat (54mg, 0,084mmol) trong hỗn hợp có tỷ lệ 1:1 (theo thể tích) của DCM:TFA (0,84ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và nước muối. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,0mg, hiệu suất 11%). MS (apci) m/z = 541,2 (M+H).

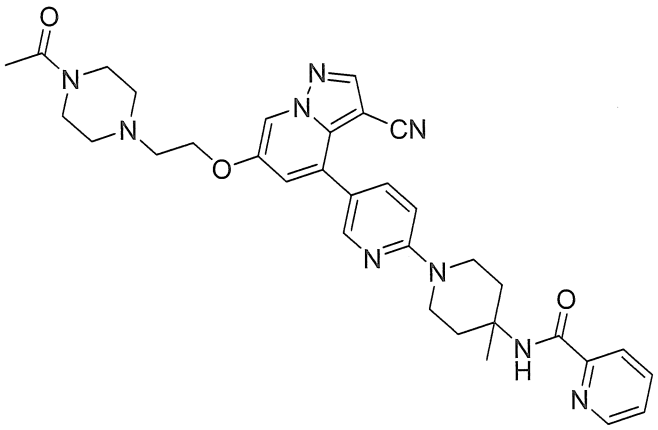
Ví dụ 463



N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-flo-1-metylazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Dung dịch chứa N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-floazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit (**Ví dụ 462**, 35mg, 0,065mmol) trong DCM (1,295ml) được cho thêm formaldehyt (0,048ml, 0,65mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (69mg, 0,32mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn thô tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và $NaCl_{(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (19mg, 0,034mmol, hiệu suất 53%). MS (apci) m/z = 555,3 (M+H).

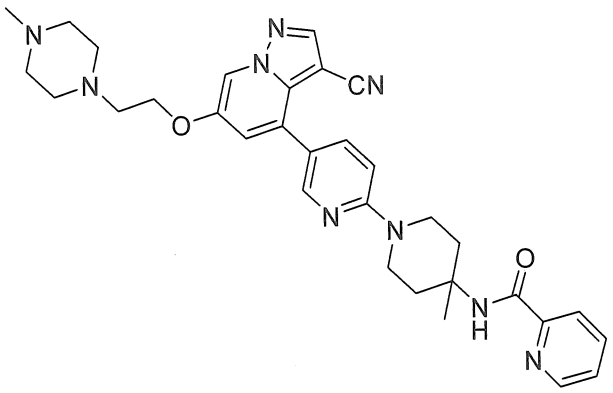
Ví dụ 464



N-(1-(5-(6-(2-(4-axetylpiperazin-1-yl)etoxy)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Dung dịch chứa N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit (**Hợp chất trung gian P91**, 35mg, 0,0619mmol) trong DCM (0,619ml) được cho thêm TEA (0,00862ml, 0,0619mmol) và axetyl clorua (0,124ml, 0,124mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (27,7mg, 0,0456mmol, hiệu suất 73,7%). MS (apci) m/z = 608,3 (M+H).

Ví dụ 465

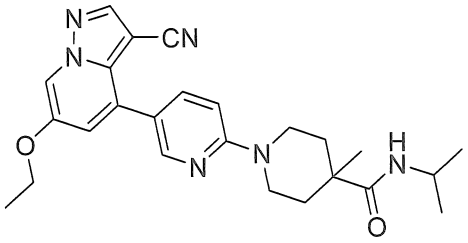


N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Dung dịch chứa N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit (**Hợp chất trung gian P91**, 40mg, 0,0707mmol) trong DCM (1,414ml) được cho thêm formaldehyt (0,0526ml, 0,707mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (74,9mg, 0,354mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn thô tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 0,1%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và $NaCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được

làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-10% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (15,4mg, hiệu suất 37,6%). MS (apci) m/z = 580,3 (M+H).

Ví dụ 466

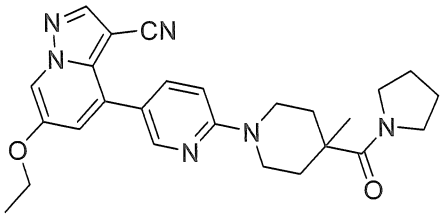
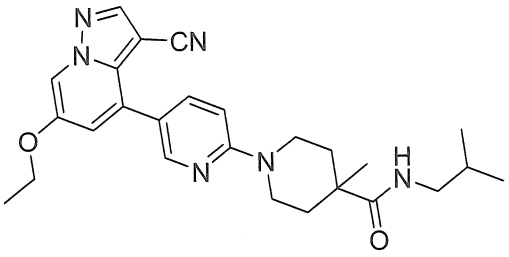
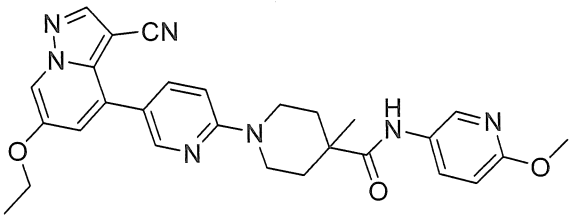
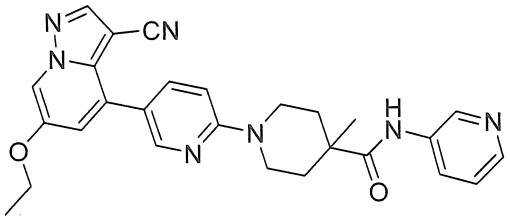


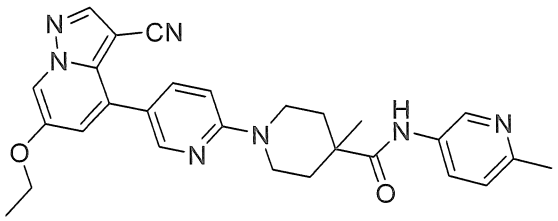
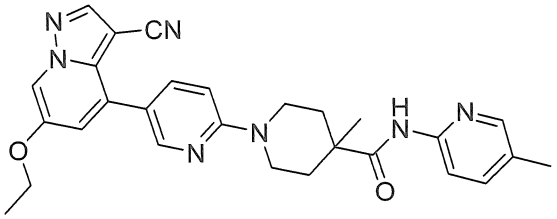
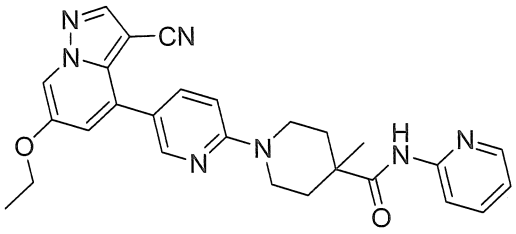
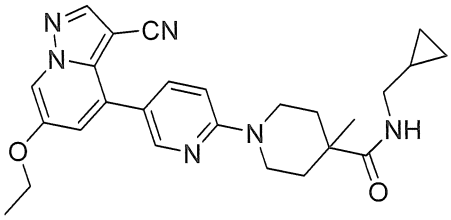
1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isopropyl-4-metylpiperidin-4-carboxamit

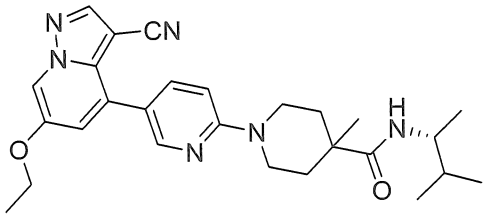
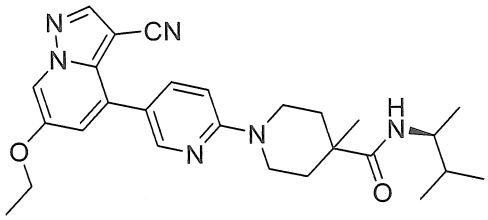
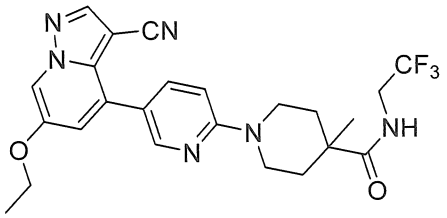
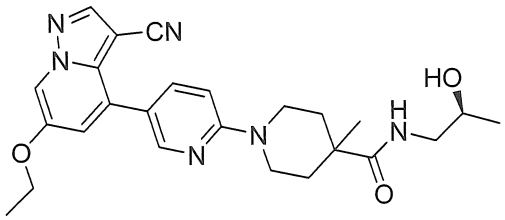
Dung dịch chứa axit 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-carboxylic (**Hợp chất trung gian P92**, 38,2mg, 0,0942mmol) trong DCM (0,942ml) được cho thêm HATU (43,0mg, 0,113mmol), DIEA (0,033ml, 0,188mmol), và propan-2-amin (0,009ml, 0,104mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn thô tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C-18 (ACN 5-95% trong nước [+ TFA 2%] làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (32,4mg, 0,0726mmol, hiệu suất 77%). MS (apci) m/z = 447,2 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng FFF được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình tổng hợp của **Ví dụ 466**, thay thế propan-2-amin bằng chất liên kết amin thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách dễ dàng khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp (và nếu cần, được chuyển hóa thành bazơ tự do).

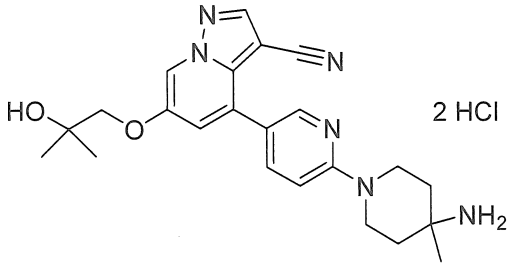
Bảng FFF

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
467		6-etoxy-4-(6-(4-metyl-4-(pyrolidin-1-carbonyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	459,25 (M+H)
468		1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutyl-4-metylpiperidin-4-carboxamit	461,25 (M+H)
469		1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-metylpiperidin-4-carboxamit	512,20 (M+H)
470		1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metyl-N-(pyridin-3-yl)piperidin-4-carboxamit	482,20 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
471		1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metyl-N-(6-metylpyridin-3-yl)piperidin-4-carboxamit	496,20 (M+H)
472		1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metyl-N-(5-metylpyridin-2-yl)piperidin-4-carboxamit	496,20 (M+H)
473		1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metyl-N-(pyridin-2-yl)piperidin-4-carboxamit	482,20 (M+H)
474		1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-(xyclopropylmetyl)-4-metylpiperidin-4-carboxamit	459,20 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z
475		(R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metyl-N-(3-metylbutan-2-yl)piperidin-4-carboxamit	475,30 (M+H)
476		(S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metyl-N-(3-metylbutan-2-yl)piperidin-4-carboxamit	475,30 (M+H)
477		1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metyl-N-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-carboxamit	487,20 (M+H)
478		(S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-(2-hydroxypropyl)-4-metylpiperidin-4-carboxamit	463,20 (M+H)

Ví dụ 479

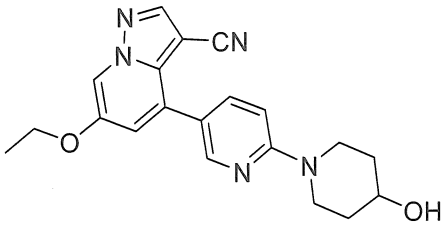


4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42;** 2,535g, 7,768mmol) trong DMSO (6,1ml) được xử lý lần lượt bằng tert-butyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (1,998mg, 9,322mmol) và DIEA (4,06ml, 23,3mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được rót vào 80ml nước và pha loãng bằng 80ml heptan và được khuấy trong 1 giờ. Huyền phù được lọc và các chất rắn được rửa bằng 25ml nước, sau đó rửa bằng 25ml heptan. Các chất rắn tách được được làm khô trong chân không trong 18 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,04g, hiệu suất 99,9%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 521,3 (M+H)

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (4,04g, 7,76mmol) trong DCM (20ml) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng TFA (5,98ml) và được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong MeOH (20ml) và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và sau đó được xử lý bằng axit clohydric, dung dịch 5-6N trong 2-propanol (15,5ml, 77,5mmol) và được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 20ml MTBE, được lọc, và các chất rắn được rửa bằng 20ml MTBE: MeOH theo tỷ lệ 1:1. Các chất rắn tách được được làm khô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (3,37g, hiệu suất 88%). MS (apci) m/z = 421,2 (M+H).

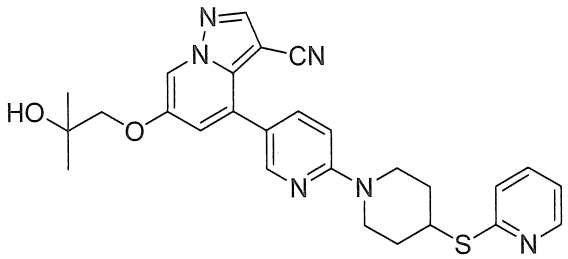
Ví dụ 480



6-etoxy-4-(6-(4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 0,500g, 1,77mmol) trong DMSO (3,5ml) được cho thêm TEA (0,741ml, 5,31mmol) và piperidin-4-ol (269mg, 2,66mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá. Các chất rắn tạo thành được tách bằng cách lọc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (501mg, 1,38mmol, hiệu suất 77,8%). MS (apci) m/z = 364,2 (M+H).

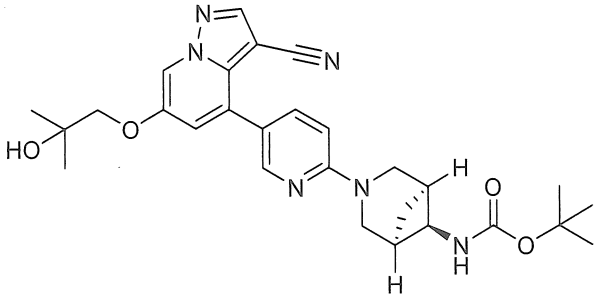
Ví dụ 481



6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-(pyridin-2-ylthio)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

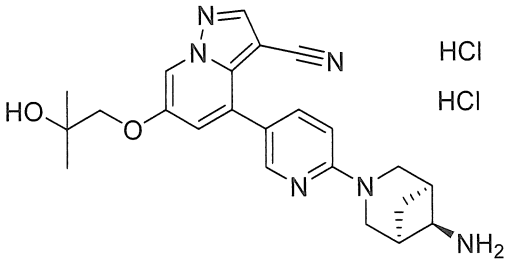
Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 210mg, 0,64mmol) và 2-(piperidin-4-ylsulfanyl)pyridin (357mg, 1,84mmol) trong DMA (1,6ml) được cho thêm TEA (628µl, 4,50mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 10-90% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20mg, hiệu suất 61%). MS (apci) m/z = 501,2 (M+H).

Ví dụ 482



Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl ((1R,5S,6r)-3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)carbamat. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 200mg, 0,57mmol) và tert-butyl ((1R,5S,6r)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)carbamat(169mg, 0,80mmol) trong DMSO (0,57ml) được cho thêm DIEA (298µl, 1,71mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm trong môi trường $N_{2(khí)}$ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (5,7ml). Huyền phù được lọc và các chất rắn được rửa bằng nước (3x5ml), sau đó rửa bằng MTBE (3x5ml). Các chất rắn tách được được làm khô trong chân không trong khi phần nước lọc MTBE được cô trong chân không. Cặn từ phần nước lọc được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-50% trong nước). Các chất rắn kết tủa và sản phẩm sắc ký được kết hợp và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (292mg, hiệu suất 98%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z= 519,20 (M+H).

Ví dụ 483

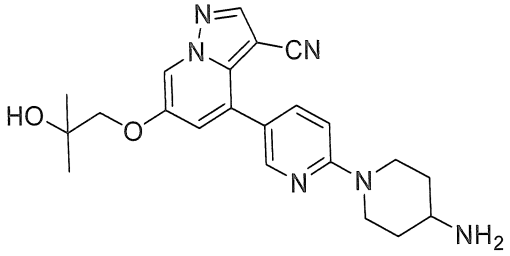


4-(6-((1R,5S,6r)-6-amino-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl ((1R,5S,6r)-3-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.1]heptan-6-yl)carbamat (Ví dụ 507A; 148mg, 0,29mmol) trong MeOH (571µl) được cho thêm nhỏ giọt HCl (đậm đặc) (476µl, 5,71mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở

nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (1ml) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút. MTBE (1ml) được thêm vào và huyền phù được tạo ra. Huyền phù này được lọc và các chất rắn được rửa bằng MeOH 10% trong MTBE (3x1ml) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (114mg, hiệu suất 81%). MS (apci) m/z = 419,15 (M+H).

Ví dụ 484

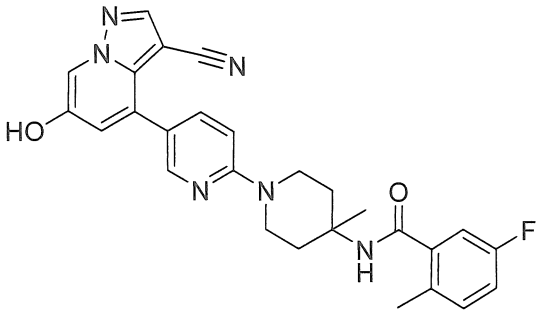


4-(6-(4-aminopiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)carbamat. Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 205mg, 0,628mmol) và tert-butyl piperidin-4-ylcarbamat (252mg, 1,26mmol) trong DMA (2,09ml) được cho thêm DIEA (549µl, 3,14mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất định lượng theo giả định, 319mg) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z= 507,20 (M+H)

Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-aminopiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)carbamat (319mg, 0,63mmol) trong DCM (3,15ml) được cho thêm TFA (3,14ml, 40,9mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tái tạo huyền phù trong DCM và tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit (MeOH 1-9% trong DCM với NH_4OH 0,1-0,9% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (37mg, hiệu suất 53%) MS (apci) m/z = 407,2 (M+H).

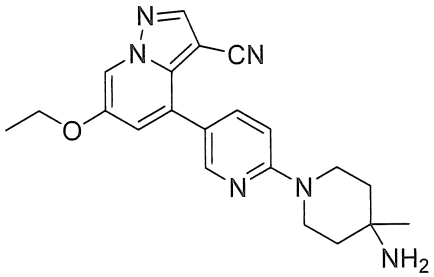
Ví dụ 485



N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P67**; 503mg, 1,19mmol), axit 5-flo-2-metylbenzoic (552mg, 3,58mmol), và HATU (1,36g, 3,58mmol) trong DMSO (5ml) được cho thêm DIEA (1,7ml, 9,55mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng THF (4ml) và xử lý bằng NaOH (5,97ml, 11,9mmol) và được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 5 bằng AcOH và sau đó được chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối. Các chất chiết hữu cơ này được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký trên silic oxit (hexan 50-100% với EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (534mg, hiệu suất 92%) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z= 485,2 (M+H).

Ví dụ 486

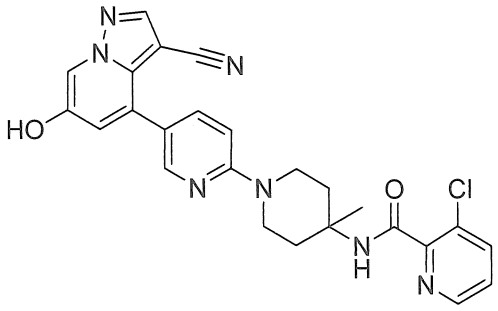


4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 446**, 100mg, 0,210mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng TFA (2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng dạng thô được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (5-50% [MeOH + 2% NH_4OH] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20mg, 0,0531mmol, hiệu suất 25,3%). MS (apci) m/z = 377,2 (M+H).

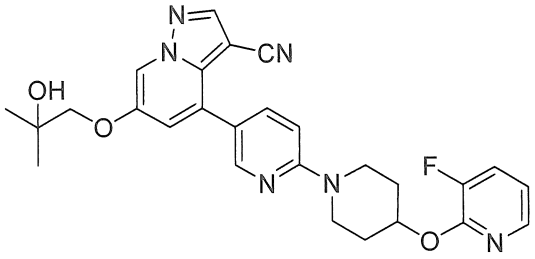
Ví dụ 487



3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P67**; 256mg, 0,608mmol), axit 3-clopicolinic (287mg, 1,82mmol), và HATU (294mg, 1,82mmol) trong DMSO (3ml) được cho thêm DIEA (0,74ml, 4,25mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (10ml) và rửa bằng nước (10ml) và AcOH:nước theo tỷ lệ 4:1 (10ml) và sau đó được chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng AcOH:nước theo tỷ lệ 4:1 và sau đó nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng THF (4ml) và NaOH 2M (6ml). Dung dịch này được cô trong chân không. Phần cặn được tái tạo huyền phù trong DCM (2ml) và tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA được tái tạo huyền phù trong DCM và được cho đi qua nhựa Pl-HCO_3 để rửa giải sản phẩm được bazơ hóa tự do. Các chất rửa giải hữu cơ được cô trong chân không và tái kết tinh bằng cách sử dụng DCM/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (226mg, hiệu suất 76%). MS (apci) m/z = 488,2 (M+H).

Ví dụ 488



4-(6-(4-((3-flopyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

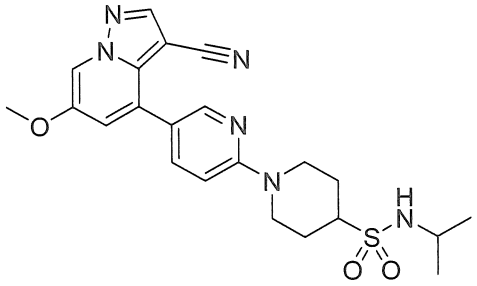
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 4-((3-flopyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa tert-butyl 4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-carboxylat (175mg, 0,869mmol) trong DMF (2,2ml) được cho thêm natri hydrua (60% theo khối lượng, 41,7mg, 1,04mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường. 2,3-Diflopyridin (100mg, 0,869mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng DCM và được rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, nước, và nước muối. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hiệu suất định lượng theo giả định, 258mg) với độ tinh khiết đủ cho bước 2. MS (apci) m/z = 197,2 (M-Boc).

Bước 2: Điều chế hợp chất 3-flo-2-(piperidin-4-yloxy)pyridin hydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl 4-((3-flopyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat (giả sử 258mg, 0,869mmol) trong 4,3ml DCM được xử lý bằng TFA (4,3ml, 55,8mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tái tạo huyền phù trong MeOH và xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (4ml). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối dihydroclorua, muối này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (apci) m/z = 197,1 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-((3-flopyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**; 40mg, 0,123mmol) và 3-flo-2-(piperidin-4-yloxy)pyridin dihydroclorua (66mg, 0,245mmol) trong DMA (0,817ml) được cho thêm TEA (103µl, 0,735mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng

nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được xử lý bằng $Na_2CO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (17mg, hiệu suất 28%). MS (apci) m/z = 503,2 (M+H).

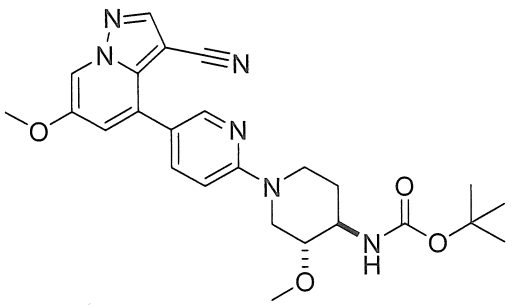
Ví dụ 489



1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isopropylpiperidin-4-sulfonamit

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P93;** 31,8mg, 0,119mmol), N-isopropylpiperidin-4-sulfonamit (**Hợp chất trung gian R18;** 45mg, 0,218mmol) và DIEA (62,1µl, 0,356mmol) trong DMSO (500µl) được khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước, được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, và huyền phù tạo thành được lọc. Các chất rắn được rửa bằng nước, và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 30-100%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11,5mg, hiệu suất 21%). MS (apci) m/z = 455,15 (M+H).

Ví dụ 490

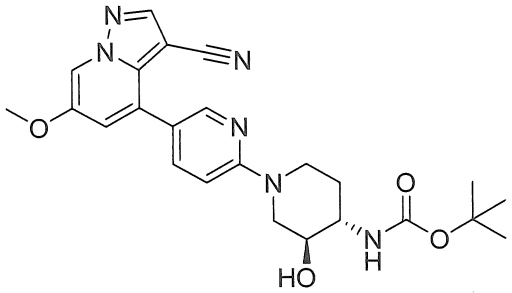


trans-tert-butyl 1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-

3-metoxypiperidin-4-yl)carbamat

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P93;** 201,7mg, 0,7519mmol), tert-butyl (3-metoxypiperidin-4-yl)carbamat (hỗn hợp của các chất đồng phân trans) (259,8mg, 1,128mmol) và DIEA (394,0µl, 2,256mmol) trong DMSO (3ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước, và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Huyền phù tạo thành được lọc, và các chất rắn được rửa bằng nước lạnh (3 lần), và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 30-70%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (299,8mg, hiệu suất 83%). MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

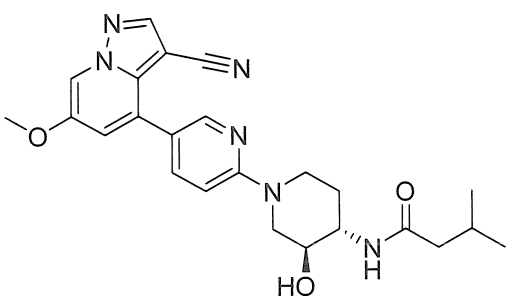
Ví dụ 491



tert-butyl ((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P93;** 158,5mg, 0,5909mmol), và tert-butyl ((3S,4S)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat (216,3mg, 1,000mmol) trong DMSO (2ml) được xử lý bằng DIEA (516,0µl, 2,954mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước, và huyền phù tạo thành được lọc. Các chất rắn được rửa bằng nước (3 lần), sau đó được làm khô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (335,8mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 465,2 (M+H).

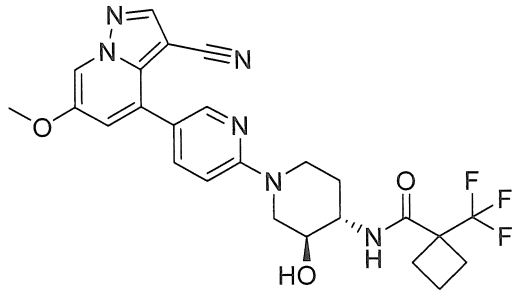
Ví dụ 492



N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-3-metylbutanamit

Dung dịch chứa 4-(6-((3S,4S)-4-amino-3-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P94;** 50mg, 0,11mmol) và DIEA (120µl, 0,69mmol) trong DCM (2ml) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, sau đó được xử lý bằng isovaleryl clorua (33µl, 0,27mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ 0°C, và sau đó khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 20-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien), sau đó sắc ký tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng ACN 20-80% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được phân bố giữa $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và được cho đi qua thiết bị PS frit. Các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (2,0mg, hiệu suất 3%). MS (apci) m/z = 449,2 (M+H).

Ví dụ 493



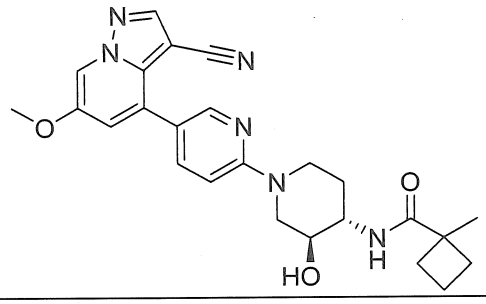
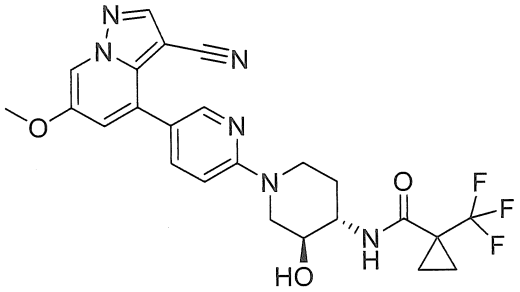
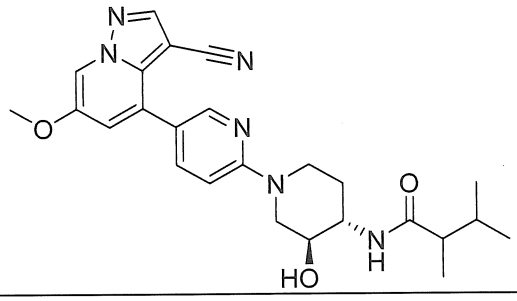
N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-1-(triflometyl)xyclobutan-1-carboxamit

Dung dịch chứa 4-(6-((3S,4S)-4-amino-3-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P94;** 50mg, 0,11mmol) và DIEA (120µl, 0,686mmol) trong DCM (2ml) được xử lý lần lượt bằng axit 1-(triflometyl)xyclobutan-1-carboxylic (46,1mg, 0,274mmol) và HATU (104mg, 0,274mmol), sau đó được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 20-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (18,4mg, hiệu suất 26%). MS (apci) m/z = 515,2 (M+H).

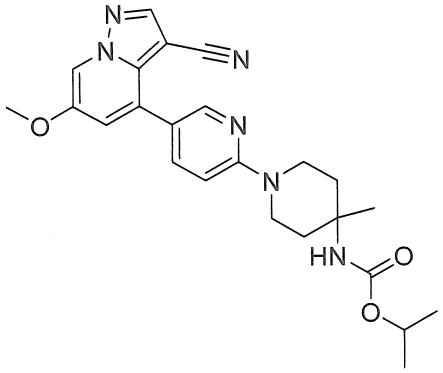
Các hợp chất trong Bảng **GGG** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp

tương tự với phương pháp đã mô tả trong quá trình tổng hợp hợp chất N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-1-(triflometyl)xyclobutan-1-carboxamit (**Ví dụ 493**) thay thế axit 1-(triflometyl)xyclobutan-1-carboxylic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp.

Bảng GGG

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
494		N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-1-metylxyclobutan-1-carboxamit	461,3 (M+H)
495		N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-1-(triflometyl)xyclopropan-1-carboxamit	501,2 (M+H)
496		N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-2,3-dimetylbutanamit	463,2 (M+H)

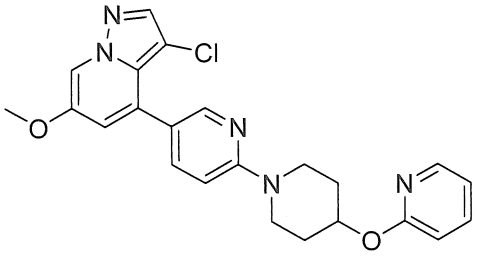
Ví dụ 497



Isopropyl (1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P93;** 26,5mg, 0,0988mmol), isopropyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat hydroclorua (**Hợp chất trung gian R19, phần B;** 72,3mg, 0,305mmol) và $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (322mg, 0,988mmol) trong DMSO (1,5ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng không hoàn toàn được xử lý bằng isopropyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat hydroclorua bổ sung (72,3mg, 0,305mmol) và vài giọt DIEA. Sau khi khuấy trong 6 ngày ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM bổ sung (4 lần). Các chất chiết bằng DCM kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Cặn thô tạo thành được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 0-100%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (5,1mg, hiệu suất 12%). MS (apci) m/z = 449,2 (M+H).

Ví dụ 498

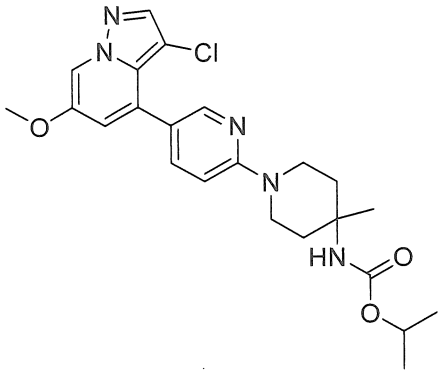


3-clo-6-metoxy-4-(6-(4-(pyridin-2-yloxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin

Trong bình cao áp, hỗn hợp của 3-clo-4-(6-flopyridin-3-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin (**Ví dụ 417, Bước 2;** 30mg, 0,11mmol), 2-(piperidin-4-yloxy)pyridin (29mg, 0,16mmol) và $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (176mg, 0,54mmol) trong DMSO (200µl) được khuấy qua

đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được rót vào $NaOH_{(dung\ dịch\ nước)}$ 2N (2ml), và chiết bằng iPrOH 10% trong DCM (2 x 3ml) trong thiết bị PS frit. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Cặn thô tạo thành được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (22mg, hiệu suất 47%). MS (apci) m/z = 436,1 (M+H).

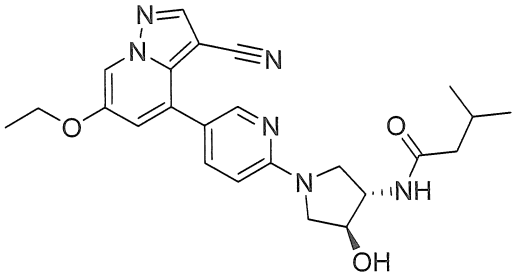
Ví dụ 499



isopropyl (1-(5-(3-clo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

Hỗn hợp của 3-clo-4-(6-flopyridin-3-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin (**Ví dụ 417, Bước 2;** 26,5mg, 0,0954mmol), isopropyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat hydroclorua (**Hợp chất trung gian R19;** 70,9mg, 0,299mmol) và $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (311mg, 0,954mmol) trong DMSO (3ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng không hoàn toàn được xử lý bằng isopropyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat hydroclorua bổ sung (**Hợp chất trung gian R19, phần B;** 70,9mg, 0,299mmol) và vài giọt DIEA. Sau khi khuấy trong 6 ngày ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước và DCM, sau đó được chiết bằng DCM bổ sung (3 lần). Các chất chiết bằng DCM được kết hợp, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Cặn thô tạo thành được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 0-100%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (1,8mg, hiệu suất 3%). MS (apci) m/z = 458,15 (M+H).

Ví dụ 500



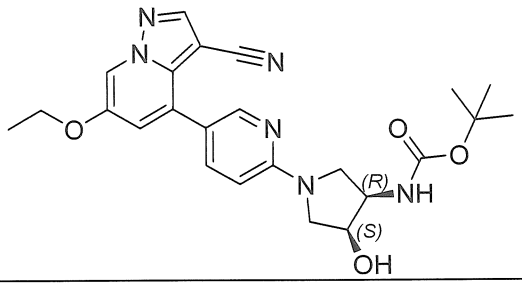
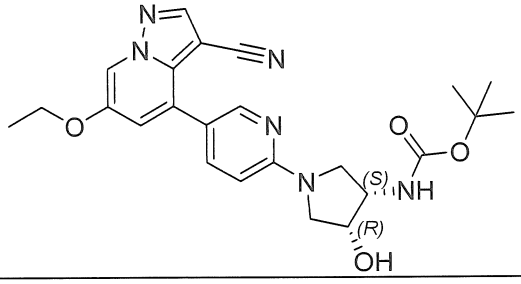
N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-3-yl)-3-metylbutanamit

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6,** 176,2mg, 0,6242mmol), và N-((3S,4S)-4-hydroxypyrolidin-3-yl)-3-metylbutanamit hydroclorua (**Hợp chất trung gian R21;** 270mg, 1,212mmol) trong DMSO (1,5ml) được xử lý bằng DIEA (545,1µl, 3,121mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C, sau đó được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, và pha loãng bằng nước. Huyền phù tạo thành được lọc, và các chất rắn được rửa bằng nước (3 lần), sau đó được làm khô trong chân không. Các chất rắn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được tạo huyền phù trong MeOH, được rửa giải bằng nhựa bazơ (tầng bình lưu MP-HCO3) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (5,5mg, hiệu suất 77%). MS (apci) m/z = 449,2 (M+H).

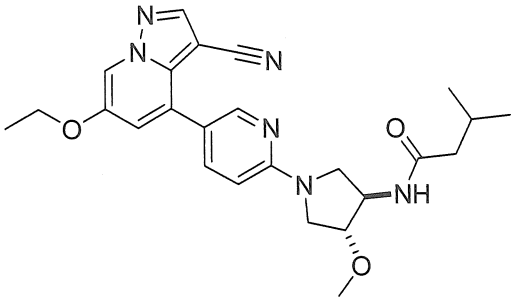
Các hợp chất trong Bảng **HHH** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình điều chế, tách và tinh chế hợp chất N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-3-yl)-3-metylbutanamit (**Ví dụ 500**), thay thế N-((3S,4S)-4-hydroxypyrolidin-3-yl)-3-metylbutanamit hydroclorua bằng pyrolidin có trên thị trường thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS. Và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp.

Bảng HHH

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z

501		tert-butyl ((3R,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-3-yl)carbamat	465,2 (M+H)
502		tert-butyl ((3S,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-3-yl)carbamat	465,2 (M+H)

Ví dụ 503



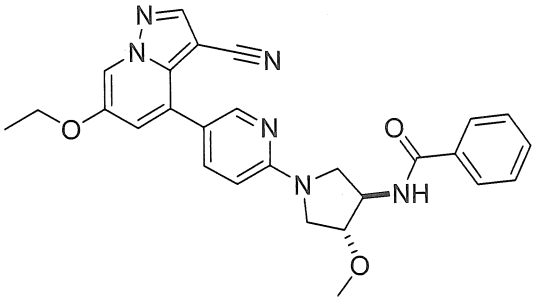
N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-((trans)-4-metoxypyrolidin-3-yl)-3-metylbutanamit

Bước 1: Điều chế hợp chất 4-(6-((trans)-3-amino-4-metoxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitrilDung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6,** 252,1mg, 0,8931mmol) trong DMSO (4,5ml) được xử lý bằng tert-butyl ((3R,4R)-4-metoxypyrolidin-3-yl)carbamat (386,3mg, 1,786mmol) và DIEA (311,1µl, 1,786mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần). Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$, sau đó được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được hòa tan trong DCM:TFA theo tỷ lệ 1:1 (4,5ml), được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1%). Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được kết hợp, và được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết

hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (125,8mg, hiệu suất 37%). MS (apci) m/z = 379,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất N-((trans)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metoxypyrolidin-3-yl)-3-metylbutanamit. Dung dịch chứa 4-(6-((trans)-3-amino-4-metoxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (46,0mg, 0,122mmol) trong DCM (1,2ml) được xử lý bằng isovaleryl clorua (29,6µl, 0,243mmol) và TEA (84,7µl, 0,608mmol), sau đó được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 5-60% -Axeton làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (45,6mg, hiệu suất 81%). MS (apci) m/z = 463,3 (M+H).

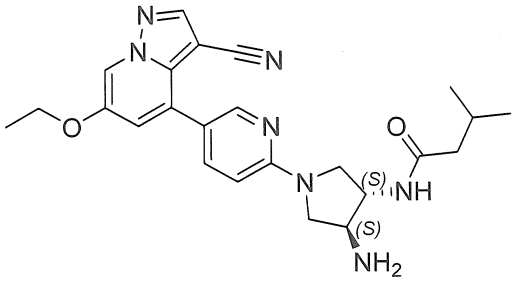
Ví dụ 504



N-((trans)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metoxypyrolidin-3-yl)benzamit

Dung dịch chứa 4-(6-((trans)-3-amino-4-metoxypyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Ví dụ 503,** bước 1: 46,5mg, 0,1229mmol) trong DCM (1,2ml) được xử lý bằng benzoyl clorua (28,53µl, 0,2457mmol) và TEA (85,63µl, 0,6144mmol), sau đó được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 5-60% -Axeton làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (45,6mg, hiệu suất 81%). MS (apci) m/z = 483,3 (M+H).

Ví dụ 505



N-((3S,4S)-4-amino-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)-3-metylbutanamit

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl ((3S,4S)-4-azido-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)carbamat. Hỗn hợp của tert-butyl ((3S,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-3-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P61**, 49,1mg, 0,106mmol), DIAD (41,1µl, 0,211mmol), diphenyl phosphorazidat (58,2mg, 0,211mmol) và PPh_3 (55,4mg, 0,211mmol) trong THF (1ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-70% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (51mg, hiệu suất 99%). MS (apci) m/z = 448,2 (M+H).

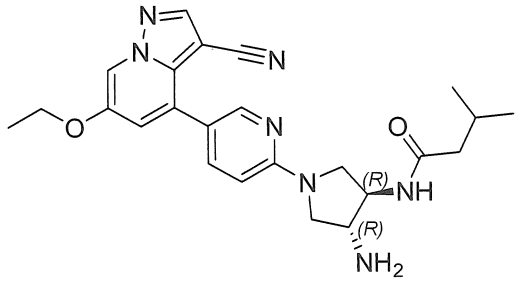
Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-azidopyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl ((3S,4S)-4-azido-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)carbamat (51mg, 0,10mmol) trong dioxan (1,0ml) được xử lý bằng $HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ đậm đặc (6,3µl, 0,21mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường trước khi cô hỗn hợp trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (48mg, hiệu suất 100%). MS (apci) m/z = 390,15 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất N-((3S,4S)-4-azido-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)-3-metylbutanamit. Dung dịch ở nhiệt độ 0°C chứa 4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-azidopyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (48mg, 0,104mmol) và DIEA (90,7µl, 0,519mmol) trong DCM (1ml) được xử lý nhỏ giọt bằng isovaleryl clorua (15,2µl, 0,125mmol). Bể làm lạnh được loại bỏ, và hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 20-80% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này

(40,1mg, hiệu suất 82%). MS (apci) m/z = 474,2 (M+H).

Bước 4: Điều chế hợp chất N-((3S,4S)-4-amino-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)-3-metylbutanamit. Dung dịch chứa N-((3S,4S)-4-azido-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)-3-metylbutanamit (40,1mg, 0,0847mmol) và PPh_3 (44,4mg, 0,169mmol) trong THF (1ml) được khuấy ở nhiệt độ trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng nước (0,1ml, 0,0847mmol), sau đó được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Sau đó, nước bổ sung (0,1ml, 0,0847mmol) được đưa vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Khi phản ứng vẫn không hoàn toàn, nước bổ sung (0,1ml, 0,0847mmol) được đưa vào, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 55°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được tạo huyền phù trong MeOH và được lọc qua nhựa bazơ (tầng bình lưu MP-HCO3). Phần nước lọc được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (5,5mg, hiệu suất 14%). MS (apci) m/z = 448,2 (M+H).

Ví dụ 506



N-((3R,4R)-4-amino-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)-3-metylbutanamit

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl ((3R,4R)-4-azido-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)carbamat. Hỗn hợp của tert-butyl ((3R,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-hydroxypyrolidin-3-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P60,** 52,9mg, 0,114mmol), DIAD (44,3µl, 0,228mmol), diphenyl phosphorazidat (62,7mg, 0,228mmol) và PPh_3 (59,7mg, 0,228mmol) trong THF (1ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử

dụng EtOAc 0-70% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (55mg, hiệu suất 99%). MS (apci) m/z = 490,2 (M+H).

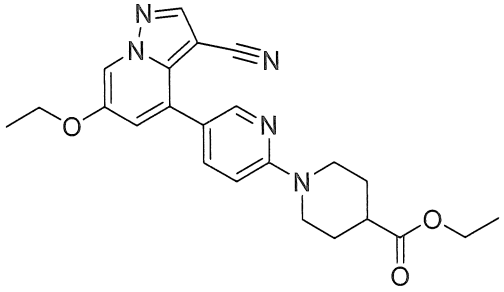
Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-azidopyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl ((3R,4R)-4-azido-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)carbamat (55mg, 0,11mmol) trong dioxan (1,0ml) được xử lý bằng $HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ 12M (6,8µl, 0,22mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường trước khi cô hỗn hợp trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (52mg, hiệu suất 100%). MS (apci) m/z = 390,1 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất N-((3R,4R)-4-azido-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)-3-metylbutanamit. Dung dịch lạnh (ở nhiệt độ 0°C) chứa 4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-azidopyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (52mg, 0,112mmol) và DIEA (98,2µl, 0,562mmol) trong DCM (1ml) được xử lý nhỏ giọt bằng isovaleryl clorua (16,5µl, 0,135mmol). Bể làm lạnh được loại bỏ, và hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 20-80% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (55,3mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 474,2 (M+H).

Bước 4: Điều chế hợp chất N-((3R,4R)-4-amino-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)-3-metylbutanamit. Dung dịch chứa N-((3R,4R)-4-azido-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)-3-metylbutanamit (55,3mg, 0,117mmol) và PPh_3 (61,3mg, 0,234mmol) trong THF (9,57µl) được khuấy ở nhiệt độ trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng nước (2,10µl, 0,117mmol), sau đó được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Khi phản ứng vẫn không hoàn toàn, nước bổ sung (2,10µl, 0,117mmol) được đưa vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 5 ngày ở nhiệt độ 55°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được tạo huyền phù trong MeOH và được

lọc qua nhựa bazơ (tầng bình lưu MP-HCO3). Phần nước lọc được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (5,2mg, hiệu suất 10%). MS (apci) m/z = 448,2 (M+H).

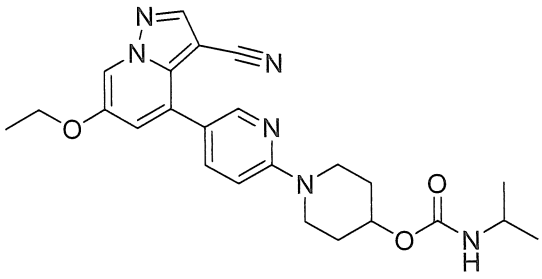
Ví dụ 507



etyl 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-carboxylat

Hỗn hợp của 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6,** 103,4mg, 0,3663mmol), etyl piperidin-4-carboxylat hydroclorua (**Hợp chất trung gian R22;** 242,3mg, 1,251mmol) và TEA (510,6µl, 3,663mmol) trong DMSO (3ml) được khuấy trong 6 ngày ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, và được phân bố giữa nước và DCM. Hỗn hợp hai pha tạo thành được chiết bằng DCM (3 lần) và sau đó được chiết bằng DCM/iPrOH theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô tạo thành được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-25%/MeOH làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (66,3mg, hiệu suất 41%). MS (apci) m/z = 420,2 (M+H).

Ví dụ 508

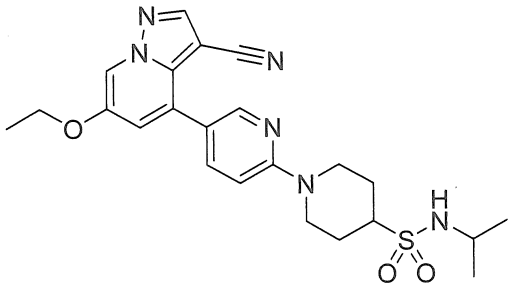


1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl isopropylcarbamat

Dung dịch chứa 2-isoxyanatopropan (50,5mg, 0,593mmol) trong DCM (1ml) và $HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ 12M (0,1ml, 0,0825mmol) được cho vào 6-etoxy-4-(6-(4-

hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P52,** 30mg, 0,0825mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 20-80%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (6,0mg, hiệu suất 16%). MS (apci) m/z = 449,2 (M+H).

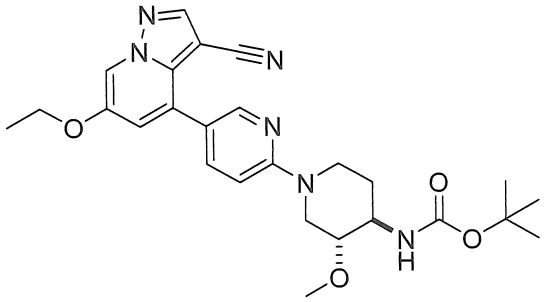
Ví dụ 509



1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isopropylpiperidin-4-sulfonamit

Hỗn hợp của 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6,** 32,1mg, 0,114mmol), N-isopropylpiperidin-4-sulfonamit (**Hợp chất trung gian R18;** 45mg, 0,218mmol) và DIEA (59,6µl, 0,341mmol) trong DMSO (500µl) được khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước, làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, và huyền phù tạo thành được lọc. Các chất rắn được rửa bằng nước, và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 30-100%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,8mg, hiệu suất 16%). MS (apci) m/z = 469,2 (M+H).

Ví dụ 510

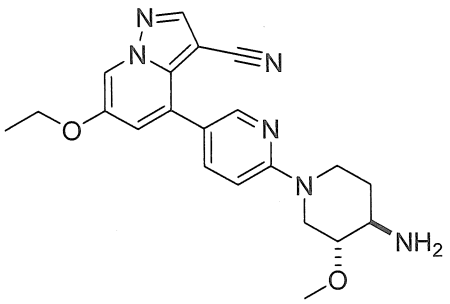


trans-tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-((3-metoxypiperidin-4-yl)carbamat

Hỗn hợp của 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6,** 106,1mg, 0,3759mmol), tert-butyl (3-metoxypiperidin-4-

yl)carbamat (hỗn hợp của các chất đồng phân trans) (173,1mg, 0,7517mmol), và $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (612,3mg, 1,879mmol) trong DMSO (2,0ml) được khuấy trong 4 ngày ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, và pha loãng bằng nước. Huyền phù tạo thành được lọc, và các chất rắn được rửa bằng nước. Chất rắn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 20-60%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (154mg, hiệu suất 83%). MS (apci) m/z = 493,2 (M+H).

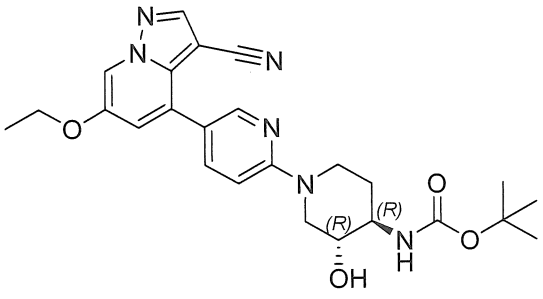
Ví dụ 511



trans-4-(6-((3R,4R)-4-amino-3-metoxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metoxypiperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 510**; 181mg, 0,367mmol) được tạo huyền phù trong DCM (3ml) và xử lý bằng TFA (1,5ml, 19mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi cô hỗn hợp trong chân không. Phần cặn thô được phân bố giữa DCM và $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa sau đó được chiết bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 (3 lần), sau đó chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (45,4mg, hiệu suất 32%). MS (apci) m/z = 393,2 (M+H).

Ví dụ 512

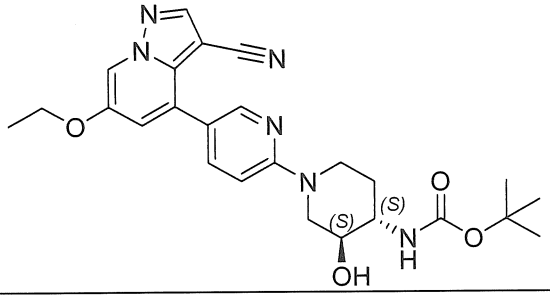
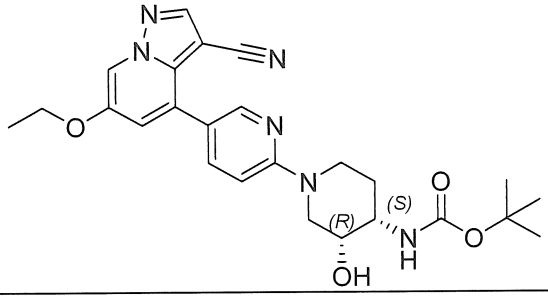


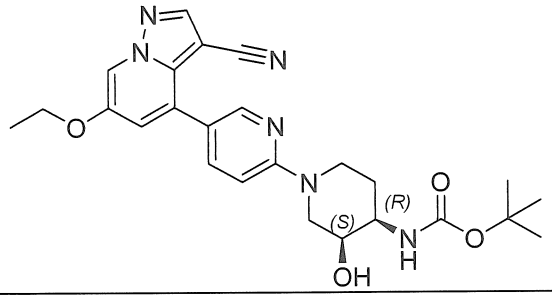
tert-butyl ((3R,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6,** 177,8mg, 0,6299mmol) và tert-butyl ((3R,4R)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat (199mg, 0,9201mmol) trong DMSO (1,5ml) được xử lý bằng DIEA (55,01µl, 3,149mmol), và được khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước, và huyền phù tạo thành được lọc. Các chất rắn được rửa bằng nước (3 lần), sau đó được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (255,2mg, hiệu suất 81%). MS (apci) m/z = 479,2 (M+H).

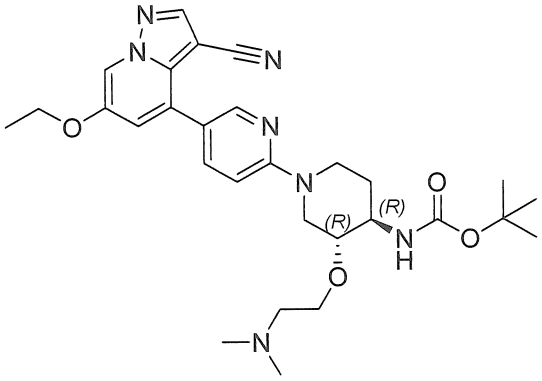
Các hợp chất trong Bảng **III** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả đối với quá trình điều chế, tách và tinh chế hợp chất tert-butyl ((3R,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 512**), thay thế tert-butyl ((3R,4R)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat bằng piperidin có trên thị trường thích hợp. Các phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ 90-95°C, và được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS. Và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp.

Bảng III

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
513		tert-butyl ((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat	479,2 (M+H)
514		tert-butyl ((3R,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat	479,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
515		tert-butyl ((3S,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat	479,2 (M+H)

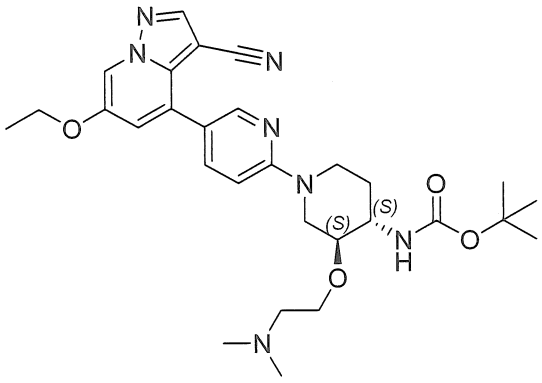
Ví dụ 516



tert-butyl ((3R,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-(2-(dimetylamino)etoxy)piperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa tert-butyl ((3R,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 512**; 51,8mg, 0,108mmol) và 2-bromo-N,N-dimetyletan-1-amin hydrobromua (25,2mg, 0,108mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng DIEA (189µl, 1,08mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, 5mg NaH được đưa vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ môi trường trước khi 2-bromo-N,N-dimetyletan-1-amin hydrobromua bổ sung (25,2mg, 0,108mmol) và DIEA (189µl, 1,08mmol) trong 1ml DCM được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1%) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được tạo huyền phù trong MeOH, được rửa giải bằng nhựa bazơ (Tầng bình lưu MP-HCO3) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (2,7mg, hiệu suất 5%). MS (apci) m/z = 550,2 (M+H).

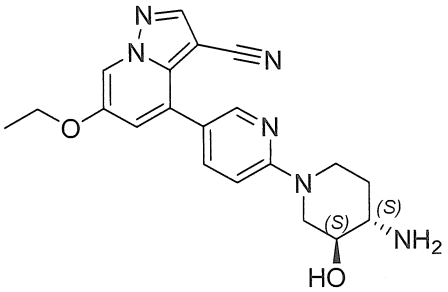
Ví dụ 517



tert-butyl ((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-(2-(dimetylamino)etoxy)piperidin-4-yl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế, xử lý và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất tert-butyl ((3R,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-(2-(dimetylamino)etoxy)piperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 516**), thay thế tert-butyl ((3R,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 512**) bằng tert-butyl ((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 513**). MS (apci) m/z = 550,3 (M+H).

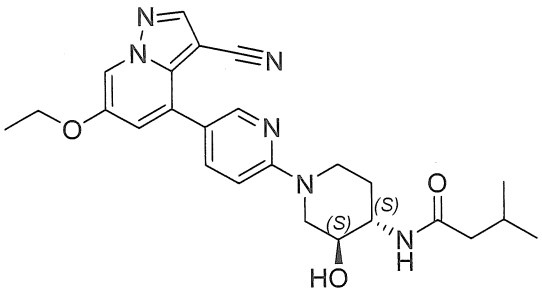
Ví dụ 518



4-(6-((3S,4S)-4-amino-3-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa tert-butyl ((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 513**; 174,3mg, 0,36mmol) trong dioxan (2,0ml) được xử lý bằng $HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ 12M (22,13µl, 0,7284mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi cô hỗn hợp trong chân không. Phần cặn thô được hòa tan trong MeOH và được rửa giải bằng nhựa bazơ (tầng bình lưu MP-HCO3), để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (137mg, hiệu suất 96%). MS (apci) m/z = 379,15 (M+H).

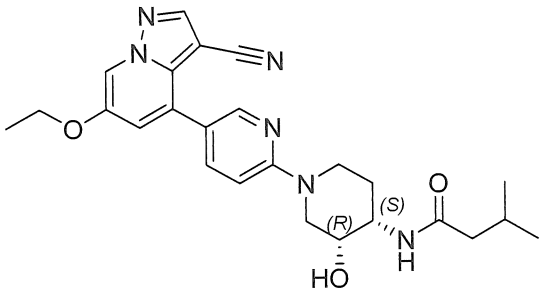
Ví dụ 519



N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-3-metylbutanamit

Dung dịch chứa 4-(6-((3S,4S)-4-amino-3-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Ví dụ 518**; 50mg, 0,132mmol) và DIEA (115µl, 0,661mmol) trong DCM (2ml) được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch lạnh này được xử lý nhỏ giọt bằng isovaleryl clorua (32,2µl, 0,264mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 20-80% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (30,9mg, hiệu suất 51%). MS (apci) m/z = 463,25 (M+H).

Ví dụ 520



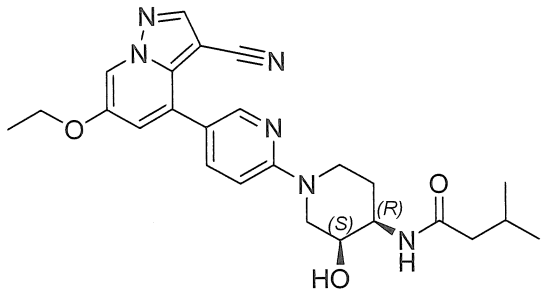
N-((3R,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-3-metylbutanamit

Bước 1: Điều chế hợp chất 4-(6-((3R,4S)-4-amino-3-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl ((3R,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 514**; 293,5mg, 0,6133mmol) trong dioxan (2,0ml) được xử lý bằng $HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ 12M (100,7µl, 1,227mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (276mg, hiệu suất 100%). MS (apci) m/z = 379,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất N-((3R,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-

a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-3-metylbutanamit. Dung dịch chứa 4-(6-((3R,4S)-4-amino-3-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (112mg, 0,2481mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng DIEA (433,4µl, 2,481mmol), và sau đó được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ 0 °C. Dung dịch lạnh này được xử lý nhỏ giọt bằng isovaleryl clorua (60,51µl, 0,4963mmol). Bể làm lạnh được loại bỏ, và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 20-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (115,7mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 463,2 (M+H).

Ví dụ 521



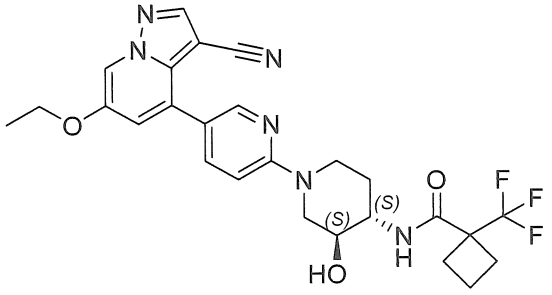
N-((3S,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-3-metylbutanamit

Bước 1: Điều chế hợp chất 4-(6-((3S,4R)-4-amino-3-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl ((3S,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 515**; 341,5mg, 0,7136mmol) trong dioxan (2,0ml) được xử lý bằng $HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ 12M (117,2µl, 1,427mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (322mg, hiệu suất 100%). MS (apci) m/z = 379,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất N-((3S,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-3-metylbutanamit. Dung dịch chứa 4-(6-((3S,4R)-4-amino-3-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (160,4mg, 0,3554mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng DIEA (620,7µl, 3,554mmol), và sau đó được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch lạnh này được xử lý nhỏ giọt bằng isovaleryl clorua (86,65µl, 0,7108mmol).

Bể làm lạnh được loại bỏ, và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 30-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (63,4mg, hiệu suất 39%). MS (apci) m/z = 463,2 (M+H).

Ví dụ 522



N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-1-(triflometyl)xyclobutan-1-carboxamit

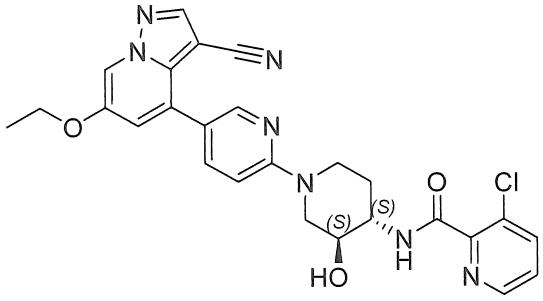
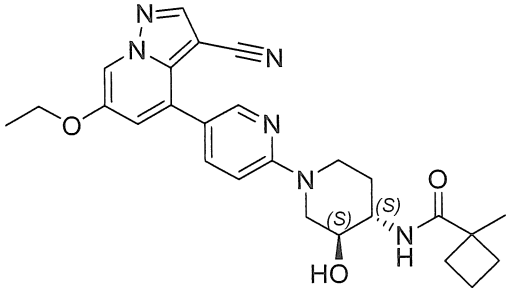
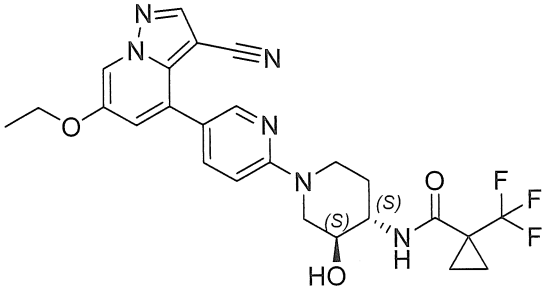
Bước 1: Điều chế hợp chất 4-(6-((3S,4S)-4-amino-3-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua. Dung dịch chứa tert-butyl ((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 513**; 845,1mg, 1,766mmol) trong dioxan (3,0ml) được xử lý bằng $HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ 12M (290,0µl, 3,532mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (797mg, hiệu suất 100%). MS (apci) m/z = 379,3 (M+H).

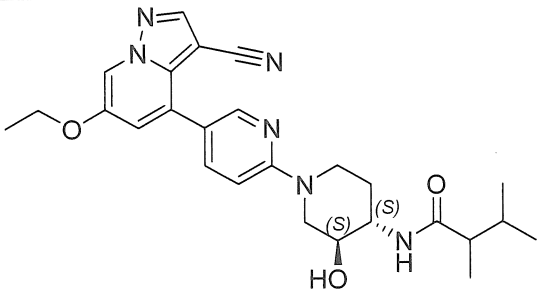
Bước 2: Điều chế hợp chất N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-1-(triflometyl)xyclobutan-1-carboxamit. Dung dịch chứa 4-(6-((3S,4S)-4-amino-3-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (61,6mg, 0,136mmol) và axit 1-(triflometyl)xyclobutan-1-carboxylic (45,9mg, 0,273mmol) trong DCM (1ml) được xử lý lần lượt bằng DIEA (119µl, 0,682mmol) và HATU (104mg, 0,273mmol), sau đó được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 20-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (45,5mg, hiệu suất 63%). MS (apci) m/z = 529,25 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng **JJJ** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả trong Bước 2 trong quá trình tổng hợp hợp chất N-((3S,4S)-

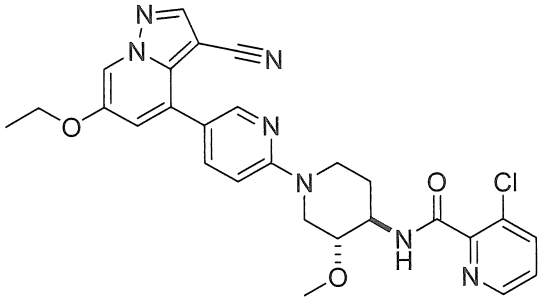
1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-1-(triflometyl)xyclobutan-1-carboxamit (**Ví dụ 522**), thay thế axit 1-(triflometyl)xyclobutan-1-carboxylic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách sau khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp. Khi có ghi chú (*) bước xử lý trong nước gồm pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và rửa bằng nước được thực hiện trước quá trình tinh chế sắc ký.

Bảng JJJ

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
523*		3-clo-N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)picolinamit	518,15 (M+H)
524		N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-1-metylxyclobutan-1-carboxamit	475,3 (M+H)
525		N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-1-(triflometyl)xyclopropan-1-carboxamit	515,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
526		N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-2,3-dimetylbutanamit	477,3 (M+H)

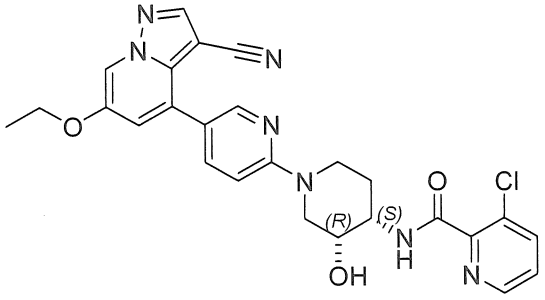
Ví dụ 527



trans-3-clo-N-(()-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metoxypiperidin-4-yl)picolinamit

Dung dịch chứa trans-4-(6-(()-4-amino-3-metoxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Ví dụ 511**; 26,5mg, 0,0675mmol) trong DMSO (500µl) được xử lý lần lượt bằng axit 3-clopicolinic (21,3mg, 0,135mmol), DIEA (59,0µl, 0,338mmol) và HATU (51,3mg, 0,135mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 2,5 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó được pha loãng bằng DCM, và bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 30-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (21,5mg, hiệu suất 60%). MS (apci) m/z = 532,2 (M+H).

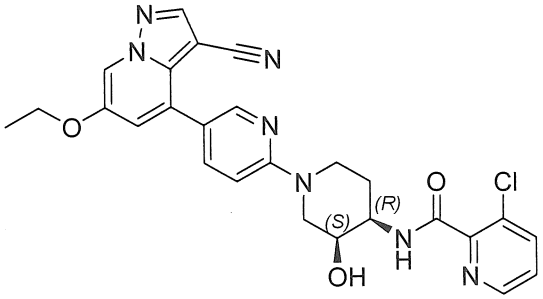
Ví dụ 528



3-clo-N-((3R,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)picolinamit

Dung dịch chứa 4-(6-((3R,4S)-4-amino-3-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Ví dụ 520,** Bước 1; 164mg, 0,3634mmol) trong DCM (2ml) được xử lý lần lượt bằng DIEA (634,6µl, 3,634mmol), axit 3-clopicolinic (229,0mg, 1,453mmol) và HATU (276,3mg, 0,7267mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường, và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 30-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (241,1mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 518,1 (M+H).

Ví dụ 529

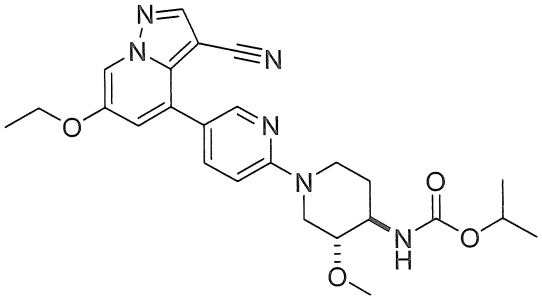


3-clo-N-((3S,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)picolinamit

Dung dịch chứa 4-(6-((3S,4R)-4-amino-3-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Ví dụ 521,** Bước 1; 161,6mg, 0,3580mmol) trong DCM (2ml) được xử lý lần lượt bằng DIEA (625,3µl, 3,580mmol), axit 3-clopicolinic (225,6mg, 1,432mmol) và HATU (272,3mg, 0,7161mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường, và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 30-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục

này (241,1mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 518,1 (M+H).

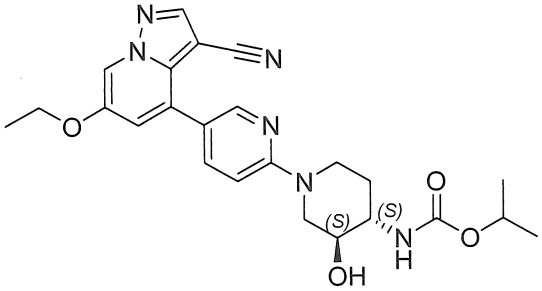
Ví dụ 530



Trans-isopropyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-metoxypiperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa trans-4-(6-(4-amino-3-metoxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Ví dụ 511**; 50mg, 0,13mmol) và DIEA (4,45µl, 0,0255mmol) trong DCM (500µl) được xử lý bằng isopropyl carbonocloridat (2,34mg, 0,0191mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 20-80%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (6,3mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 479,15 (M+H).

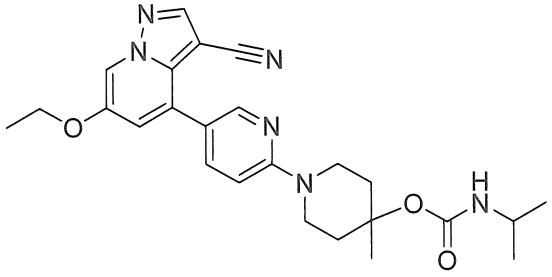
Ví dụ 531



isopropyl ((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa 4-(6-((3S,4S)-4-amino-3-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Ví dụ 518**; 50mg, 0,13mmol) và DIEA (120µl, 0,69mmol) trong DCM (2ml) được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch lạnh này được xử lý bằng isopropyl cloroformat (33µl, 0,26mmol), và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 20-90% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (60mg, hiệu suất 98%). MS (apci) m/z = 465,2 (M+H).

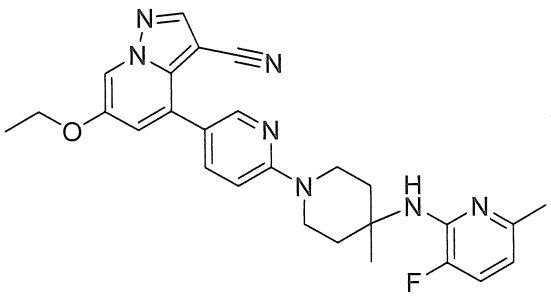
Ví dụ 532



1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl isopropylcarbamat

Hỗn hợp của 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6,** 26,4mg, 0,0935mmol), 4-metylpiperidin-4-yl isopropylcarbamat hydroclorua (**Hợp chất trung gian R24**; 50mg, 0,211mmol) và $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (400mg, 1,23mmol) trong DMSO (1,0ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM và nước, sau đó được chiết bằng DCM (3 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$, sau đó được lọc, và cô trong chân không. Trước tiên, phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 0-100%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien), sau đó tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng nước 0-70% /ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được phân bố giữa DCM và $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, và hỗn hợp hai pha được chiết bằng DCM (2 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (2,7mg, hiệu suất 6%). MS (apci) m/z = 463,2 (M+H).

Ví dụ 533

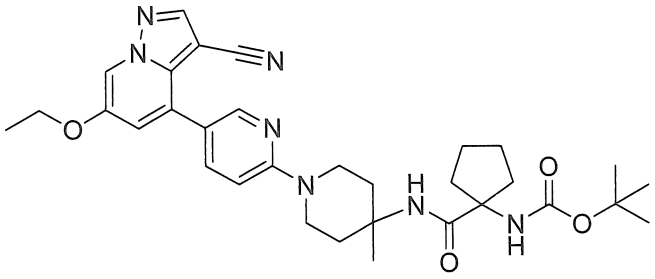


6-etoxy-4-(6-(4-((3-flo-6-metylpyridin-2-yl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-

etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P89,** 16,1mg, 0,0428mmol), 2,3-diflo-6-metylpyridin (28,7mg, 0,222mmol) và $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (139,3mg, 0,4277mmol) trong DMSO (1,0ml) được khuấy trong 4 ngày ở nhiệt độ 60°C. Sau đó, 2,3-diflo-6-metylpyridin bổ sung (28,7mg, 0,222mmol) được đưa vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C. Khi phản ứng vẫn không được tiến hành đủ, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và DIEA (vài giọt) được thêm vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 7 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM và nước, sau đó được chiết bằng DCM (3 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$, sau đó được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 0-100%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (2,1mg, hiệu suất 10%). MS (apci) m/z = 486,2 (M+H).

Ví dụ 534



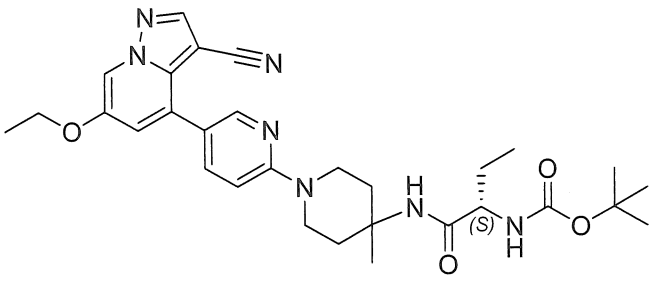
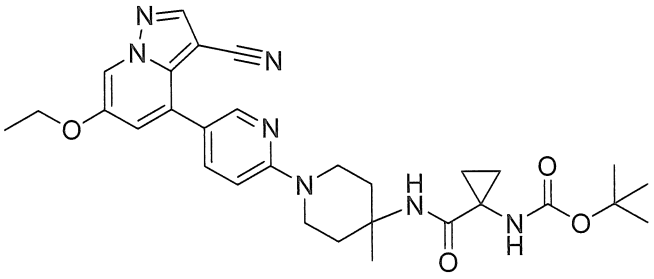
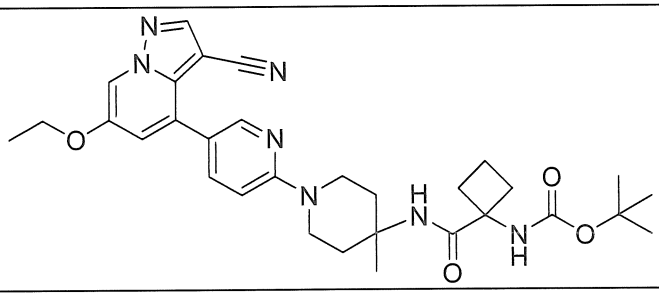
tert-butyl (1-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamoyl)xyclopentyl)carbamat

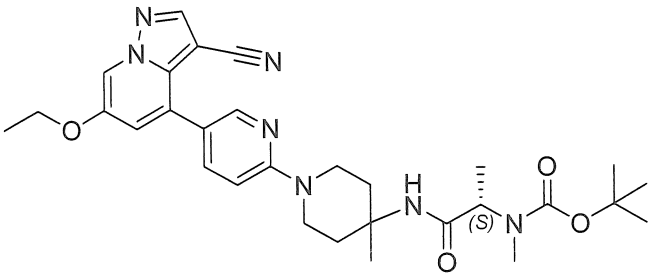
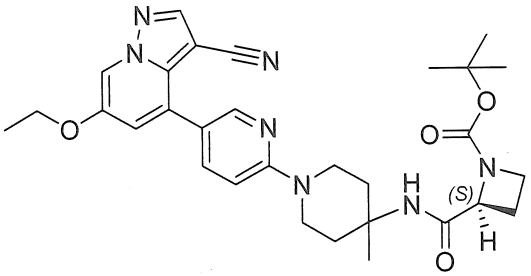
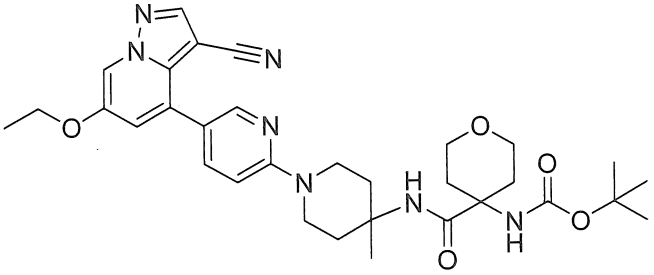
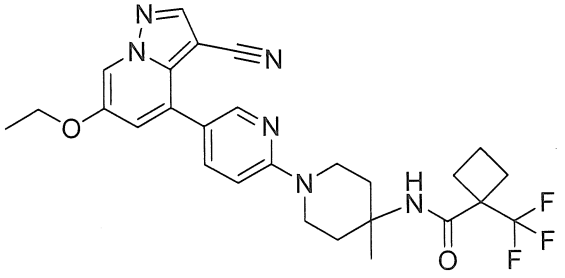
Dung dịch chứa axit 1-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopentan-1-carboxylic (24mg, 0,11mmol) trong DMA (445µl) được xử lý lần lượt bằng HATU (41mg, 0,11mmol), 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P95**; 40mg, 0,089mmol) và DIEA (78µl, 0,45mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được lọc trong chân không. Các chất rắn được rửa lần lượt bằng DMA (3 x 0,2ml) và heptan (3 x 0,5ml), sau đó được làm khô trong chân không. Phần nước lọc được cô trong chân không, và tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng ACN 5-60% trong nước làm dung môi rửa giải gradien). Các chất rắn từ quá trình lọc được kết hợp với các phân đoạn tinh khiết từ quá trình sắc ký để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (50mg, hiệu suất 96%). MS (apci) m/z = 588,3 (M+H); 610,2 (M+Na).

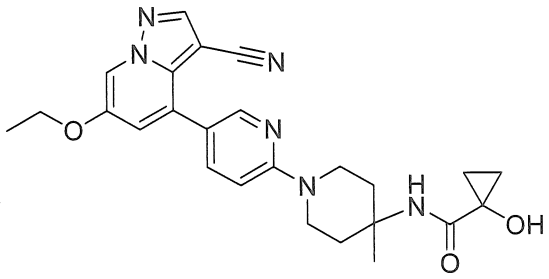
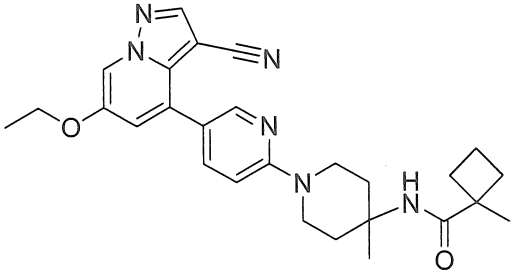
Các hợp chất trong Bảng **KKK** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp

tương tự với phương pháp đã mô tả trong quá trình tổng hợp hợp chất tert-butyl (1-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamoyl)xyclopentyl)carbamat (**Ví dụ 534**), thay thế axit 1-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclopentan-1-carboxylic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các phản ứng tạo ra huyền phù được xử lý/tinh chế theo phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong quá trình tổng hợp của **Ví dụ 534** với việc thay thế dung môi rửa giải gradien thích hợp để tinh chế sắc ký phần nước lọc. Đối với các phản ứng tạo ra dung dịch, các hỗn hợp phản ứng được tinh chế sắc ký trực tiếp bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp. Phương pháp khác được sử dụng để tách dễ dàng các hợp chất nêu ở đề mục này được thể hiện.

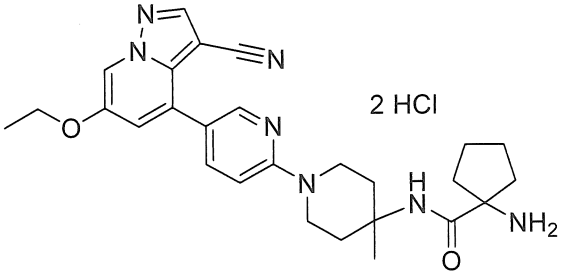
Bảng KKK

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
535		tert-butyl (S)-(1-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)amino)-1-oxobutan-2-yl)carbamat	562,3 (M+H), 584,3 (M+Na)
536		tert-butyl (1-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamoyl)xyclopropyl)carbamat	560,2 (M+H), 582,3 (M+Na)
537		tert-butyl (1-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-	574,3 (M+H), 596,2 (M+Na)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
		yl)carbamoyl)xyclobutyl)carbamat	
538		tert-butyl (S)-(1-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)(metyl)carbamat	562,3 (M+H), 584,2 (M+Na)
539		tert-butyl (S)-2-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat	560,2 (M+H)
540		tert-butyl (4-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamoyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)carbamat	604,3 (M+H), 626,2 (M+Na)
541		N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-1-(triflometyl)xyclobutan-1-carboxamit	527,2 (M+H), 549,2 (M+Na)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
542		N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-1-hydroxyxyclopropan-1-carboxamit	461,2 (M+H), 483,2 (M+Na)
543		N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-1-metylxyclobutan-1-carboxamit	473,3 (M+H), 495,2 (M+Na)

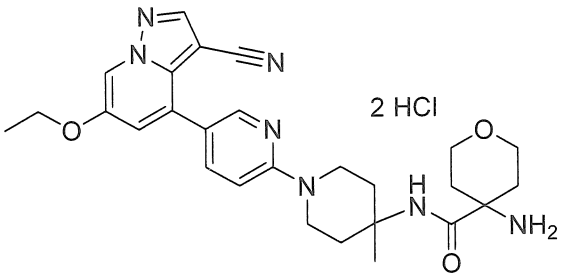
Ví dụ 544



1-amino-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)xyclopentan-1-carboxamit dihydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl (1-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamoyl)xyclopentyl)carbamat (**Ví dụ 534**; 45mg, 0,077mmol) trong DCM (766µl) được xử lý bằng HCl 5-6N trong iPrOH (306µl, 1,5mmol), và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù tạo thành được pha loãng bằng MTBE (1ml) và lọc trong chân không. Các chất rắn được rửa bằng MTBE (3 x 1ml), và được làm khô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (26mg, hiệu suất 60%). MS (apci) m/z = 488,3 (M+H); 510,2 (M+Na).

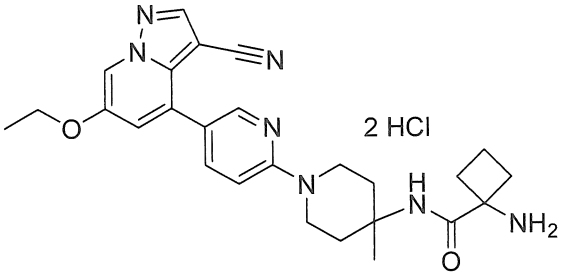
Ví dụ 545



4-amino-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamit dihydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl (4-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamoyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)carbamat (**Ví dụ 540**; 30mg, 0,050mmol) trong DCM (497µl) được xử lý bằng HCl 5-6N trong iPrOH (199µl, 0,99mmol), và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Huyền phù tạo thành được pha loãng bằng MTBE (1ml) và lọc trong chân không. Các chất rắn được rửa bằng MTBE (3 x 1ml), và làm khô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (28mg, hiệu suất 98%). MS (apci) m/z = 504,3 (M+H); 526,2 (M+Na).

Ví dụ 546



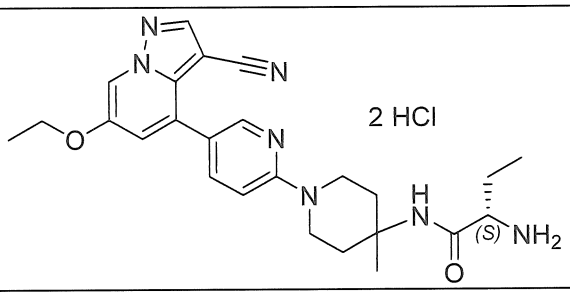
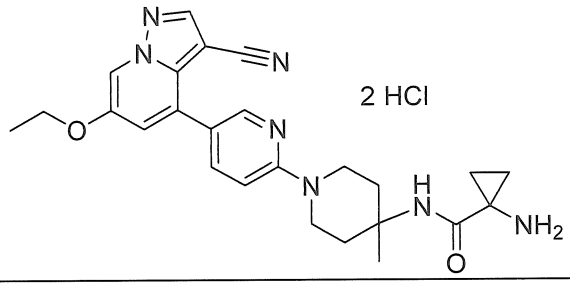
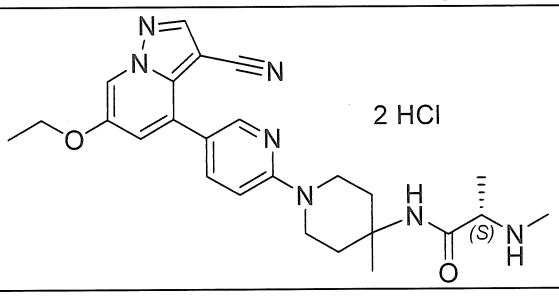
1-amino-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)xyclobutan-1-carboxamit dihydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl (1-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamoyl)xyclobutyl)carbamat (**Ví dụ 537**; 25mg, 0,044mmol) trong DCM (436µl) được xử lý bằng HCl 5-6N trong iPrOH (174µl, 0,87mmol), sau đó được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (24mg, hiệu suất 99%). MS (apci) m/z = 474,2 (M+H); 496,2 (M+Na).

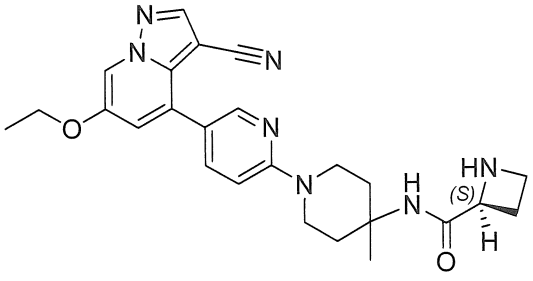
Các hợp chất trong Bảng **LLL** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả trong quá trình tổng hợp hợp chất 1-amino-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-

yl)xyclobutan-1-carboxamit dihydroclorua (**Ví dụ 546**), thay thế tert-butyl (1-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamoyl)xyclobutyl)carbamat (**Ví dụ 537**) bằng amino được bảo vệ nhóm Boc thích hợp từ **Bảng KKK**.

Bảng LLL

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
547		((S)-2-amino-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)butanamit dihydroclorua	462,2 (M+H), 484,3 (M+Na)
548		1-amino-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)xyclopropan-1-carboxamit dihydroclorua	460,2 (M+H), 482,2 (M+Na)
549		(S)-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-(metylamino)propanamit dihydroclorua	462,2 (M+H)

Ví dụ 550

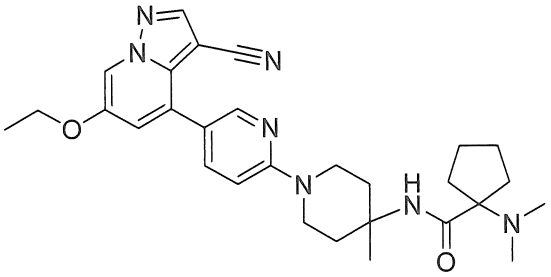


(S)-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)azetidin-2-carboxamit

Dung dịch chứa tert-butyl (S)-2-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat (**Ví dụ 539**;

40mg, 0,071mmol) trong DCM (357µl) được xử lý bằng TFA (55µl, 0,71mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong MeOH (0,5ml), và được rửa giải bằng nhựa bazơ (tầng bình lưu Pl-HCO3), rửa bằng MeOH bổ sung (3 x 0,5ml). Các phần nước lọc bằng MeOH kết hợp được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (apci) m/z = 460,2 (M+H); 482,2 (M+Na).

Ví dụ 551

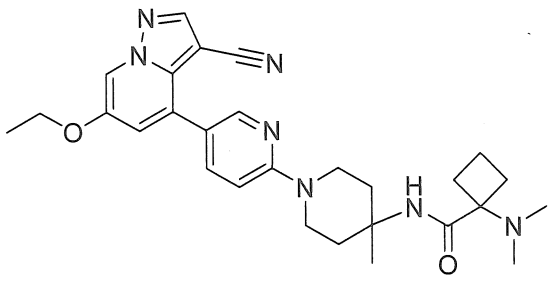
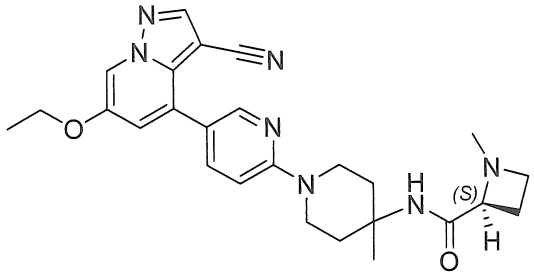
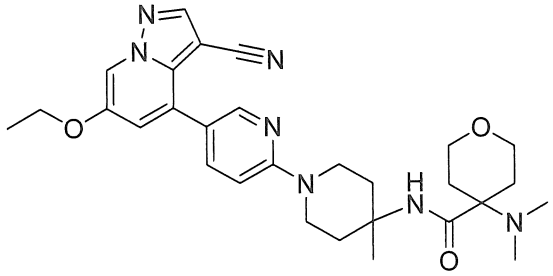


N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-1-(dimetylamino)xyclopentan-1-carboxamit

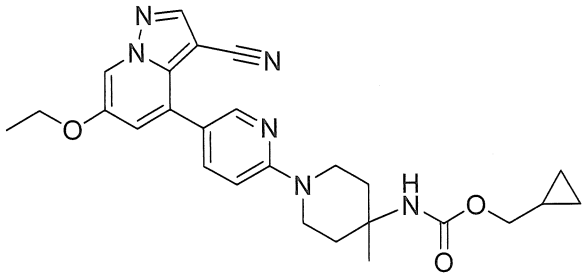
Dung dịch chứa 1-amino-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)xyclopentan-1-carboxamit dihydroclorua (**Ví dụ 544**; 24mg, 0,0428mmol) và formaldehyt (37% khối lượng trong nước với chất ổn định là MeOH 5-15%; 31,9µl, 0,428mmol) trong DCM (428µl) được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (45,4mg, 0,214mmol), và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng ACN 5-75% trong nước làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (21mg, hiệu suất 94%). MS (apci) m/z = 516,2 (M+H); 538,2 (M+Na).

Các hợp chất trong Bảng **MMM** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả trong quá trình tổng hợp hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-1-(dimetylamino)xyclopentan-1-carboxamit (**Ví dụ 551**), thay thế 1-amino-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)xyclopentan-1-carboxamit dihydroclorua (**Ví dụ 544**) bằng amin được liệt kê. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp.

Bảng MMM

Ví dụ số	Ví dụ về amin ban đầu số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
552	**546**		N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-1-(dimetylamino)xyclobutan-1-carboxamit	502,2 (M+H), 524,2 (M+Na)
553	**550**		(S)-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-1-metylazetidin-2-carboxamit	474,2 (M+H), 496,2 (M+Na)
554	**545**		N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-4-(dimetylamino)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamit	532,3 (M+H), 554,3 (M+Na)

Ví dụ 555

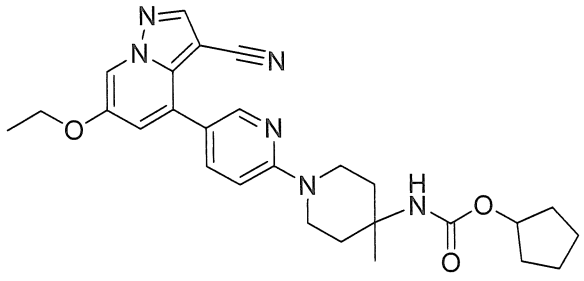
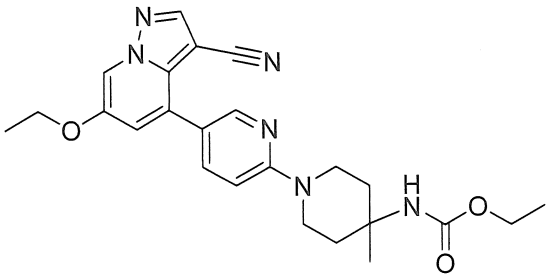


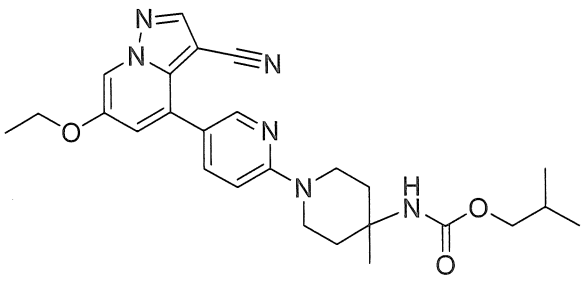
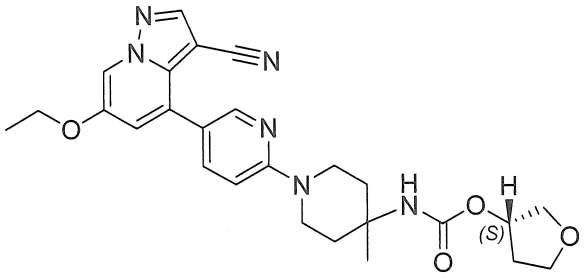
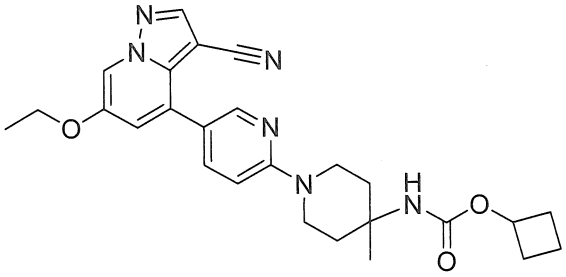
Xyclopropylmetyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P89,** 15,9mg, 0,0422mmol) và DIEA (14,6µl, 0,0845mmol) trong DCM (500µl) được xử lý bằng xyclopropylmetyl carbonocloridat (6,82mg, 0,0507mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 20-80%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (13,4mg, hiệu suất 66%). MS (apci) m/z = 475,2 (M+H).

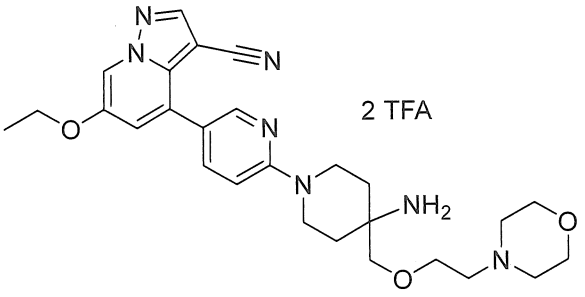
Các hợp chất trong Bảng **NNN** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả trong quá trình tổng hợp hợp chất xyclopropylmetyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 555**), thay thế xyclopropylmetyl carbonocloridat bằng carbonocloridat thích hợp. Khi có ghi chú (*) carbonocloridat được điều chế trong phần các chất phản ứng, nếu không thì các chất phản ứng có trên thị trường được sử dụng. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp.

Bảng NNN

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
556		xyclopentyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat	489,25 (M+H)
557		etyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat	449,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
558		isobutyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat	477,2 (M+H)
559*		(S)-tetrahydrofuran-3-yl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat	491,2 (M+H)
560*		xyclobutyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat	475,2 (M+H)

Ví dụ 561

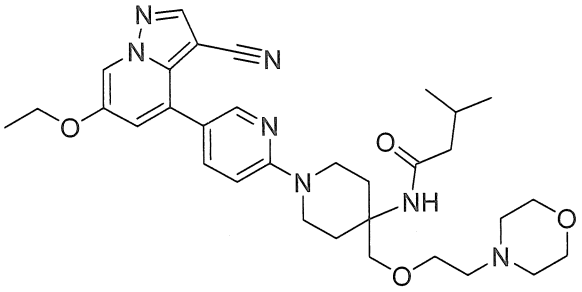


4-(6-(4-amino-4-((2-morpholinoetoxy)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat)

Huyền phù chứa 4-(6-(4-amino-4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P56,** 40mg, 0,10mmol) trong DMF (2ml) được xử lý lần lượt bằng NaH (60% khối lượng trong dầu khoáng; 41mg, 1,0mmol) và 4-(2-cloetyl)morpholin (76mg, 0,51mmol). Sau khi khuấy trong 4

giờ ở nhiệt độ 50°C, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, và tôi bằng nước (2ml). Hỗn hợp đã tôi được cô đến khi khô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (40mg, hiệu suất 55%). MS (apci) m/z = 506,3 (M+H).

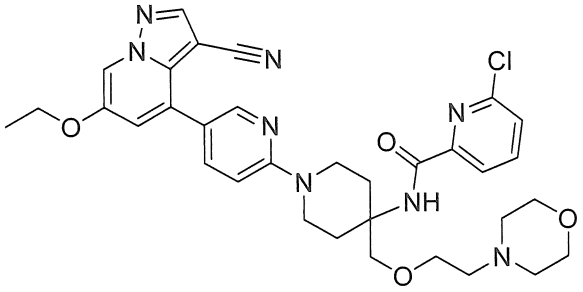
Ví dụ 562



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((2-morpholinoetoxy)metyl)piperidin-4-yl)-3-metylbutanamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-((2-morpholinoetoxy)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril) (**Ví dụ 561**; 25mg, 0,030mmol) trong DCM (1,0ml) được xử lý lần lượt bằng TEA (8,3µl, 0,059mmol) và isovaleryl clorua (4,3µl, 0,036mmol), sau đó được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn tạo thành được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-7% trong DCM) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (1,7mg, hiệu suất 10%). MS (apci) m/z = 590,3 (M+H).

Ví dụ 563

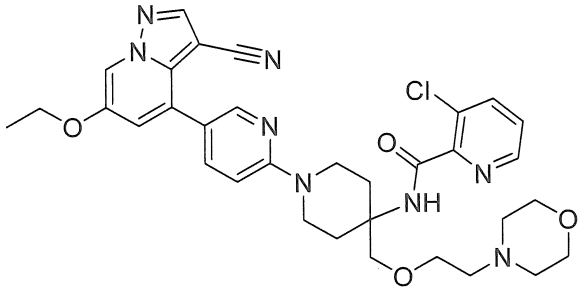


6-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((2-morpholinoetoxy)metyl)piperidin-4-yl)picolinamit

Huyền phù chứa 4-(6-(4-amino-4-((2-morpholinoetoxy)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril) (**Ví dụ 561**; 25mg, 0,049mmol) trong DMF (1ml) được xử lý lần lượt bằng DIEA (35µl, 0,20mmol), axit 6-clopicolinic (16mg, 0,099mmol) và HATU (38mg, 0,099mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc

(20ml), và được rửa lần lượt bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, và nước. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Các chất chiết hữu cơ được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-7% trong DCM) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (21mg, hiệu suất 66%). MS (apci) m/z = 645,2 (M+H).

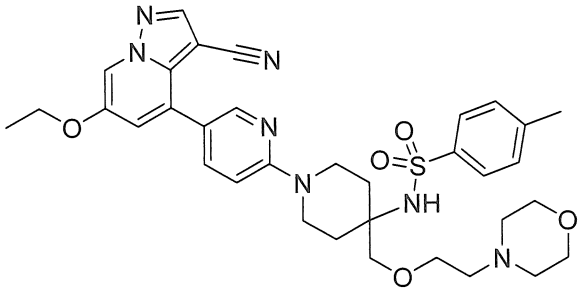
Ví dụ 564



3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((2-morpholinoetoxy)metyl)piperidin-4-yl)picolinamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (12mg, hiệu suất 52%) được điều chế và xử lý bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất 6-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((2-morpholinoetoxy)metyl)piperidin-4-yl)picolinamit (**Ví dụ 563**), thay thế axit 6-clopicolinic bằng axit 3-clopicolinic. MS (apci) m/z = 645,2 (M+H).

Ví dụ 565

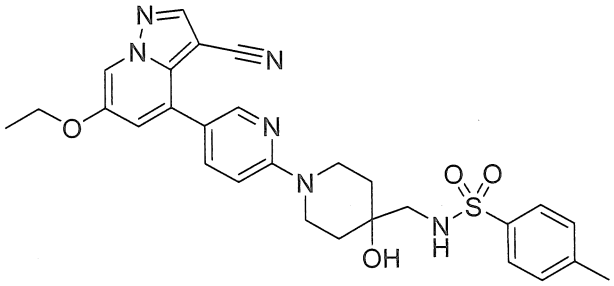


N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((2-morpholinoetoxy)metyl)piperidin-4-yl)-4-metylbenzensulfonamit

Trong môi trường trơ ($N_{2(khí)}$), huyền phù chứa 6-etoxy-4-(6-(1-tosyl-1,6-diazaspiro[2,5]octan-6-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian R51**; 40mg, 0,076mmol), 2-morpholinoetan-1-ol (30mg, 0,23mmol) và 18-Crown-6 (40mg, 0, 15mmol) trong DMA (1,5ml) được làm lạnh đến nhiệt độ -10°C, sau đó được xử lý bằng dung dịch KOtBu 1M trong THF (150µl, 1,0mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ -10°C, sau đó được khuấy trong 1 giờ nữa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến 0°C. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng

$NH_4Cl_{(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, và pha loãng bằng nước (2ml). Huyền phù tạo thành được lọc. Các chất rắn được rửa bằng nước (20ml), sau đó được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (38mg, hiệu suất 76%). MS (apci) m/z = 660,3 (M+H).

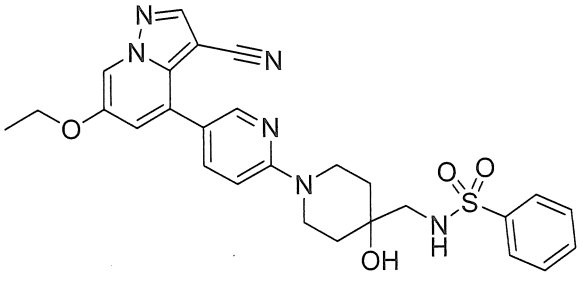
Ví dụ 566



N-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)metyl)-4-metylbenzensulfonamit

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-(1-tosyl-1,6-diazaspiro[2,5]octan-6-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian R51**; 26mg, 0,049mmol) trong dioxan (2ml) và $H_2SO_{4(dung\ dịch\ nước)}$ 2M (1ml, 2,00mmol) được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng $K_2CO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ 2M (5ml) và chiết bằng EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với MTBE, và lọc. Các chất rắn thu gom được được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-70% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (17mg, hiệu suất 63%). MS (apci) m/z = 547,2 (M+H).

Ví dụ 567

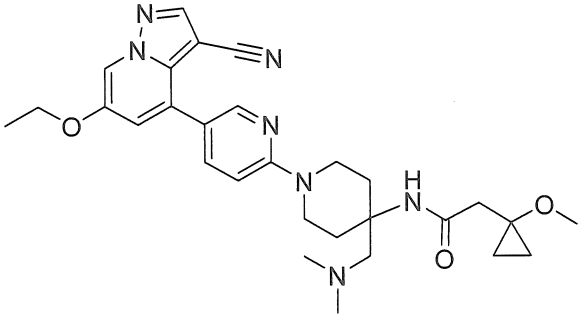


N-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-hydroxypiperidin-4-yl)metyl)benzensulfonamit

Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-(1-(phenylsulfonyl)-1,6-diazaspiro[2,5]octan-6-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian R52**; 10,5mg, 0,0204mmol) trong dioxan (2ml) và $H_2SO_{4(dung\ dịch\ nước)}$ 2M (0,5ml, 1,00mmol) được

khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng $Na_2CO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ 2M (5ml), và pha loãng bằng nước. Huyền phù tạo thành được chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (1,8mg, hiệu suất 17%). MS (apci) m/z = 533,2 (M+H).

Ví dụ 568



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)-2-(1-metoxyxyclopropyl)axetamit

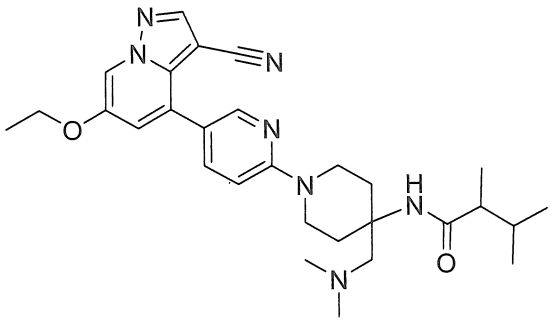
Bước 1. Điều chế hợp chất etyl 2-xyclopropylidenaxetat. Dung dịch chứa ((1-etoxyxyclopropyl)oxy)trimetylsilan (2,30ml, 11,5mmol) trong toluen (29ml) được xử lý bằng (carboetoxymetylen)triphenylphosphoran (4,20g, 12,0mmol) và axit benzoic (1,54g, 12,6mmol), sau đó được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0 - 50% trong hexan) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1,1g, 75%).

Bước 2. Điều chế axit 2-(1-metoxyxyclopropyl)axetic. Dung dịch chứa etyl 2-xyclopropylidenaxetat (0,50g, 3,96mmol) trong MeOH (10ml) được cho thêm trimetylphosphin (0,0205ml, 0,198mmol). Hỗn hợp phản ứng được bịt kín và gia nhiệt ở nhiệt độ 45°C trong 3 ngày. Sau khi loại bỏ phần lớn dung môi trong chân không, phần cặn được hòa tan trong MeOH và xử lý bằng NaOH (2N, dung dịch; 3,96ml) ở nhiệt độ trong phòng trong qua đêm. Trước tiên, hỗn hợp phản ứng được cô, sau đó được pha loãng bằng nước (5ml) và được rửa bằng EtOAc (2 lần). Sau khi tách pha, lớp nước được axit hóa đến độ pH ~2 và sau đó được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (0,2g, 39%).

Bước 3. Điều chế hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-

yl)pyridin-2-yl)-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)-2-(1-metoxyxyclopropyl)axetamit. Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P72,** 32,2mg, 0,0768mmol), axit 2-(1-metoxyxyclopropyl)axetic (10mg, 0,077mmol) và HATU (73,0mg, 0,192mmol) trong DCM (154µl) được xử lý bằng DIEA (134µl, 0,768mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng nước 5-95%:ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được kết hợp, pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và được chiết lần lượt bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (26mg, hiệu suất 64%). MS (apci) m/z = 532,3 (M+H).

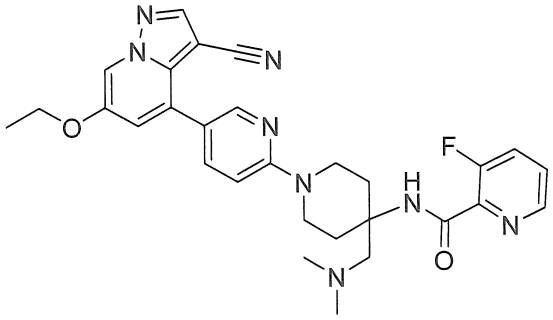
Ví dụ 569



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)-2,3-dimetylbutanamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (21mg, hiệu suất 43%) được điều chế và xử lý bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)-2-(1-metoxyxyclopropyl)axetamit (**Ví dụ 568**), thay thế axit 2-(1-metoxyxyclopropyl)axetic bằng axit 2,3-dimetylbutanoic. MS (apci) m/z = 518,3 (M+H).

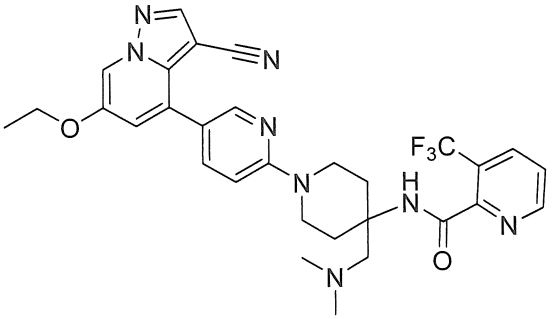
Ví dụ 570



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)-3-flopicolinamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P72,** 50mg, 0,119mmol) trong DMSO (795µl) được xử lý lần lượt bằng axit 3-flopicolinic (0,0252g, 0,179mmol), DIEA (93,4µl, 0,536mmol) và HATU (90,6mg, 0,238mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được phân bố giữa EtOAc và nước. Các chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng nước 5-95%:ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được hòa tan trong DCM, và được chiết lần lượt bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (40,1mg, hiệu suất 62%). MS (apci) m/z = 543,3 (M+H).

Ví dụ 571

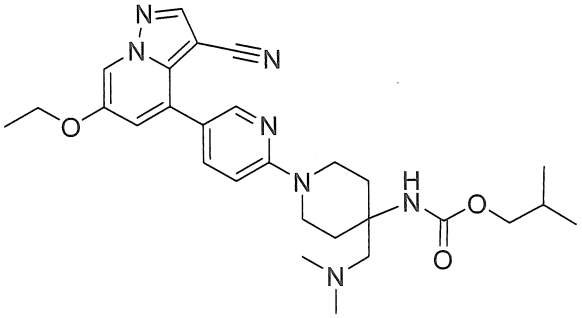


N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)-3-(triflometyl)picolinamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (24mg, hiệu suất 34%) được điều chế, xử lý và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-

((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)-3-flopicolinamit (**Ví dụ 570**), thay thế axit 3-flopicolinic bằng axit 3-(triflometyl)picolinic. MS (apci) m/z = 593,3 (M+H).

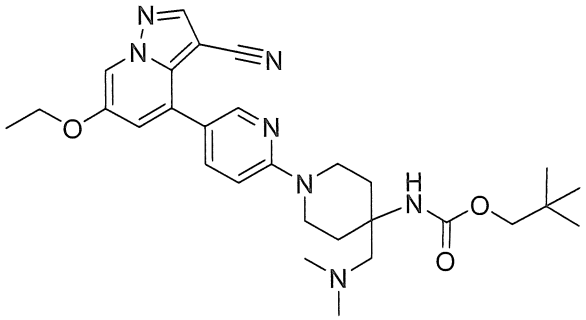
Ví dụ 572



isobutyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P72,** 30mg, 0,072mmol) và TEA (20µl, 0,14mmol) trong DCM (715µl) được xử lý bằng isobutyl cloroformat (9,4µl, 0,072mmol), và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 6 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng nước 5-95%:ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp, pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, sau đó được chiết lần lượt bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (30mg, hiệu suất 81%). MS (apci) m/z = 520,3 (M+H).

Ví dụ 573

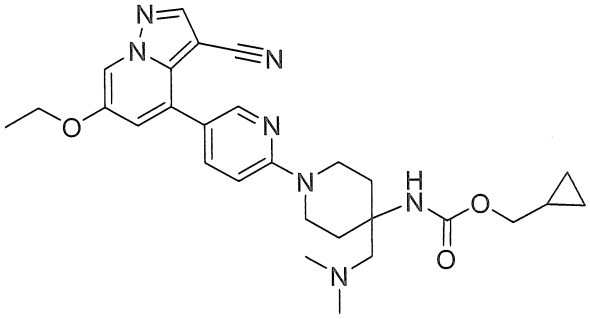


neopentyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này (18mg, hiệu suất 44%) được điều chế, xử lý và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất isobutyl (1-

(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 572**), thay thế isobutyl cloroformat bằng neopentyl cloroformat. MS (apci) m/z = 534,4 (M+H).

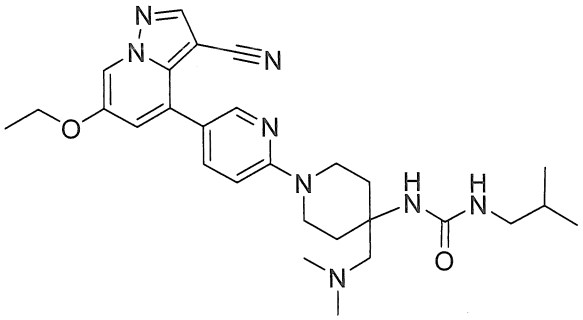
Ví dụ 574



xyclopropylmetyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này (21mg, hiệu suất 57%) được điều chế, xử lý và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất isobutyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 572**), thay thế isobutyl cloroformat (1 đương lượng) bằng xyclopropylmetyl cloroformat (1,2 đương lượng). MS (apci) m/z = 518,3 (M+H).

Ví dụ 575

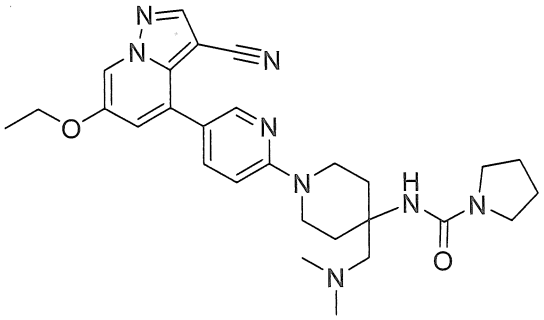


1-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)-3-isobutylure

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P72,** 30mg, 0,072mmol) và DIEA (125µl, 0,715mmol) trong DMA (1,4ml) được xử lý bằng 4-nitrophenyl cloroformat (17,3mg, 0,0858mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, trước khi cho thêm isobutylamin (35,5µl, 0,358mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi

trường, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng nước 5-95%:ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp, pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, sau đó được chiết lần lượt bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa (1 lần) và nước muối (2 lần). Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (35mg, hiệu suất 94%). MS (apci) m/z = 519,3 (M+H).

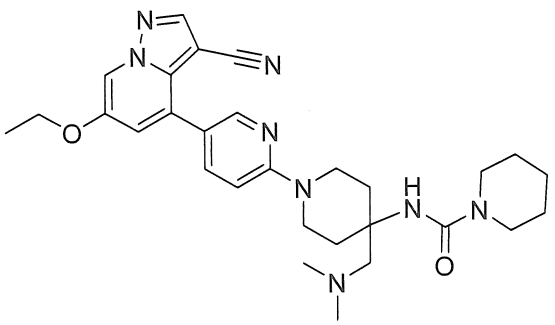
Ví dụ 576



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)pyrolidin-1-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (25mg, hiệu suất 68%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất 1-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)-3-isobutylure (**Ví dụ 575**), thay thế isobutylamin (5 đương lượng) bằng pyrolidin (1 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng nước. sau đó được chiết bằng EtOAc. Các chất chiết bằng EtOAc được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không, trước khi sử dụng các bước tinh chế/bazơ hóa tự do tương tự như các bước được sử dụng trong **Ví dụ 575**. MS (apci) m/z = 517,3 (M+H).

Ví dụ 577

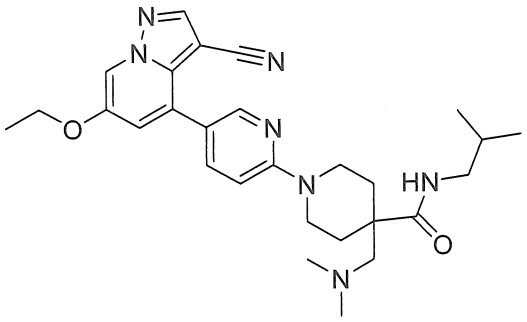


N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-

((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)piperidin-1-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (25mg, hiệu suất 68%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất 1-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)-3-isobutylure (**Ví dụ 575**), thay thế isobutylamin (5 đương lượng) bằng piperidin (1 đương lượng). Để xử lý, hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng nước, sau đó được chiết bằng EtOAc. Các chất chiết bằng EtOAc được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, sau đó được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không, trước khi sử dụng các bước tinh chế/bazơ hóa tự do tương tự như các bước được sử dụng trong **Ví dụ 575**. MS (apci) m/z = 531,3 (M+H).

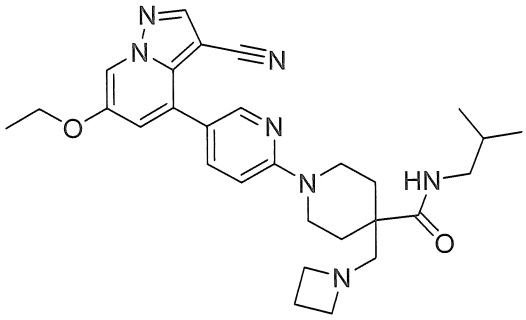
Ví dụ 578



1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((dimetylamino)metyl)-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit

Dung dịch chứa dimetylamin hydroclorua (41,7mg, 0,511mmol) trong DCM (1,0ml) được xử lý bằng trietylamin (69,3µl, 0,511mmol) và được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ môi trường trước khi bổ sung 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formyl-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit (**Hợp chất trung gian P76,** 48,5mg, 0,102mmol). Hỗn hợp tạo thành được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (108mg, 0,511mmol), được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và chiết bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (23,1mg, hiệu suất 45%). MS (apci) m/z = 504,3 (M+H).

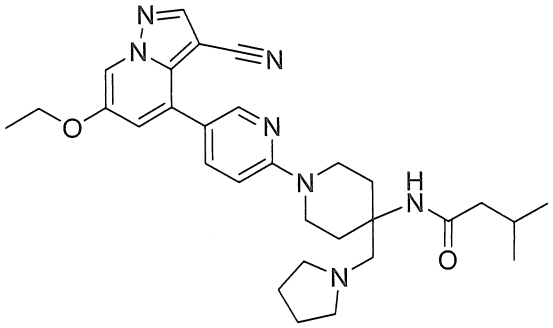
Ví dụ 579



4-(azetidin-1-ylmetyl)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit

Dung dịch chứa 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formyl-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit (**Hợp chất trung gian P76,** 58,6mg, 0,123mmol) trong DCM (1,2ml) được xử lý lần lượt bằng azetidin (41,6µl, 0,617mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (131mg, 0,617mmol), và được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng nước 5-95%:ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (42,8mg, hiệu suất 57%). MS (apci) m/z = 516,4 (M+H).

Ví dụ 580

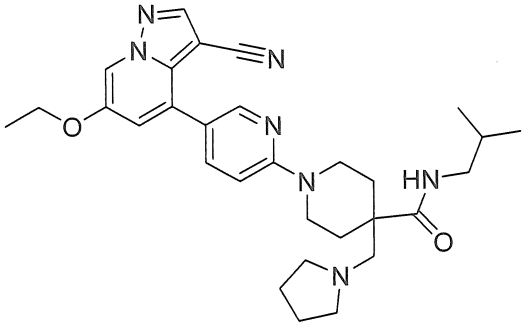


N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyrolidin-1-ylmetyl)piperidin-4-yl)-3-metylbutanamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-(pyrolidin-1-ylmetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P97**; 30mg, 0,065mmol) và TEA (19µl, 0, 13mmol) trong DCM (673µl) được xử lý bằng isovaleryl clorua (8,2µl, 0,067mmol), và sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng nước 5-95%:ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm

mong muốn được kết hợp, pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, sau đó được chiết lần lượt bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa (1 lần) và nước muối (2 lần). Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (23mg, hiệu suất 64%). MS (apci) m/z = 530,4 (M+H).

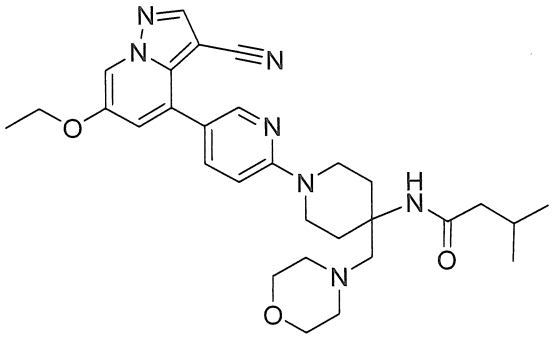
Ví dụ 581



1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutyl-4-(pyrolidin-1-ylmetyl)piperidin-4-carboxamit

Dung dịch chứa 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formyl-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit (**Hợp chất trung gian P76,** 54,6mg, 0,115mmol) trong DCM (1,2ml) được xử lý lần lượt bằng pyrolidin (48,0µl, 0,575mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (122mg, 0,575mmol), và được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng nước 5-95%:ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (44,4mg, hiệu suất 73%). MS (apci) m/z = 530,2 (M+H).

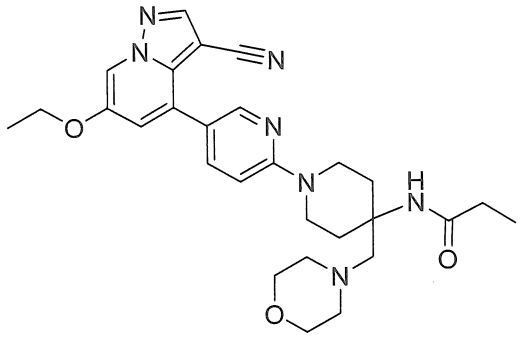
Ví dụ 582



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(morpholinometyl)piperidin-4-yl)-3-metylbutanamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-(morpholinometyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P73,** 30mg, 0,065mmol) và TEA (18µl, 0, 13mmol) trong DCM (650µl) được xử lý bằng isovaleryl clorua (7,9µl, 0,065mmol), và sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp được xử lý bằng isovaleryl clorua bổ sung (7,9µl, 0,065mmol), và được khuấy trong 3 giờ nữa. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và sau đó được chiết bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, nước (1 lần) và nước muối (2 lần). Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (35mg, hiệu suất 99%). MS (apci) m/z = 546,3 (M+H).

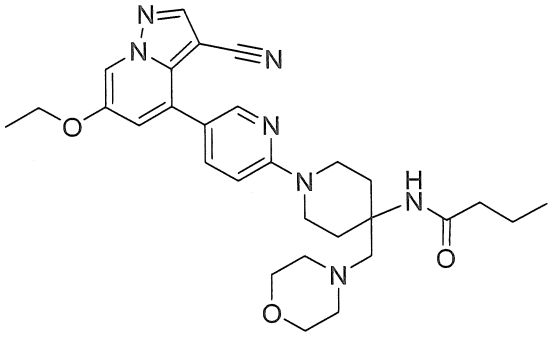
Ví dụ 583



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(morpholinometyl)piperidin-4-yl)propionamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-(morpholinometyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P73,** 40mg, 0,087mmol) và TEA (24µl, 0, 17mmol) trong DCM (867µl) được xử lý bằng propionyl clorua (8,0mg, 0,087mmol), và sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (nước 5-95%:ACN với TFA 0,1%). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp, pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và sau đó được chiết bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, nước (1 lần) và nước muối (2 lần). Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (31mg, hiệu suất 69%). MS (apci) m/z = 518,3 (M+H).

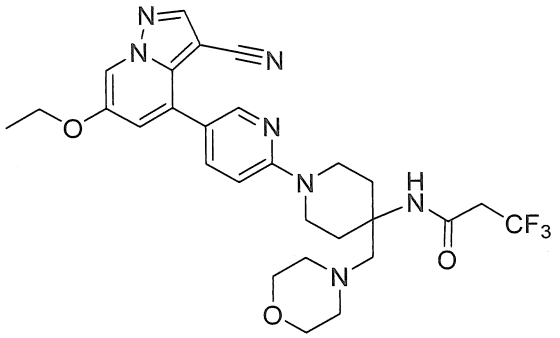
Ví dụ 584



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(morpholinometyl)piperidin-4-yl)butyramit

Hợp chất nêu ở đề mục này (29mg, hiệu suất 63%) được điều chế, xử lý và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(morpholinometyl)piperidin-4-yl)propionamit (**Ví dụ 583**), thay thế propionyl clorua bằng butyryl clorua. MS (apci) m/z = 532,4 (M+H).

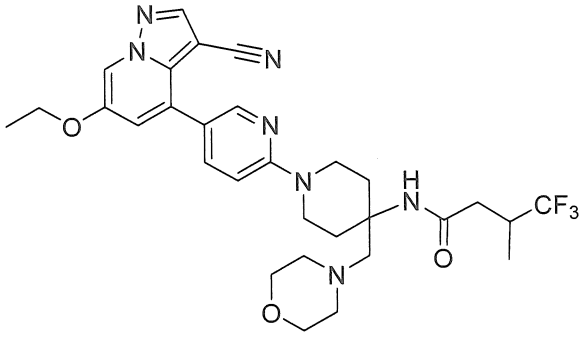
Ví dụ 585



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(morpholinometyl)piperidin-4-yl)-3,3,3-triflopropanamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (29mg, hiệu suất 47%) được điều chế, xử lý và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(morpholinometyl)piperidin-4-yl)propionamit (**Ví dụ 583**), thay thế propionyl clorua bằng 3,3,3-triflopropionyl clorua. MS (apci) m/z = 572,3 (M+H).

Ví dụ 586

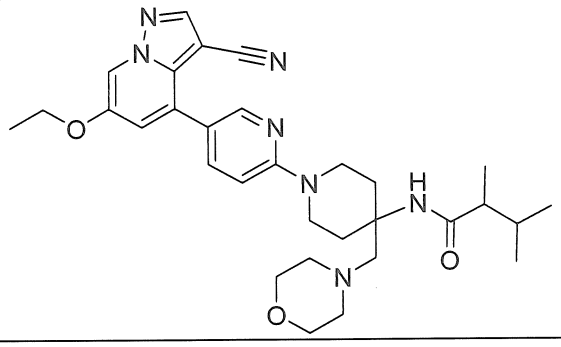
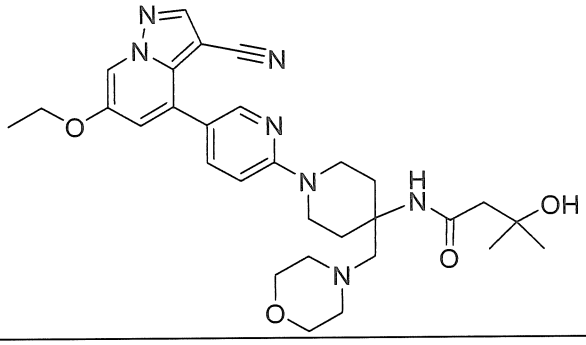
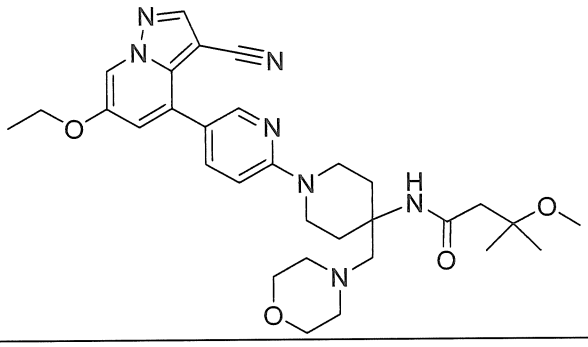
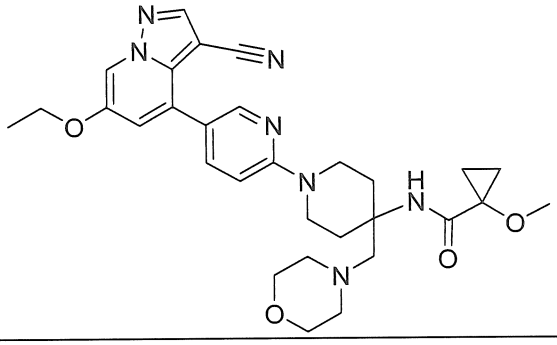


N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(morpholinometyl)piperidin-4-yl)-4,4,4-triflo-3-metylbutanamit

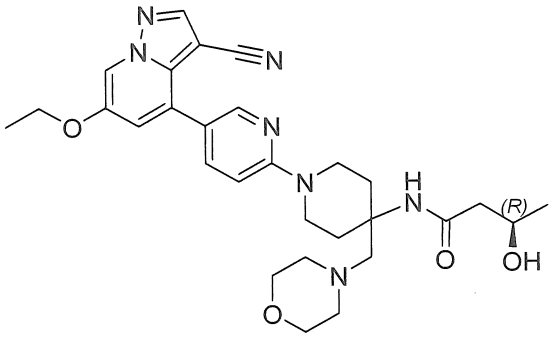
Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-(morpholinometyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P73,** 30mg, 0,065mmol), axit 3-triflometylbutyric (10mg, 0,065mmol) và HATU (62mg, 0,16mmol) trong DCM (130µl) được xử lý bằng DIEA (114µl, 0,65mmol), sau đó được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng nước 5-95%:ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được kết hợp, pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và được chiết lần lượt bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (31mg, hiệu suất 80%). MS (apci) m/z = 600,3 (M+H).

Các hợp chất trong Bảng **OOO** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả trong quá trình tổng hợp hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(morpholinometyl)piperidin-4-yl)-4,4,4-triflo-3-metylbutanamit (**Ví dụ 586**), thay thế axit 3-triflometylbutyric bằng axit carboxylic thích hợp Khi có ghi chú (*) axit carboxylic được điều chế trong phần chất phản ứng, nếu không thì các chất phản ứng có trên thị trường được sử dụng. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp. Khi các điều kiện sắc ký tạo ra sự tách muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này, quá trình sắc ký được thực hiện sau khi xử lý cơ bản như trong **Ví dụ 586**.

Bảng OOO

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
587		N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(morpholinometyl)piperidin-4-yl)-2,3-dimetylbutanamit	560,3 (M+H)
588		N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(morpholinometyl)piperidin-4-yl)-3-hydroxy-3-metylbutanamit	562,3 (M+H)
589		N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(morpholinometyl)piperidin-4-yl)-3-metoxy-3-metylbutanamit	576,4 (M+H)
590		N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(morpholinometyl)piperidin-4-yl)-1-metoxyxyclopropan-1-carboxamit	560,3 (M+H)

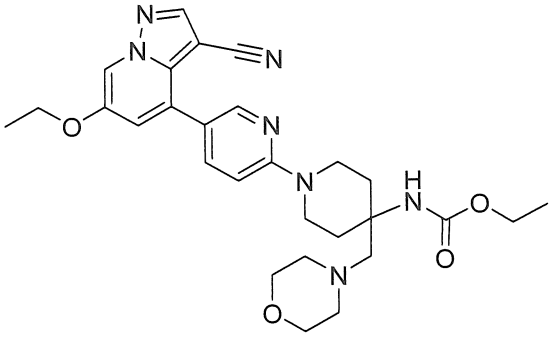
Ví dụ 591



(R)-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(morpholinometyl)piperidin-4-yl)-3-hydroxybutanamit

Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-(morpholinometyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P73,** 30mg, 0,065mmol), axit (R)-3-hydroxybutyric (6,8mg, 0,065mmol) và HATU (25mg, 0,065mmol) trong DCM (650µl) được xử lý bằng DIEA (11µl, 0,065mmol), sau đó được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng nước 5-95%:ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được kết hợp, pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và được chiết lần lượt bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (17mg, hiệu suất 48%). MS (apci) m/z = 548,3 (M+H).

Ví dụ 592

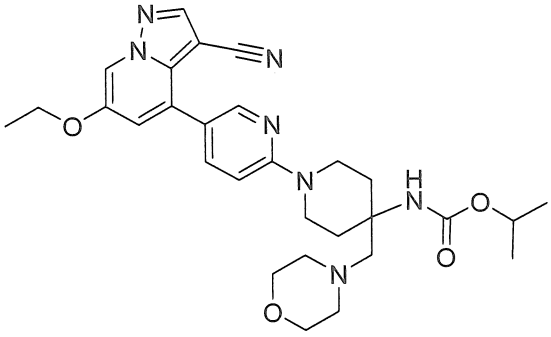


Etyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(morpholinometyl)piperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-(morpholinometyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P73,** 25mg, 0,054mmol) và DIEA (18,9µl, 0,108mmol) trong DCM (500µl) được xử lý bằng etyl carbonocloridat (7,05mg, 0,0650mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường,

và sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 40-100%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (20,5mg, hiệu suất 70%). MS (apci) m/z = 534,2 (M+H).

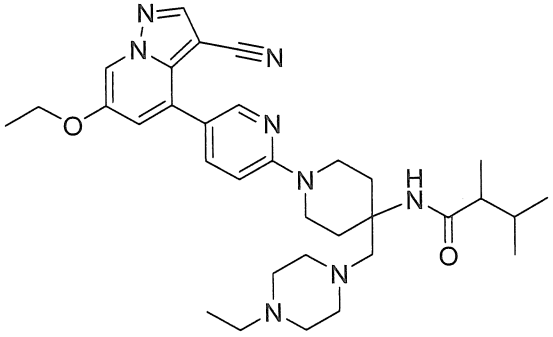
Ví dụ 593



Isopropyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(morpholinometyl)piperidin-4-yl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này (22mg, hiệu suất 64%) được điều chế, xử lý và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất etyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(morpholinometyl)piperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 592**), thay thế etyl carbonocloridat bằng isopropyl carbonocloridat. MS (apci) m/z = 548,2 (M+H).

Ví dụ 594

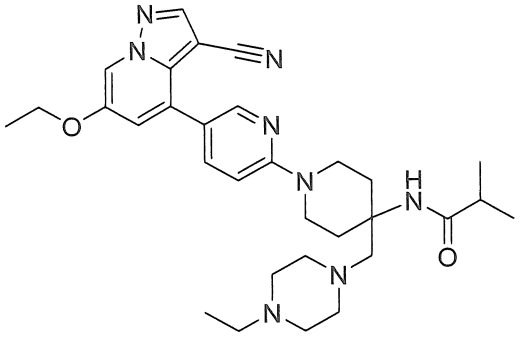


N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)-2,3-dimetylbutanamit

Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P74,** 40mg, 0,082mmol), axit 2,3-dimetylbutanoic (9,5mg, 0,082mmol) và HATU (78mg, 0,20mmol) trong DCM (164µl) được xử lý bằng DIEA (143µl, 0,820mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95%:nước với TFA 0,1%). Các

phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp, pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, sau đó được chiết lần lượt bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, nước và nước muối. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (18mg, hiệu suất 37%). MS (apci) m/z = 587,4 (M+H).

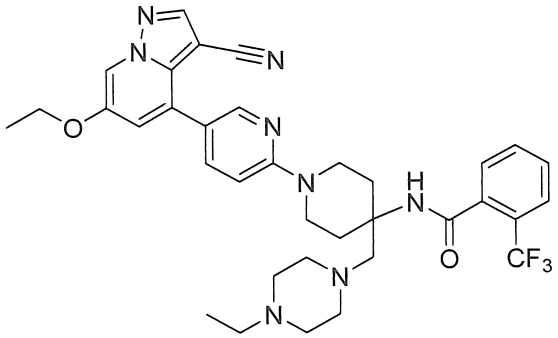
Ví dụ 595



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)isobutyramit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P98**; 9,5mg, 0,0169mmol), axit isobutyric (1,86mg, 0,0211mmol) và DIEA (14,8µl, 0,0846mmol) trong DMF (169µl) được xử lý bằng HATU (8,04mg, 0,0211mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng 0-10%[MeOH với NH_4OH 1%] trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien). Phần cặn tinh chế được được nghiền với MTBE, sau đó được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (9mg, hiệu suất 95%). MS (apci) m/z = 559,3 (M+H).

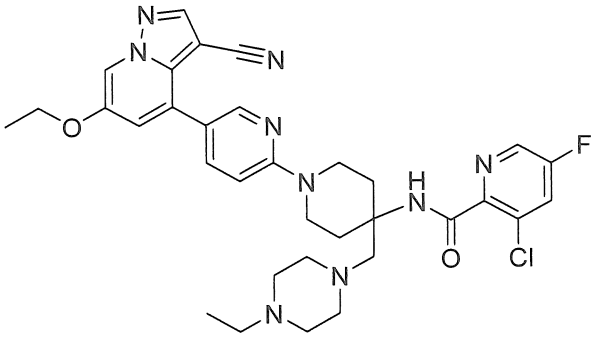
Ví dụ 596



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)-2-(triflometyl)benzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này có thể được điều chế theo cách tương tự như được mô tả đối với hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)isobutyramit (**Ví dụ 595**), thay thế axit isobutyric bằng axit 2-(triflometyl)benzoic.

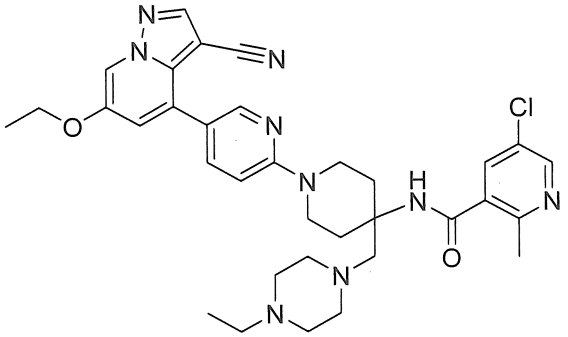
Ví dụ 597



3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)-5-flopicolinamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P74,** 23,5mg, 0,0481mmol) trong DMSO (481µl) được xử lý bằng DIEA (42,0µl, 0,240mmol), axit 3-clo-5-flopicolinic (16,9mg, 0,0962mmol) và HATU (36,6mg, 0,0962mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng 0-10%[MeOH với NH_4OH 1%] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (20,6mg, hiệu suất 66%). MS (apci) m/z = 646,3 (M+H).

Ví dụ 598

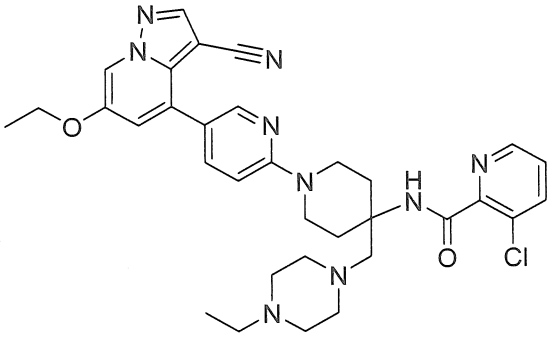


5-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)-2-metylnicotinamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (17,2mg, hiệu suất 56%) được điều chế, xử lý và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất 3-clo-

N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)-5-flopicolinamit (**Ví dụ 597**), thay thế axit 3-clo-5-flopicolinic (2 đương lượng) bằng axit 5-clo-2-metyl-3-pyridincarboxylic (1 đương lượng). MS (apci) m/z = 642,4 (M+H).

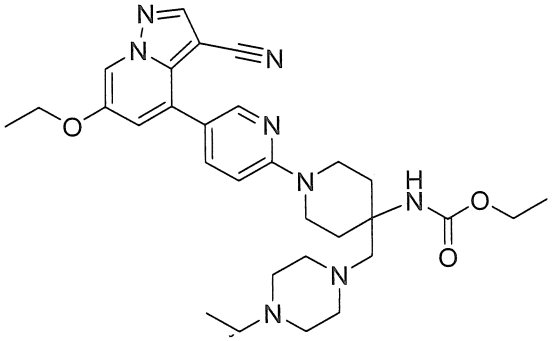
Ví dụ 599



3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)picolinamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P98**; 31,9mg, 0,0568mmol) trong DMF (169µl) được xử lý bằng DIEA (9,2µl, 0,0568mmol), axit 3-clopicolinic (26,9mg, 0,170mmol) và HATU (43,2mg, 0,114mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng 10-25%[MeOH với NH_4OH 1%] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (23,4mg, hiệu suất 66%). MS (apci) m/z = 628,3 (M+H).

Ví dụ 600

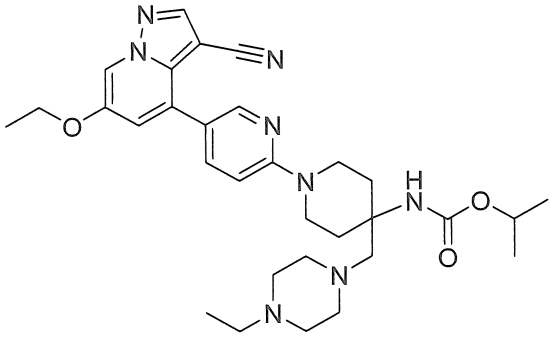


etyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này (13,7mg, hiệu suất 51%) được điều chế, xử lý và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất metyl

(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 392**), với các ngoại trừ sau đây, metyl cloroformat được thay thế bằng etyl cloroformat, và phản ứng được khuấy chỉ trong 1 giờ trước khi lọc. MS (apci) m/z = 561,3 (M+H).

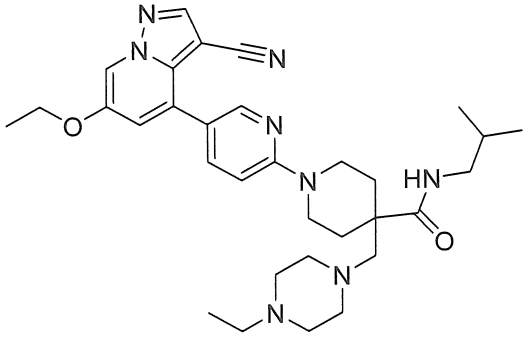
Ví dụ 601



Isopropyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này (8,5mg, hiệu suất 30%) được điều chế, xử lý và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất metyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 392**), với các ngoại trừ sau đây, metyl cloroformat được thay thế bằng isopropyl cloroformat, và phản ứng được khuấy qua đêm trước khi lọc. MS (apci) m/z = 574,4 (M+H).

Ví dụ 602

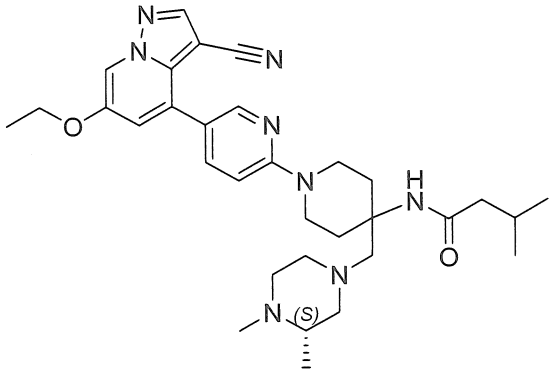


1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit

Dung dịch chứa 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formyl-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit (**Hợp chất trung gian P76,** 51,8mg, 0,109mmol) trong DCM (1,0ml) được xử lý lần lượt bằng 1-etylpiperazin (69,3µl, 0,546mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (116mg, 0,546mmol), và được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt

độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng nước 5-95%:ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (32,3mg, hiệu suất 52%). MS (apci) m/z = 573,4 (M+H).

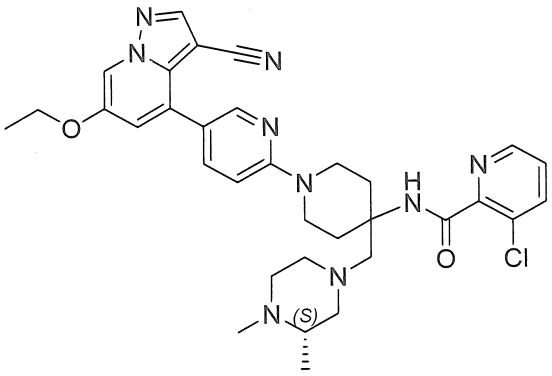
Ví dụ 603



(S)-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((3,4-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)-3-metylbutanamit

Dung dịch chứa N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formylpiperidin-4-yl)-3-metylbutanamit (**Hợp chất trung gian P102**; 500mg, 1,189mmol) trong DCM (5ml) được xử lý bằng (S)-1,2-dimetylpiperazin (**Hợp chất trung gian R28**; 42,6mg, 0,373mmol), và được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (63,2mg, 0,298mmol), và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và chiết bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng 0-20% [MeOH với NH_4OH 1%] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (5,4mg, hiệu suất 12%). MS (apci) m/z = 573,3 (M+H).

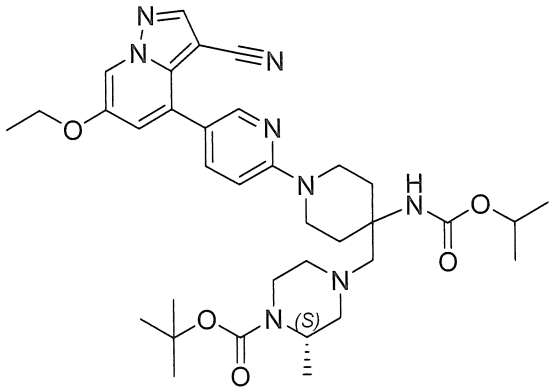
Ví dụ 604



(S)-3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((3,4-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)picolinamit

Dung dịch chứa (S)-4-(6-(4-amino-4-((3,4-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P155**; 37,0mg, 0,0757mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng DIEA (132µl, 0,757mmol), axit 3-clopicolinic (35,8mg, 0,227mmol) và HATU (57,6mg, 0,151mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng 0-20% [MeOH với NH_4OH 1%] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được cô, và phần cặn tạo thành được hòa tan bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và chiết vào EtOAc. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (14,6mg, hiệu suất 29%). MS (apci) m/z = 628,2 (M+H).

Ví dụ 605

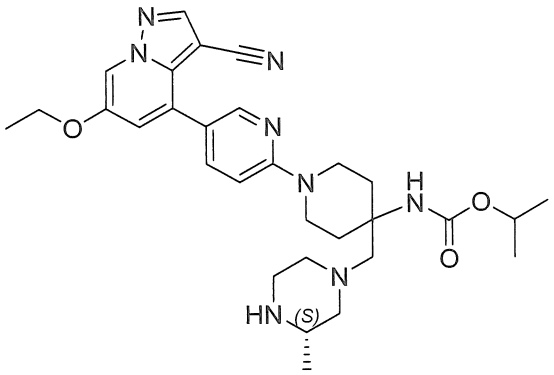


tert-butyl (S)-4-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((isopropoxycarbonyl)amino)piperidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat

Dung dịch chứa isopropyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formylpiperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P105**; 47,8mg, 0,100mmol) trong DCE (3ml) được xử lý bằng tert-butyl (S)-2-metylpiperazin-1-

carboxylat (100mg, 0,502mmol), và được khuấy trong 45 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (128mg, 0,602mmol), và khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và chiết bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (trước tiên, sử dụng MeOH 0-25% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien, sau đó sử dụng 0-40% [MeOH với NH_4OH 1%] trong EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (44,5mg, hiệu suất 63%). MS (apci) m/z = 661,3 (M+H).

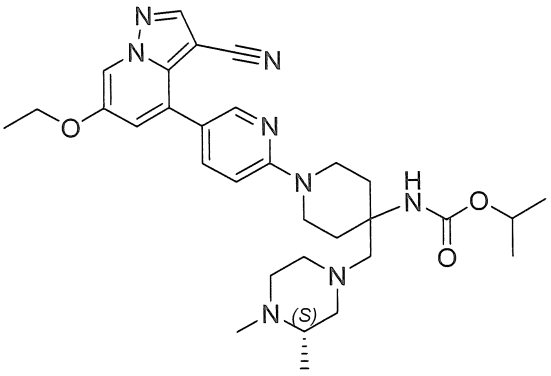
Ví dụ 606



isopropyl (S)-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((3-metylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((isopropoxycarbonyl)amino)piperidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (**Ví dụ 605**; 23,1mg, 0,0350mmol) trong dioxan (500µl) được xử lý bằng $HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ 12M (5,74µl, 0,0699mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được hòa tan trong DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, sau đó được chiết bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (21,5mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 561,3 (M+H).

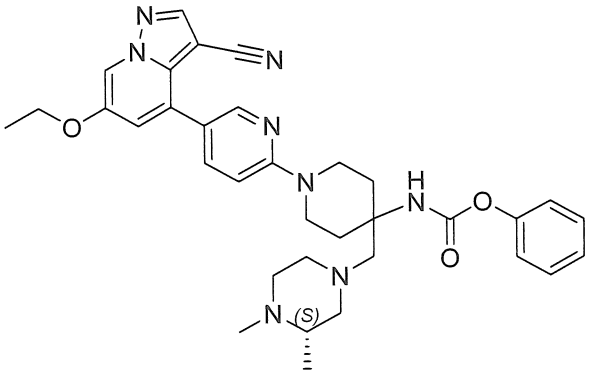
Ví dụ 607



isopropyl (S)-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((3,4-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa isopropyl (S)-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((3-metylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 606**; 12,5mg, 0,02229mmol) trong DCE (1,0ml) được xử lý bằng formaldehyt (37% khối lượng trong nước với chất ổn định là MeOH 5-15%; 9,046mg, 0,1115mmol), và được khuấy trong 45 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (28,35mg, 0,1338mmol), được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tạo huyền phù trong DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và sau đó được lọc. Phần nước lọc được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (8,7mg, hiệu suất 64%). MS (apci) m/z = 575,3 (M+H).

Ví dụ 608

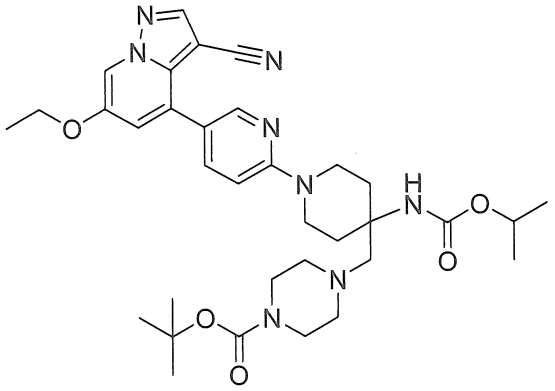


Phenyl (S)-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((3,4-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa (S)-4-(6-(4-amino-4-((3,4-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P155**; 33,1mg, 0,0677mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng DIEA (47,3µl, 0,271mmol) và phenyl carbonocloridat (12,8µl, 0,102mmol). Hỗn hợp tạo thành được

khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, sau đó được pha loãng bằng DCM. Dung dịch DCM được chiết bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng 0-20% [MeOH với NH_4OH 1%] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (1,4mg, hiệu suất 3%). MS (apci) m/z = 609,3 (M+H).

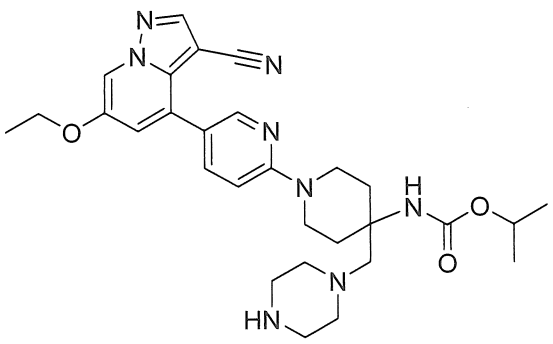
Ví dụ 609



Tert-butyl 4-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((isopropoxycarbonyl)amino)piperidin-4-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat

Dung dịch chứa isopropyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formylpiperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P105**; 38,9mg, 0,0816mmol) trong DCE (1,5ml) được xử lý bằng tert-butyl piperazin-1-carboxylat (76,0mg, 0,408mmol), và được khuấy trong 45 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (104mg, 0,490mmol), và khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và chiết bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (19,7mg, hiệu suất 37%). MS (apci) m/z = 647,3 (M+H).

Ví dụ 610

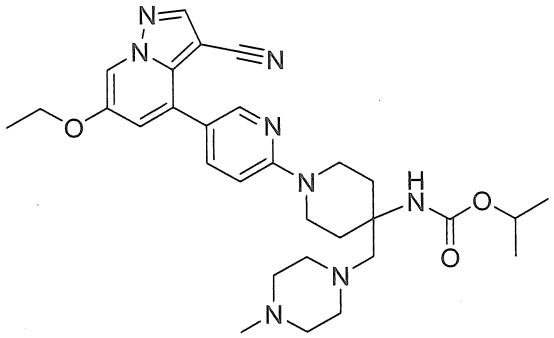


isopropyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-

(piperazin-1-ylmetyl)piperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa tert-butyl 4-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((isopropoxycarbonyl)amino)piperidin-4-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat (**Ví dụ 609**; 14,5mg, 0,0224mmol) trong dioxan (500µl) được xử lý bằng $HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ 12M (3,68µl, 0,0448mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được hòa tan trong DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, sau đó được chiết bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (8,5mg, hiệu suất 69%). MS (apci) m/z = 547,25 (M+H).

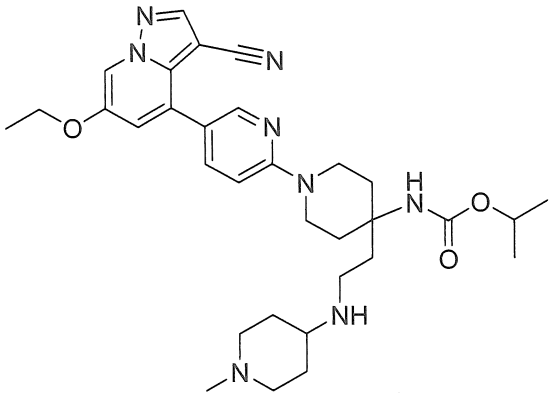
Ví dụ 611



Isopropyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa isopropyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(piperazin-1-ylmetyl)piperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 610**; 5,7mg, 0,010mmol) trong DCE (1,0ml) được xử lý bằng formaldehyt (37% khối lượng trong nước với chất ổn định là MeOH 5-15%; 4,231mg, 0,05213mmol), và được khuấy trong 45 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (13,26mg, 0,06256mmol), khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được hòa tan trong DCM, sau đó được chiết lần lượt bằng nước và $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Sau khi chiết ngược các chất chiết trong nước bằng DCM, các chất chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, và được lọc. Phần nước lọc được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng 0-30% [MeOH với NH_4OH 1%] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (2,1mg, hiệu suất 36%). MS (apci) m/z = 561,3 (M+H).

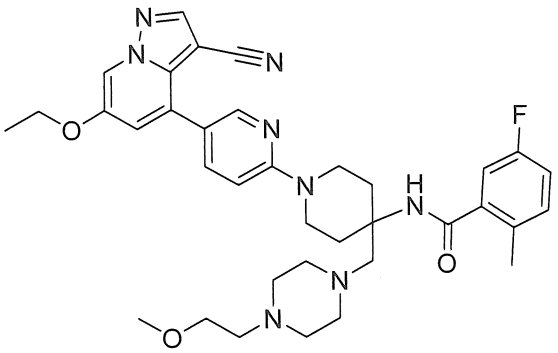
Ví dụ 612



isopropyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(2-((1-metylpiperidin-4-yl)amino)etyl)piperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa isopropyl (1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formylpiperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P105**; 35,5mg, 0,0745mmol) trong DCE (1,0ml) được xử lý bằng 1-metylpiperidin-4-amin (42,5mg, 0,372mmol), và được khuấy trong 45 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (94,7mg, 0,447mmol), và khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và được chiết lần lượt bằng nước và $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa. Sau khi chiết ngược các chất chiết trong nước bằng DCM, các chất chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, và được lọc. Phần nước lọc được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng 0-50%[MeOH với NH_4OH 1%] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (2,3mg, hiệu suất 5%). MS (apci) m/z = 575,3 (M+H).

Ví dụ 613

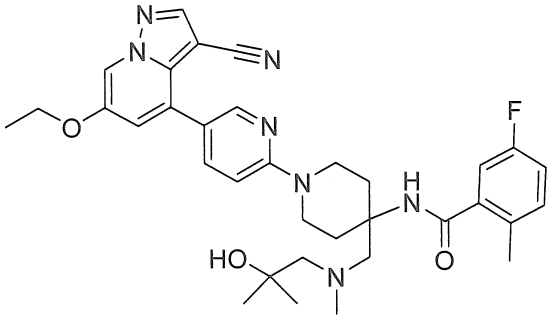


N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-(2-metoxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit

Dung dịch chứa N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit (**Hợp chất trung gian P70,** 33,6mg,

0,0638mmol) và 1-(2-metoxyetyl)piperazin (28,5µl, 0,191mmol) trong DCM (319µl) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (20,3mg, 0,0957mmol), và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng 0-10% [DCM:MeOH theo tỷ lệ 9:1 với NH_4OH 1%] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (30,3mg, hiệu suất 73%). MS (apci) m/z = 655,4 (M+H).

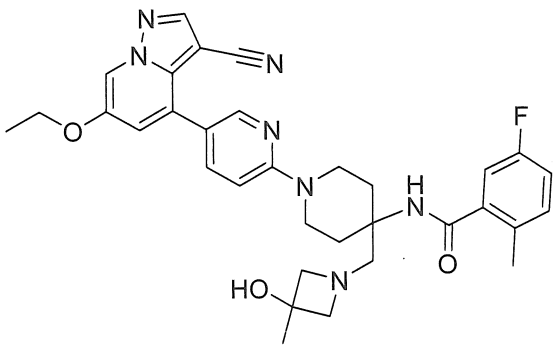
Ví dụ 614



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(((2-hydroxy-2-metylpropyl)(metyl)amino)metyl)piperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit

Dung dịch chứa N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(((2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)metyl)piperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit (**Ví dụ 381**; 30,6mg, 0,0510mmol) và formaldehyt (37% khối lượng trong nước với chất ổn định là MeOH 5-15%; 19,2µl, 0,255mmol) trong DCE (255µl) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (108mg, 0,510mmol), và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng 0-10% [DCM:MeOH theo tỷ lệ 9:1 với NH_4OH 1%] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (26,5mg, hiệu suất 85%). MS (apci) m/z = 614,4 (M+H).

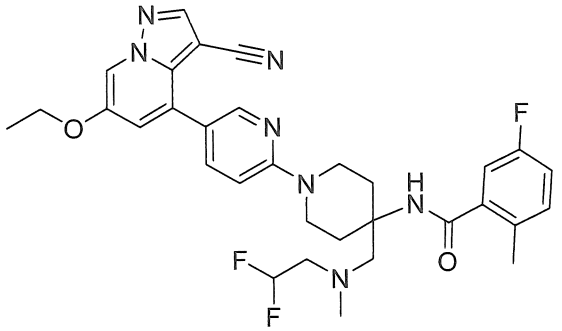
Ví dụ 615



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit

Dung dịch chứa N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit (**Hợp chất trung gian P70,** 44,3mg, 0,0841mmol), 3-hydroxy-3-metylazetidin hydroclorua (31,2mg, 0,252mmol) và DIEA (44,1µl, 0,252mmol) trong DCM (421µl) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (26,7mg, 0,126mmol), và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng 0-10% [DCM:MeOH theo tỷ lệ 9:1 với NH_4OH 1%] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (42,2mg, hiệu suất 84%). MS (apci) m/z = 598,3 (M+H).

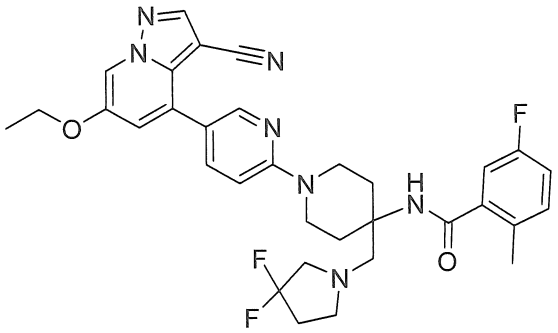
Ví dụ 616



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(((2,2-difloetyl)(metyl)amino)metyl)piperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (17,5mg, hiệu suất 35%) được điều chế, xử lý và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit (**Ví dụ 615**), thay thế 3-hydroxy-3-metylazetidin hydroclorua bằng 2,2-diflo-N-metyletanamin hydroclorua. MS (apci) m/z = 606,3 (M+H).

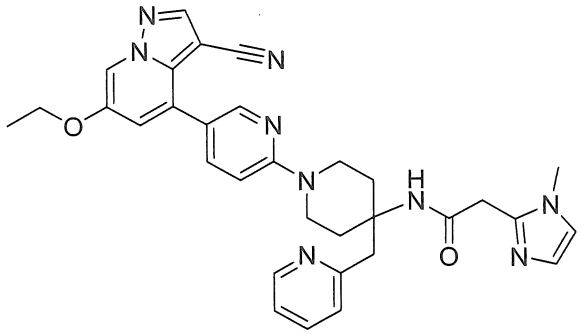
Ví dụ 617



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((3,3-diflopyrolidin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (45,4mg, hiệu suất 84%) được điều chế, xử lý và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)metyl)piperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit (**Ví dụ 615**), thay thế 3-hydroxy-3-metylazetidin hydroclorua bằng 3,3-diflopyrolidin hydroclorua. MS (apci) m/z = 618,3 (M+H).

Ví dụ 618



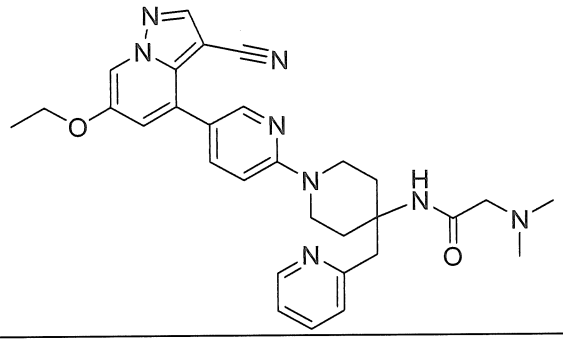
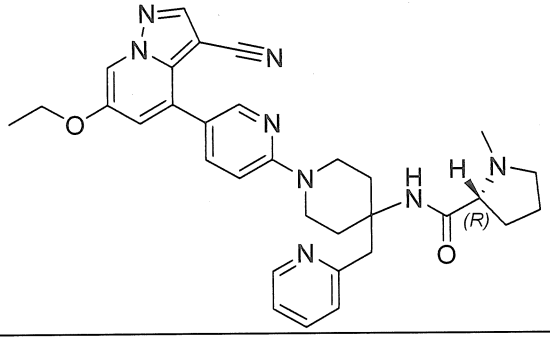
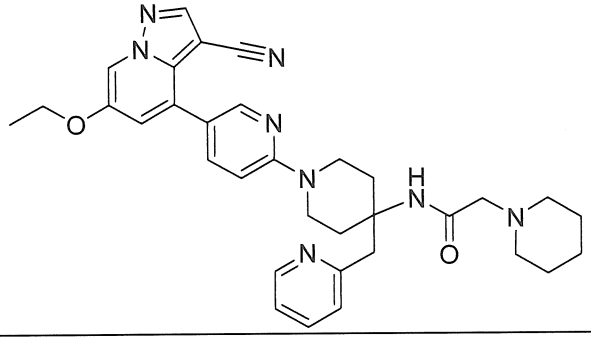
N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)-2-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)axetamit

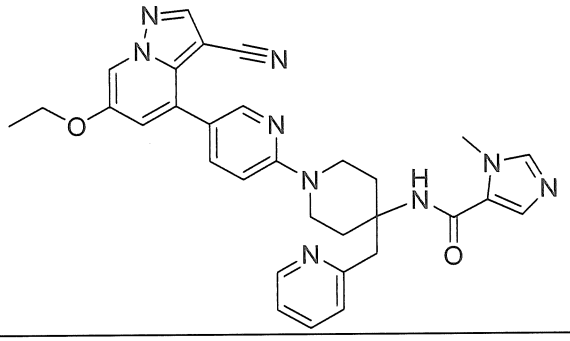
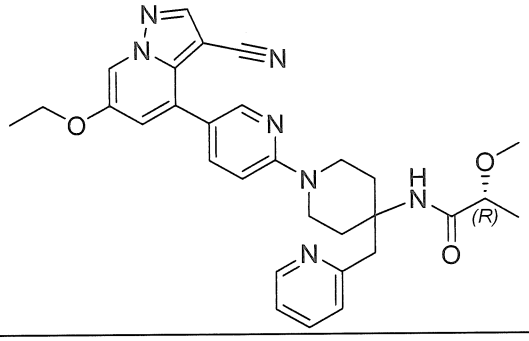
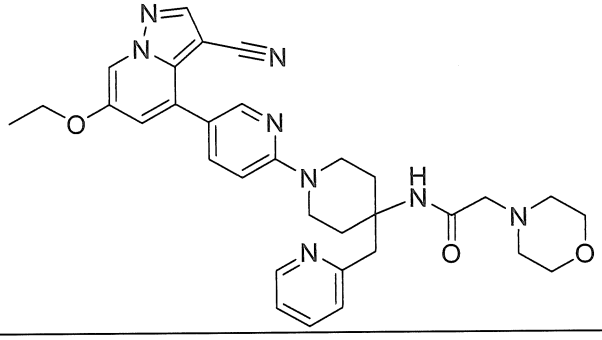
Dung dịch chứa 2-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-N-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)axetamit bis(2,2,2-trifloaxetat) (**Hợp chất trung gian R33**; 92,9mg, 0,172mmol), 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6,** 44mg, 0,156mmol) và $K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (108mg, 0,779mmol) trong DMSO (1039µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được lọc, và phần nước lọc được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được tạo huyền phù trong MeOH (5ml), được rửa giải bằng nhựa bazơ (tầng bình lưu Pl-HCO3) để thu

được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (34,9mg, hiệu suất 39%). MS (apci) m/z = 576,3 (M+H).

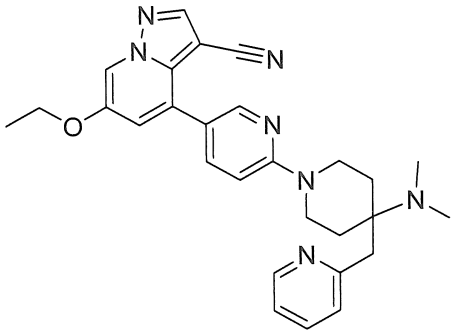
Các hợp chất trong Bảng **PPP** được điều chế, xử lý, tinh chế và bazơ hóa tự do bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả trong quá trình tổng hợp hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)-2-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)axetamit (**Ví dụ 618**), thay thế 2-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-N-(4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)axetamit bis(2,2,2-trifloaxetat) (**Hợp chất trung gian R33**) bằng amin thích hợp (1,0-1,5 đương lượng). Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp.

Bảng PPP

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
619		N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)-2-(dimetylamino)axetamit	539,3 (M+H)
620		(R)-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)-1-metylpyrolidin-2-carboxamit	565,3 (M+H)
621		N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)-2-(piperidin-1-yl)axetamit	579,4 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
622		N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)-1-metyl-1H-imidazol-5-carboxamit	562,3 (M+H)
623		(R)-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)-2-metoxypropanamit	540,2 (M+H)
624		N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)-2-morpholinoaxetamit	581,3 (M+H)

Ví dụ 625

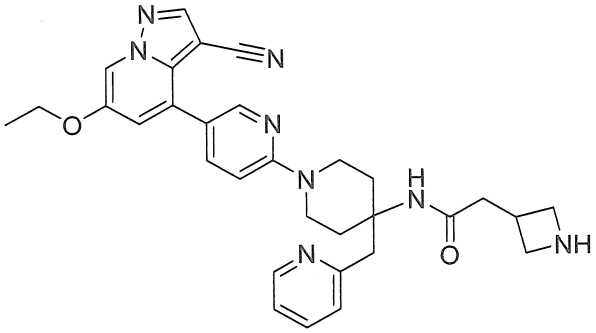


4-(6-(4-(dimetylamino)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa N,N-dimetyl-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-amin bis(2,2,2-trifloaxetat) (**Hợp chất trung gian R29**; 71mg, 0,16mmol), 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6,** 30mg, 0,11mmol) và

$K_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (73mg, 0,53mmol) trong DMSO (1063µl) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 100°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được lọc, và phần nước lọc được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được tạo huyền phù trong MeOH (5ml), được rửa giải bằng nhựa bazơ (tầng bình lưu PI-HCO3) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (15mg, hiệu suất 29%). MS (apci) m/z = 482,3 (M+H).

Ví dụ 626



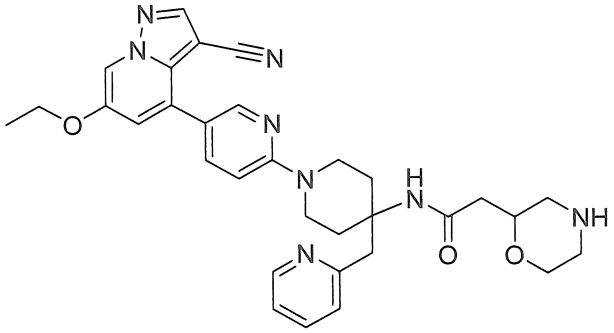
2-(azetidin-3-yl)-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)axetamit

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(2-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)amino)-2-oxoetyl)azetidin-1-carboxylat. Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P106**; 41mg, 0,09mmol) và axit 2-(1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)axetic (21mg, 0,1mmol) trong DCM (0,5ml) được xử lý lần lượt bằng DIEA (32µl, 0,18mmol) và HATU (41mg, 0,11mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM (3 x 20ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng 0-50% [MeOH 20% trong DCM] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (59mg, hiệu suất 100%). MS (apci) m/z = 651 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 2-(azetidin-3-yl)-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)axetamit. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(2-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-

(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)amino)-2-oxoetyl)azetidin-1-carboxylat (59mg, 0,091mmol) trong DCM (3,00ml) được xử lý bằng TFA (3,00ml, 39,2mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được pha loãng bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa (3ml) và chiết bằng DCM (3 x 5ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng 0-50%[MeOH 20%/DCM] trong DCM, sau đó là MeOH 0- 50% trong (MeOH 20%/DCM) làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (10mg, hiệu suất 20%). MS (apci) m/z = 551,2 (M+H).

Ví dụ 627



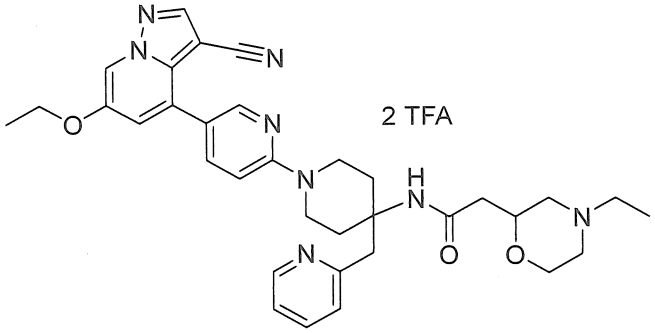
N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)-2-(morpholin-2-yl)axetamit

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 2-(2-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)amino)-2-oxoetyl)morpholin-4-carboxylat. Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P106**; 32mg, 0,07mmol) và axit 2-(4-(tert-butoxycarbonyl)morpholin-2-yl)axetic (19mg, 0,08mmol) trong DCM (0,35ml) được xử lý lần lượt bằng DIEA (25µl, 0,14mmol) và HATU (32mg, 0,085mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM (3 x 15ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng 0-50% [MeOH 20% trong DCM] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (48mg, hiệu suất 100%). MS (apci) m/z = 681 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)-2-(morpholin-2-yl)axetamit. Dung

dịch chứa tert-butyl 2-(2-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)amino)-2-oxoetyl)morpholin-4-carboxylat (Bước 1; 48mg, 0,071mmol) trong DCM (300µl) được xử lý bằng TFA (300µl, 3,92mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 80 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa, và chiết bằng DCM (3 x 10ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-50% trong [MeOH 20%/ DCM] làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (8mg, hiệu suất 20%). MS (apci) m/z = 581,25 (M+H).

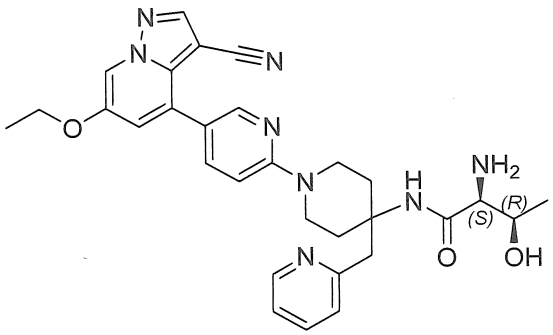
Ví dụ 628



N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)-2-(4-etylmorpholin-2-yl)axetamit bis(2,2,2-trifloaxetat)

Dung dịch chứa N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)-2-(morpholin-2-yl)axetamit (**Ví dụ 627**; 6mg, 0,01mmol) trong DCM (100µl) được xử lý lần lượt bằng axetaldehyt (2µl, 0,03mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (11mg, 0,052mmol), và được khuấy trong 2 ngày và 19 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng nước (10ml) và chiết bằng DCM (3 x 10ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95%:nước với TFA 0,1%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,831mg, hiệu suất 13%). MS (apci) m/z = 609,3 (M+H).

Ví dụ 629

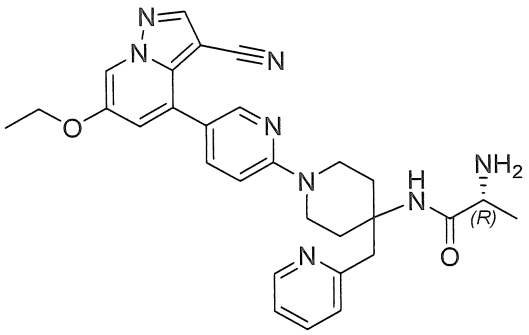


(2S,3R)-2-amino-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)-3-hydroxybutanamit

Bước 1: Điều chế hợp chất (9H-floren-9-yl)metyl ((2S,3R)-1-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)amino)-3-hydroxy-1-oxobutan-2-yl)carbamat. Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P106**; 7,8mg, 0,0172mmol) trong DCM (0,35ml) được xử lý lần lượt bằng HATU (7,85mg, 0,0206mmol), DIEA (3,00µl, 0,0172mmol) và (((9H-floren-9-yl)metoxy)carbonyl)-L-threonin (5,87mg, 0,0172mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dạng thô (0,0172mmol; hiệu suất định lượng theo giả định), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước 2. MS (apci) m/z = 777,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (2S,3R)-2-amino-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)-3-hydroxybutanamit. Dung dịch chứa (9H-floren-9-yl)metyl ((2S,3R)-1-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)amino)-3-hydroxy-1-oxobutan-2-yl)carbamat (0,0172mmol) trong morpholin DCM với tỷ lệ 1:1 theo thể tích (1ml) được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô và tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo (axetonitril 5-95%/nước với TFA 0,2%) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này sau khi bazơ hóa tự do bằng nhựa HCO_3 Stratosphere (5mg, hiệu suất 52%). MS (apci) m/z = 555,7 (M+H).

Ví dụ 630



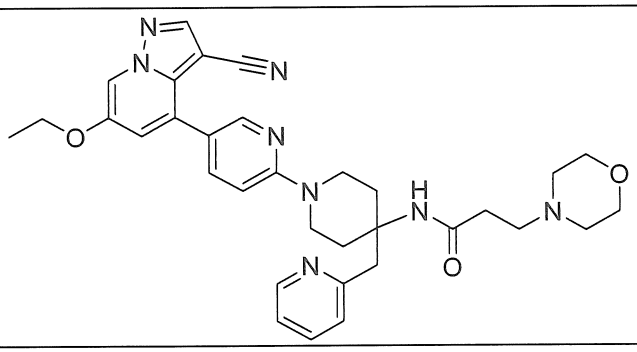
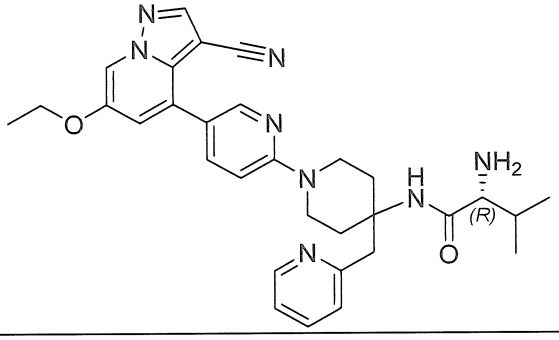
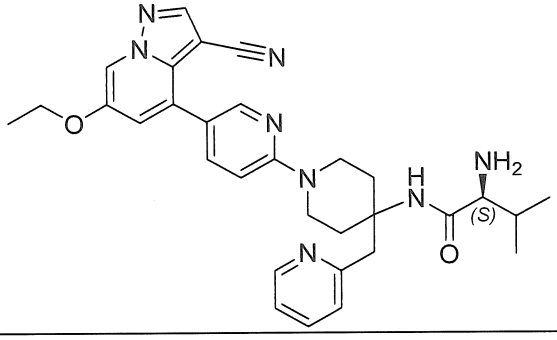
(R)-2-amino-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)propanamit

Dung dịch chứa (9H-floren-9-yl)metyl (R)-(1-oxo-1-((4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)amino)propan-2-yl)carbamat bis(2,2,2-trifloaxetat) (**Hợp chất trung gian R39**; 130mg, 0,182mmol) trong DMF (0,3ml) được xử lý bằng $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (270mg, 0,829mmol) và 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6,** 46,8mg, 0,166mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được tạo huyền phù trong MeOH (5ml), được rửa giải bằng nhựa bazơ (tầng bình lưu Pl-HCO3) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (30,2mg, hiệu suất 35%). MS (apci) m/z = 525,2 (M+H).

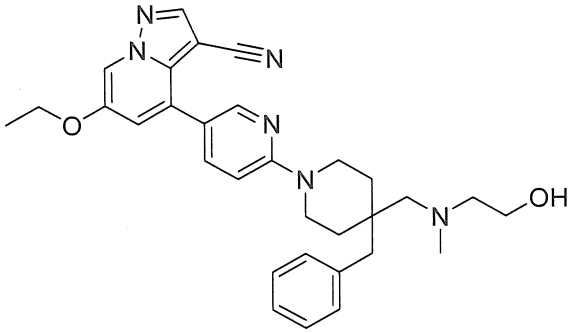
Các hợp chất trong Bảng **QQQ** được điều chế, xử lý, tinh chế và bazơ hóa tự do bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả trong quá trình tổng hợp hợp chất (R)-2-amino-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)propanamit (**Ví dụ 630**), thay thế (9H-floren-9-yl)metyl (R)-(1-oxo-1-((4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)amino)propan-2-yl)carbamat bis(2,2,2-trifloaxetat) (**Hợp chất trung gian R39**) bằng amin thích hợp (1,0-1,5 đương lượng). Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp.

Bảng QQQ

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
631		N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)-3-morpholinopropanamit	595,3 (M+H)
632		(R)-2-amino-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)-3-metylbutanamit	553,3 (M+H)
633		(S)-2-amino-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)-3-metylbutanamit	553,3 (M+H)

Ví dụ 634

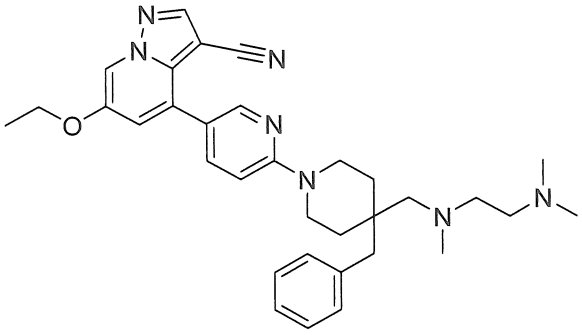


4-(6-(4-benzyl-4-(((2-hydroxyetyl)(metyl)amino)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(4-benzyl-4-formylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P77,** 10mg, 0,0215mmol) và 2-(metylamino)etan-1-ol (13,0mg, 0,173mmol) trong DCE (750µl) được

khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (105,9mg, 0,4997mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 4 ngày ở nhiệt độ môi trường, trước khi đưa 2-(metylamino)etan-1-ol (13,0mg, 0,173mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (105,9mg, 0,4997mmol) bổ sung vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường trước khi pha loãng bằng DCM, và chiết bằng nước (3 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, và được lọc. Phần nước lọc được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 0-100%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,8mg, hiệu suất 16%). MS (apci) m/z = 525,25 (M+H).

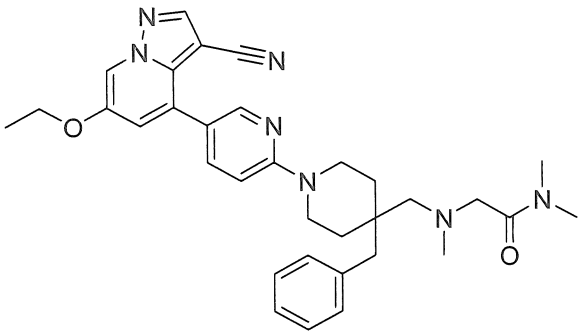
Ví dụ 635



4-(6-(4-benzyl-4-(((2-(dimetylamino)etyl)(metyl)amino)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 4-(6-(4-benzyl-4-formylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P77,** 10,5mg, 0,0226mmol) và N^1,N^1,N^2-trimetyletan-1,2-diamin (24,1mg, 0,236mmol) trong DCE (750µl) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (75mg, 0,354mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng nước, và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, và được lọc. Phần nước lọc được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-50%/MeOH làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,0mg, hiệu suất 48%). MS (apci) m/z = 552,3 (M+H).

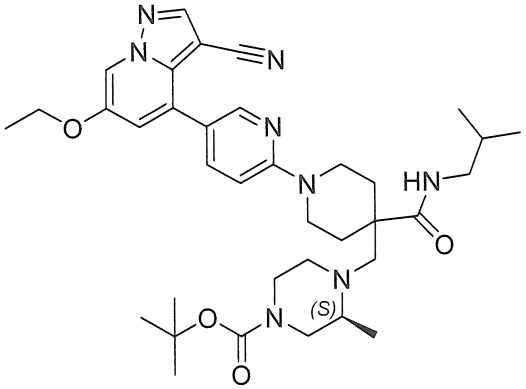
Ví dụ 636



2-(((4-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)metyl)(metyl)amino)-N,N-dimetylaxetamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-benzyl-4-formylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P77,** 11,4mg, 0,0245mmol) và N,N-dimetyl-2-(metylamino)axetamit (28,4mg, 0,245mmol) trong DCE (750µl) được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (104mg, 0,490mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng nước, và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, và được lọc. Phần nước lọc được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 0-100%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,3mg, hiệu suất 17%). MS (apci) m/z = 566,25 (M+H).

Ví dụ 637



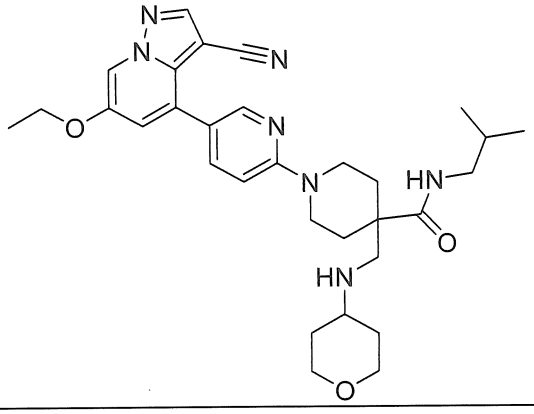
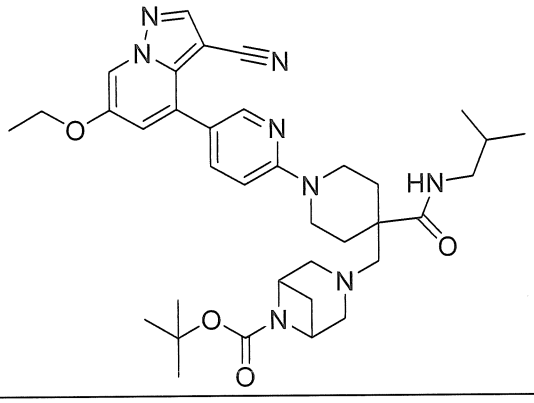
tert-butyl (S)-4-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(isobutylcarbamoyl)piperidin-4-yl)metyl)-3-metylpiperazin-1-carboxylat

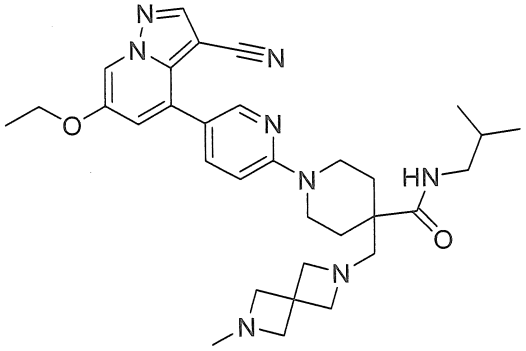
Dung dịch chứa 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formyl-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit (**Hợp chất trung gian P76,** 45,6mg, 0,0961mmol) và tert-butyl (S)-3-metylpiperazin-1-carboxylat (96,22mg, 0,4804mmol) trong DCE (1ml) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường trước khi cho thêm

$NaBH(AcO)_3$ (122,2mg, 0,5765mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 5 ngày ở nhiệt độ môi trường, sau đó được pha loãng bằng DCM, và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 20-80%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (37,9mg, hiệu suất 57%). MS (apci) m/z = 659,3 (M+H).

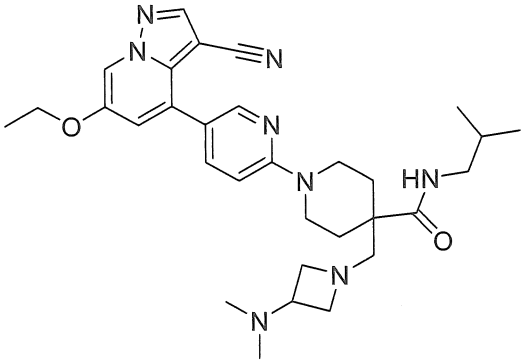
Các hợp chất trong Bảng **RRR** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả trong quá trình tổng hợp hợp chất tert-butyl (S)-4-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(isobutylcarbamoyl)piperidin-4-yl)metyl)-3-metylpiperazin-1-carboxylat (**Ví dụ 637**), thay thế 1 tert-butyl (S)-3-metylpiperazin-1-carboxylat bằng amin thích hợp và sử dụng 4-6 đương lượng $NaBH(AcO)_3$. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, sao cho các khoảng thời gian phản ứng, cả trước và sau khi cho thêm $NaBH(AcO)_3$, được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách khi xử lý trong nước tương tự bằng nước hoặc nước muối, sau đó tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp.

Bảng RRR

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
638		1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutyl-4-(((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)metyl)piperidin-4-carboxamit	560,3 (M+H)
639		tert-butyl 3-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(isobutylcarbamoyl)piperidin-4-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat	657,3 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
640		1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutyl-4-((6-metyl-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-yl)metyl)piperidin-4-carboxamit	571,3 (M+H)

Ví dụ 641



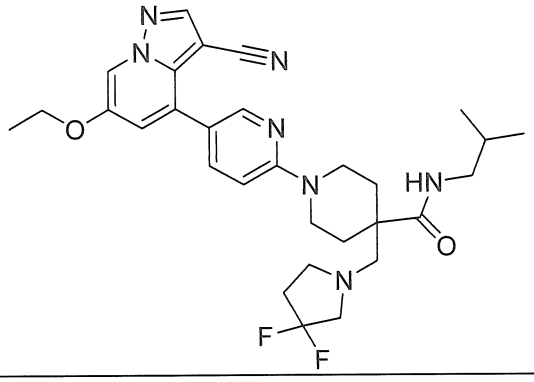
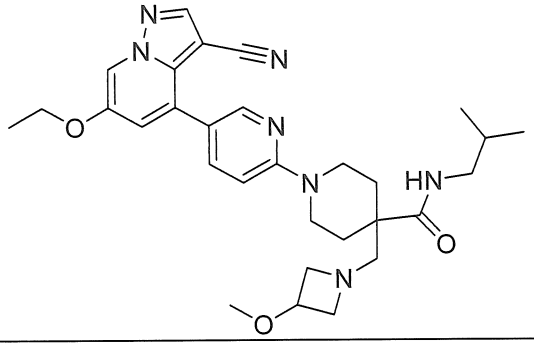
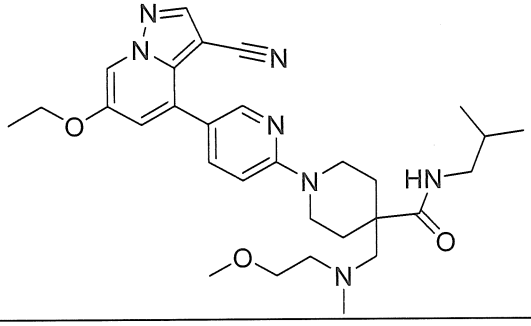
1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((3-(dimetylamino)azetidin-1-yl)metyl)-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit

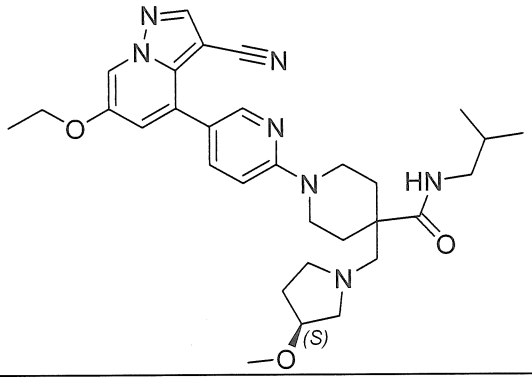
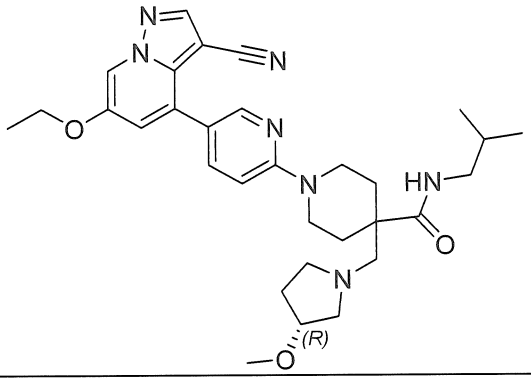
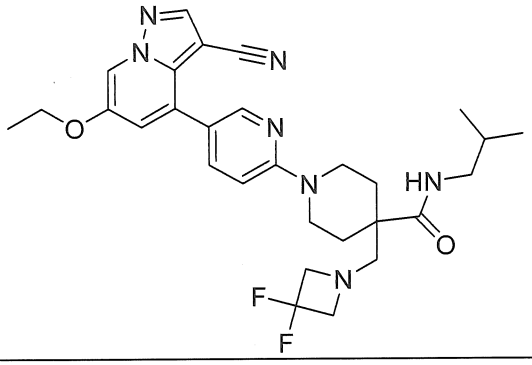
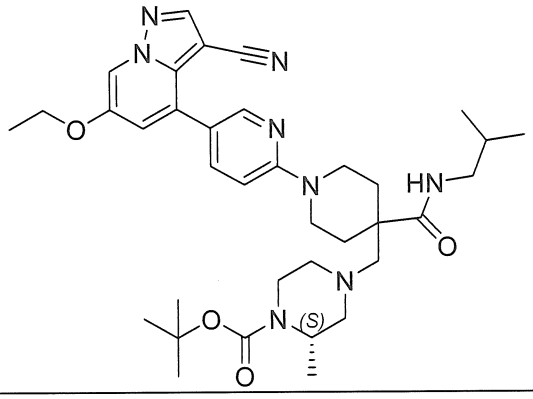
Dung dịch chứa 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formyl-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit (**Hợp chất trung gian P76,** 40mg, 0,084mmol) và N, N-dimetylazetidin-3-amin hydroclorua (42mg, 0,42mmol) trong DCM (169µl) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được xử lý bằng $NaBH(AcO)_3$ (89mg, 0,42mmol), và khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng nước 5-95%:ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và được chiết lần lượt bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa (1 lần), và nước muối (2 lần). Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (23mg, hiệu suất 49%). MS (apci) m/z = 559,4 (M+H).

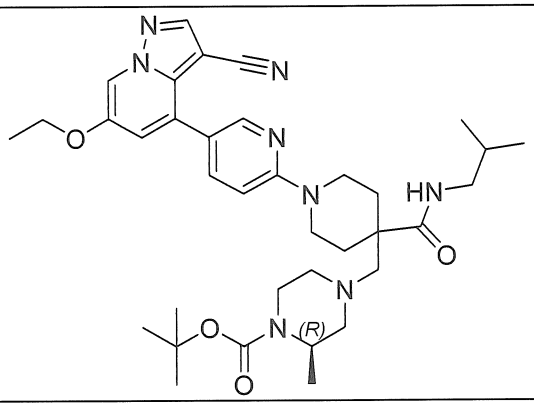
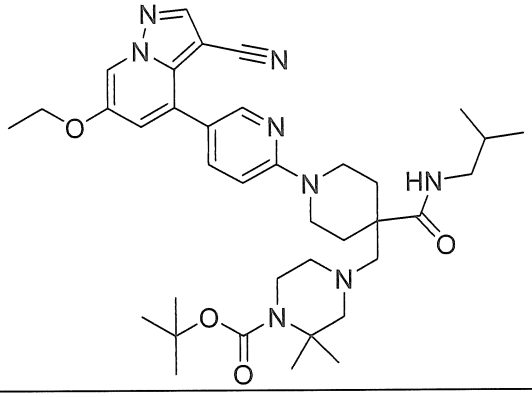
Các hợp chất trong Bảng SSS được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương

tự với phương pháp đã mô tả trong quá trình tổng hợp hợp chất 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((3-(dimetylamino)azetidin-1-yl)metyl)-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit (**Ví dụ 641**), thay thế N, N-dimetylazetidin-3-amin hydroclorua bằng 2-5 đương lượng của amin thích hợp và 5-6 đương lượng của $NaBH(AcO)_3$. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, sao cho các khoảng thời gian phản ứng, cả trước và sau khi cho thêm $NaBH(AcO)_3$, được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách bằng cách tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp. Đối với các ví dụ trong đó chất cải biến là axit (ví dụ, TFA 0,1%) được sử dụng trong các điều kiện tinh chế sắc ký, bước xử lý cơ bản (ví dụ, xử lý trong nước như được mô tả đối với **Ví dụ 641**; hoặc sử dụng nhựa bazơ) được sử dụng để tách hợp chất nêu ở đề mục này.

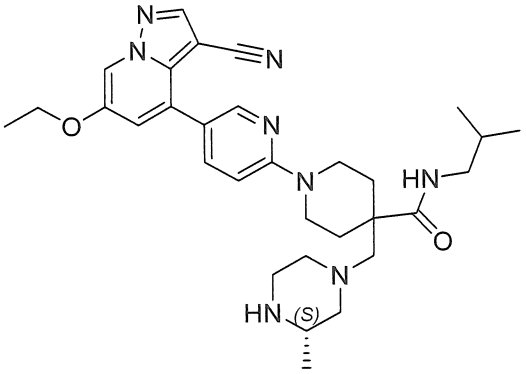
Bảng SSS

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
642		1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((3,3-diflopyrolidin-1-yl)metyl)-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit	566,3 (M+H)
643		1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutyl-4-((3-metoxyazetidin-1-yl)metyl)piperidin-4-carboxamit	546,3 (M+H)
644		1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutyl-4-(((2-metoxyetyl)(metyl)amino)metyl)piperidin-4-carboxamit	548,4 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
645		(S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutyl-4-((3-metoxypyrolidin-1-yl)metyl)piperidin-4-carboxamit	560,4 (M+H)
646		(R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutyl-4-((3-metoxypyrolidin-1-yl)metyl)piperidin-4-carboxamit	560,4 (M+H)
647		1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((3,3-difloazetidin-1-yl)metyl)-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit	552,25, M+H
648		tert-butyl (S)-4-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(isobutylcarbamoyl)piperidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat	659,35, M+H

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
649		tert-butyl (R)-4-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(isobutylcarbamoyl)piperidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat	659,3, M+H
650		tert-butyl 4-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(isobutylcarbamoyl)piperidin-4-yl)metyl)-2,2-dimetylpiperazin-1-carboxylat	673,3, M+H

Ví dụ 651

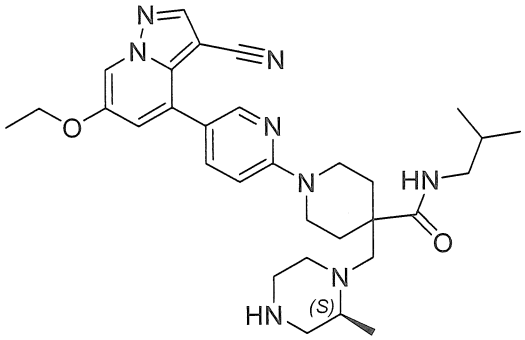


(S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutyl-4-((3-metylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-carboxamit

Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(isobutylcarbamoyl)piperidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (**Ví dụ 648**; 27mg, 0,0410mmol) trong DCM (1,5ml) được xử lý bằng TFA (1,5ml, 19mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ môi trường cho đến khi phương pháp LCMS cho thấy việc sử dụng hết hợp chất được bảo vệ nhóm Boc ban đầu, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc, và chiết bằng

$NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa (2 lần). Sau khi chiết ngược các chất chiết trong nước bằng EtOAc, các chất chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (21,5mg, hiệu suất 94%). MS (apci) m/z = 559,3 (M+H).

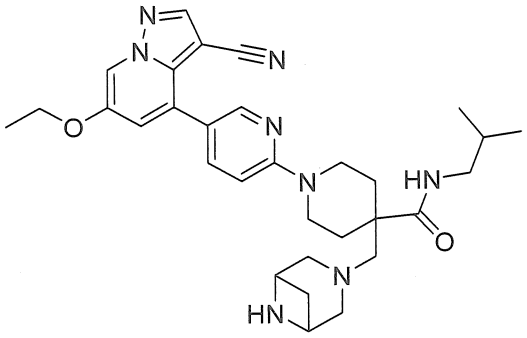
Ví dụ 652



(S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutyl-4-((2-metylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-carboxamit

Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(isobutylcarbamoyl)piperidin-4-yl)metyl)-3-metylpiperazin-1-carboxylat (**Ví dụ 637**; 35mg, 0,053mmol) trong DCM (3,0ml) được xử lý bằng TFA (1,5ml, 19mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 4 ngày ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng DCM/iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và chiết bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng ACN 0-70% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và chiết bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Sau khi chiết ngược các chất chiết trong nước bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, các chất chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (3,3mg, hiệu suất 9%). MS (apci) m/z = 559,3 (M+H).

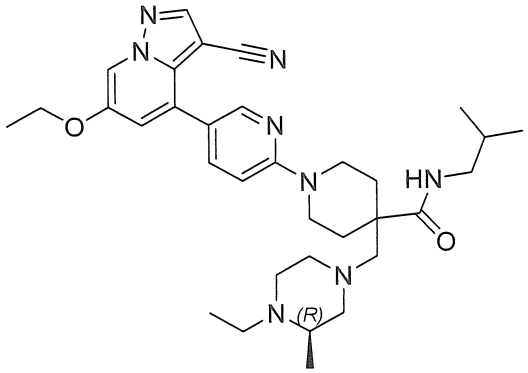
Ví dụ 653



4-((3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-3-yl)metyl)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit

Dung dịch chứa tert-butyl 3-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(isobutylcarbamoyl)piperidin-4-yl)metyl)-3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylat (**Ví dụ 639**; 15,7mg, 0,0239mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng TFA (1,0ml, 13mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và chiết bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa (2 lần). Sau khi chiết ngược các chất chiết trong nước bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, các chất chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (13,9mg, hiệu suất 100%). MS (apci) m/z = 557,3 (M+H).

Ví dụ 654



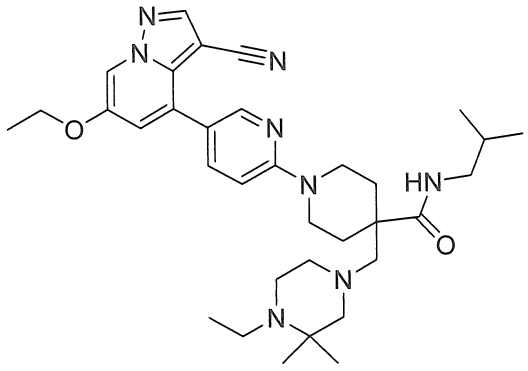
(R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etyl-3-metylpiperazin-1-yl)metyl)-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit

Bước 1: Điều chế hợp chất (R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutyl-4-((3-metylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-carboxamit bis(2,2,2-trifloaxetat). Hỗn hợp của tert-butyl (R)-4-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(isobutylcarbamoyl)piperidin-4-yl)metyl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (**Ví dụ 649**; 6,3mg, 0,0096mmol) trong DCM

(0,5ml) được xử lý bằng TFA (0,1ml, 1,3mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi cô hỗn hợp trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,3mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 559,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutyl-4-((3-metylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-carboxamit. Dung dịch chứa (R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutyl-4-((3-metylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-carboxamit (5,3mg, 0,00949mmol) trong DCM (0,61µl) được xử lý bằng axetaldehyt (0,550µl, 0,0190mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (4,02mg, 0,0190mmol), và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và chiết bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, và được lọc qua thiết bị PS frit. Phần nước lọc hữu cơ được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (4,4mg, hiệu suất 79%). MS (apci) m/z = 587,3 (M+H).

Ví dụ 655



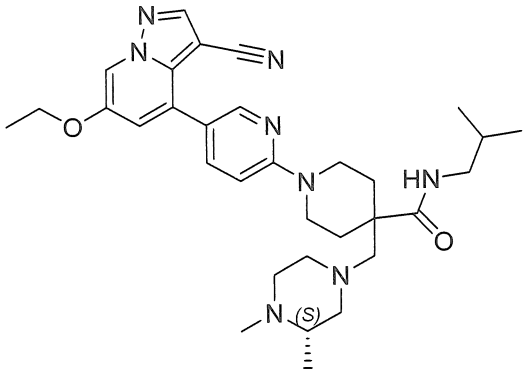
1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etyl-3,3-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit

Bước 1: Điều chế hợp chất 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((3,3-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit bis(2,2,2-trifloaxetat). Hỗn hợp của tert-butyl tert-butyl 4-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(isobutylcarbamoyl)piperidin-4-yl)metyl)-2,2-dimetylpiperazin-1-carboxylat (**Ví dụ 650**; 7,7mg, 0,011mmol) trong DCM (0,5ml) được xử lý bằng TFA (0,1ml, 1,3mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi cô hỗn hợp trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,6mg, hiệu suất định lượng). MS (apci) m/z = 573,4 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((4-etyl-3,3-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-isobutylpiperidin-4-

carboxamit. Dung dịch chứa 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((3,3-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit (6,6mg, 0,0115mmol) trong DCM (0,73µl) được xử lý bằng axetaldehyt (0,668µl, 0,0230mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (4,88mg, 0,0230mmol), và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-100%/[MeOH 10%/NH_4OH 1% trong DCM] làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (3,8mg, hiệu suất 55%). MS (apci) m/z = 601,3 (M+H).

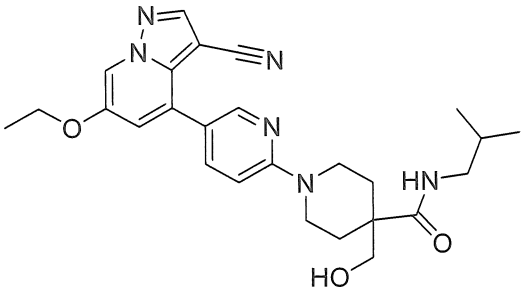
Ví dụ 656



(S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((3,4-dimetylpiperazin-1-yl)metyl)-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit

Dung dịch chứa (S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutyl-4-((3-metylpiperazin-1-yl)metyl)piperidin-4-carboxamit (**Ví dụ 651**; 23,6mg, 0,04224mmol) trong DCE (1000µl) được xử lý bằng formaldehyt (37% khối lượng trong nước với chất ổn định là MeOH 5-15%; 17,14mg, 0,2112mmol), sau đó được khuấy trong 45 phút ở nhiệt độ môi trường trước khi cho thêm $NaBH(AcO)_3$ (53,71mg, 0,2534mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng axeton, và cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong DCM, và rửa bằng nước. Các chất chiết hữu cơ được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng 0-100% [MeOH 10% + NH_4OH 1%] trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (16,2mg, hiệu suất 67%). MS (apci) m/z = 575,3 (M+H).

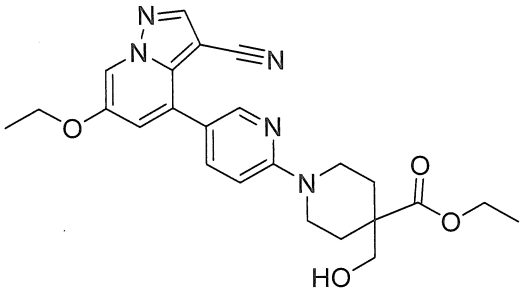
Ví dụ 657



1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(hydroxymetyl)-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit

Dung dịch chứa 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-formyl-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit (**Hợp chất trung gian P76,** 62,8mg, 0,132mmol) trong DCM:MeOH theo tỷ lệ 1:1 (1,3ml) được xử lý bằng $NaBH_4$ (98%; 50,1mg, 1,32mmol), được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và chiết bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (44,4mg, hiệu suất 70%). MS (apci) m/z = 477,3 (M+H).

Ví dụ 658

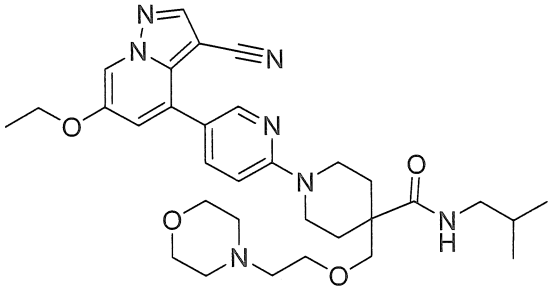


Etyl 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-4-carboxylat

Huyền phù đặc của 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6,** 76mg, 0,269mmol), etyl 4-(hydroxymetyl)piperidin-4-carboxylat hydroclorua (**Hợp chất trung gian R42**; 84,1mg, 0,323mmol), và DIEA (141µl, 0,808mmol) trong DMSO (538µl) được khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng ACN 5-50%/nước làm dung môi rửa giải gradien). Hỗn hợp này được tách và phân lập dễ dàng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (35,2mg, hiệu suất 29%; MS (apci) m/z = 450,2 (M+H)) và sản phẩm khác là axit 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-

(hydroxymetyl)piperidin-4-carboxylic (**Hợp chất trung gian P156**; 7,4mg, hiệu suất 7%):

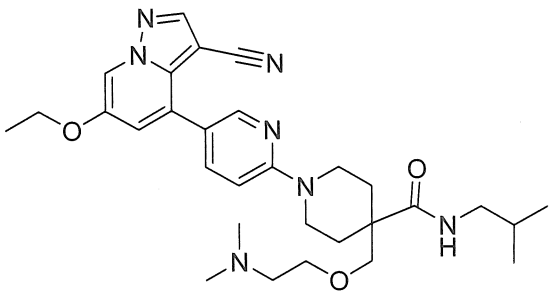
Ví dụ 659



1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutyl-4-((2-morpholinoetoxy)metyl)piperidin-4-carboxamit

Dung dịch chứa dihydroclorua của axit 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((2-morpholinoetoxy)metyl)piperidin-4-carboxylic (**Hợp chất trung gian P107**; 25mg, 0,044mmol), DIEA (32,6µl, 0,187mmol), HATU (35,6mg, 0,0935mmol) và isobutylamin (13,9µl, 0,140mmol) trong DMF (1,0ml) được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được cô trong chân không, và tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (axetonitril 5-95% trong nước) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (6mg, hiệu suất 22%). MS (apci) m/z = 590,3 (M+H).

Ví dụ 660

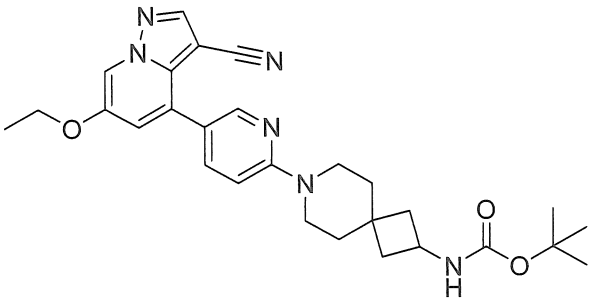


1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((2-(dimetylamino)etoxy)metyl)-N-isobutylpiperidin-4-carboxamit

Dung dịch chứa dihydroclorua của axit 1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-((2-(dimetylamino)etoxy)metyl)piperidin-4-carboxylic (**Hợp chất trung gian P109**; 22mg, 0,0447mmol), DIEA (31,1µl, 0,179mmol), HATU (34,0mg, 0,0893mmol) và isobutylamin (13,4µl, 0,134mmol) trong DMF (1,0ml) được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được cô trong chân không, và tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (axetonitril 5-95% trong nước) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (4mg, hiệu suất 16%). MS (apci) m/z = 548,3

(M+H).

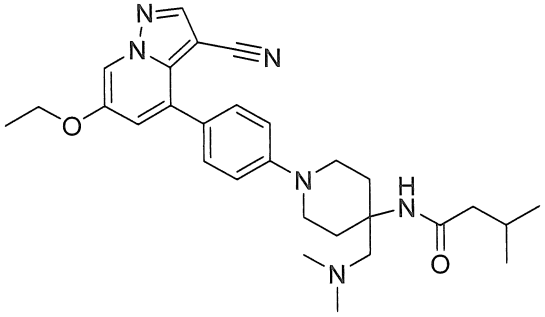
Ví dụ 661



Tert-butyl (7-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-7-azaspiro[3,5]nonan-2-yl)carbamat

Huyền phù đặc của 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6,** 100mg, 0,354mmol), tert-butyl (7-azaspiro[3,5]nonan-2-yl)carbamat (102mg, 0,425mmol), và DIEA (185µl, 1,06mmol) trong DMSO (1417µl) được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được rót vào nước (12ml) trong khi khuấy. Huyền phù tạo thành được lọc trong chân không, và các chất rắn được rửa lần lượt bằng nước (3 x 15ml) và heptan (3 x 5ml), sau đó được làm khô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (175mg, hiệu suất 98%). MS (apci) m/z = 503,2 (M+H).

Ví dụ 662

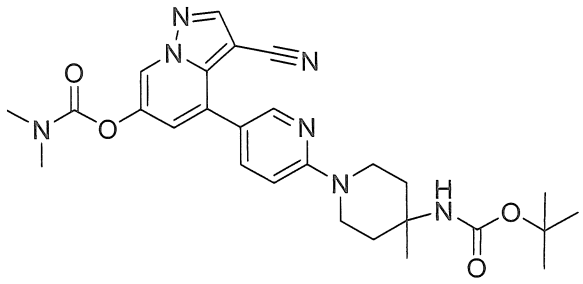


N-(1-(4-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)phenyl)-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-4-yl)-3-metylbutanamit

Dung dịch chứa 4-(4-(4-amino-4-((dimetylamino)metyl)piperidin-1-yl)phenyl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P114**; 35,7mg, 0,0853mmol) trong DCM (6,6µl) được xử lý bằng TEA (59,4µl, 0,426mmol) và isovaleryl clorua (20,8µl, 0,171mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường, và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa

giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp, và được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được tách, và làm khô lần lượt bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cạn là sản phẩm có lẫn tạp chất một chút được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 1-30% -MeOH với NH_4OH 2% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (8mg, hiệu suất 17%). MS (apci) m/z = 503,3 (M+H).

Ví dụ 663

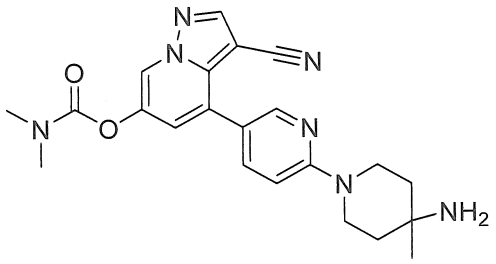


4-(6-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl dimetylcarbamat

Huyền phù đặc của 3-xyano-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl dimetylcarbamat (**Hợp chất trung gian P115**; 69,4mg, 0,213mmol), tert-butyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat (114mg, 0,533mmol) và DIEA (186µl, 1,07mmol) trong DMSO (3ml) được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước (2 lần) và nước muối. Các chất chiết trong nước được kết hợp, làm trung hòa (độ pH = 6-7) bằng cách cho thêm $HCl_{(dung\ dịch\ nước)}$ 6M, và sau đó được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các chất chiết hữu cơ từ quá trình làm trung hòa được kết hợp, và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 30-90%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien), để tách dễ dàng hợp chất 4-(6-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl dimetylcarbamat (45,3mg), cùng với các phân đoạn hỗn hợp chứa cả hợp chất 4-(6-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl dimetylcarbamat và hợp chất tert-butyl (1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat mong muốn. Các phân đoạn hỗn hợp được kết hợp và cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong DCM (500µl), và xử lý bằng DIEA

(100µl, 0,57mmol) và dimetylcarbamyl clorua (52µl, 0,57mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong tổng cộng 5 ngày, bổ sung thêm dimetylcarbamyl clorua bổ sung (52µl, 0,57mmol) sau khi bắt đầu khuấy 24 giờ. Hỗn hợp tạo thành được rửa lần lượt bằng nước và $NaOH_{(dung\ dịch\ nước)}$ 2M. Các chất chiết hữu cơ được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 50-90%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (74,8mg, hiệu suất 66%). MS (apci) m/z = 520,2 (M+H).

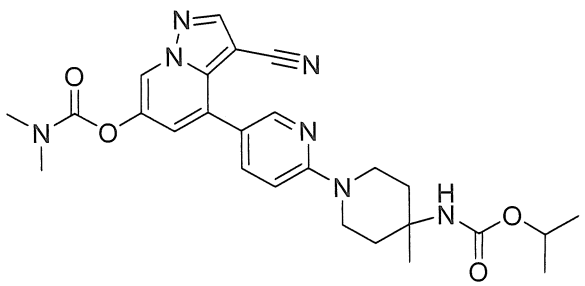
Ví dụ 664



4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl dimetylcarbamat

Dung dịch chứa 4-(6-(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl dimetylcarbamat (**Ví dụ 663**; 70mg, 0,135mmol) trong DCM (3ml) được xử lý bằng TFA 1,5ml, 19mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường trước khi cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng DCM, và rửa bằng $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa. Sau khi chiết ngược các chất chiết trong nước bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, các chất chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (25,2mg, hiệu suất 45%). MS (apci) m/z = 420,2 (M+H).

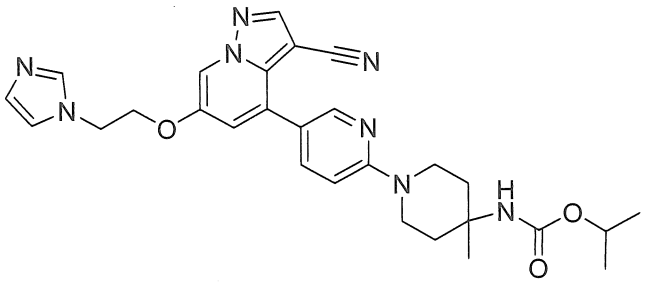
Ví dụ 665



3-xyano-4-(6-(4-((isopropoxycarbonyl)amino)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl dimetylcarbamat

Hỗn hợp của 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl dimetylcarbamat (**Ví dụ 664**; 13,6mg, 0,0324mmol) và DIEA (22,6µl, 0,130mmol) trong DCM (500µl) được xử lý bằng isopropyl carbonocloridat (4,77mg, 0,0389mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, và được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng hexan 0-100%/EtOAc làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (11,5mg, hiệu suất 69%). MS (apci) m/z = 506,2 (M+H).

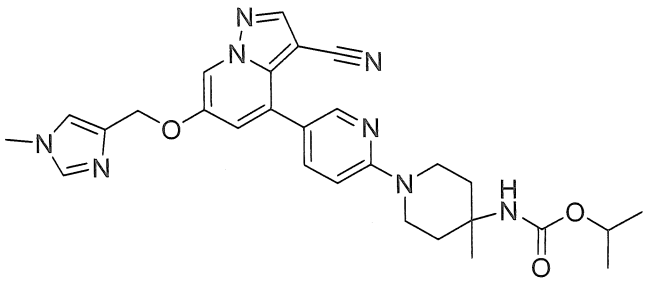
Ví dụ 666



isopropyl (1-(5-(6-(2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

Hỗn hợp của 6-(2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy)-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P116**; 12mg, 0,034mmol), isopropyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat hydroclorua (**Hợp chất trung gian R19, phần B**; 16mg, 0,069mmol) và $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (112mg, 0,34mmol) trong DMSO (1,5ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C. Sau đó isopropyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat hydroclorua bổ sung (**Hợp chất trung gian R19, phần B**; 16mg, 0,069mmol) được đưa vào, và hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, và được rửa lần lượt bằng DCM (4 lần) và DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, và được lọc. Phần nước lọc được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-50%/MeOH với NH_4OH 1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được kết hợp, được cô trong chân không, sau đó được phân bố giữa nước và DCM. Các chất chiết hữu cơ được tách, và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (7,2mg, hiệu suất 34%). MS (apci) m/z = 529,2 (M+H).

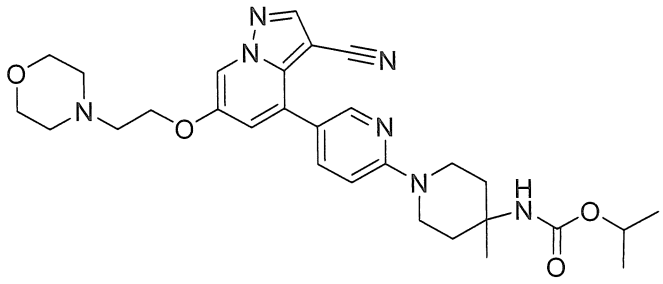
Ví dụ 667



Isopropyl (1-(5-(3-xyano-6-((1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-((1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P117**; 26,0mg, 0,0746mmol) trong DMA (1,0ml) được xử lý bằng isopropyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat hydroclorua (**Hợp chất trung gian R19**; 35,34mg, 0,1493mmol) và TEA (104,1µl, 0,7464mmol) được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng nước 0-50%/ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp, cô trong chân không để loại bỏ ACN, sau đó được phân bố giữa $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8,7mg, hiệu suất 18%). MS (apci) m/z = 529,2(M+H).

Ví dụ 668

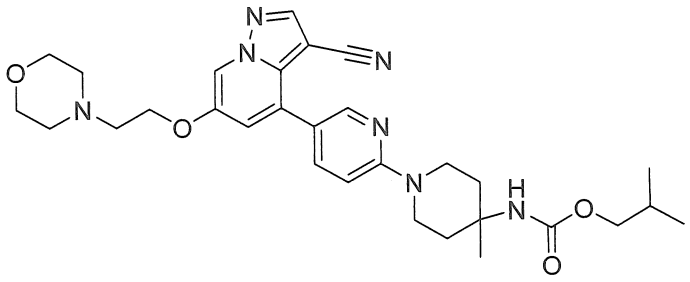


isopropyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

Hỗn hợp của 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P79,** 22,1mg, 0,0602mmol), isopropyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat hydroclorua (**Hợp chất trung gian R19**; 28,5mg, 0,120mmol) và $Cs_2CO_{3(\text{chất rắn})}$ (196mg, 0,602mmol) trong DMSO (1,5ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C. Sau đó isopropyl (4-metylpiperidin-4-yl)carbamat hydroclorua bổ sung (**Hợp chất trung gian R19**; 28,5mg, 0,120mmol) được đưa vào, và

hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, và được rửa lần lượt bằng DCM (4 lần) và DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, và được lọc. Phần nước lọc được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng nước 0-50%/ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp, cô trong chân không để loại bỏ ACN, sau đó được phân bố giữa $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa và DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1. Các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,7mg, hiệu suất 8%). MS (apci) m/z = 548,2 (M+H).

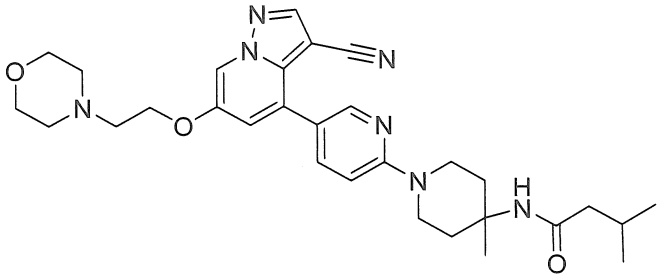
Ví dụ 669



isobutyl (1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)carbamat

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (**Hợp chất trung gian P119**; 41mg, 0,060mmol) trong DCM (500µl) được xử lý lần lượt bằng DIEA (30,9µl, 0,178mmol) và isobutyl cloroformat (13,9µl, 0,107mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, và được chiết lần lượt bằng nước và nước muối. Sau khi chiết ngược các chất chiết trong nước bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1, các chất chiết hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng nước 5-95%:ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. Muối TFA này được tạo huyền phù trong MeOH (5ml), và được rửa giải bằng nhựa bazơ (tầng bình lưu P1-HCO3) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (11,2mg, hiệu suất 33%). MS (apci) m/z = 562,3 (M+H).

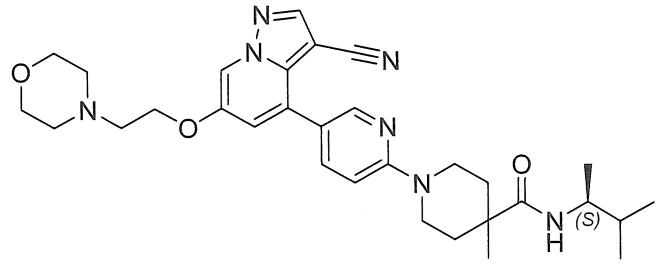
Ví dụ 670



N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-metylbutanamit

Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (**Hợp chất trung gian P119**; 40mg, 0,058mmol) trong DCM (578µl) được xử lý lần lượt bằng DIEA (30,2µl, 0,173mmol), HATU (39,5mg, 0,104mmol) và axit isovaleric (10,5µl, 0,0953mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH (1ml), và được rửa giải bằng nhựa bazơ (Tầng bình lưu P1-HCO3) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (19mg, hiệu suất 60%). MS (apci) m/z = 546,2 (M+H).

Ví dụ 671

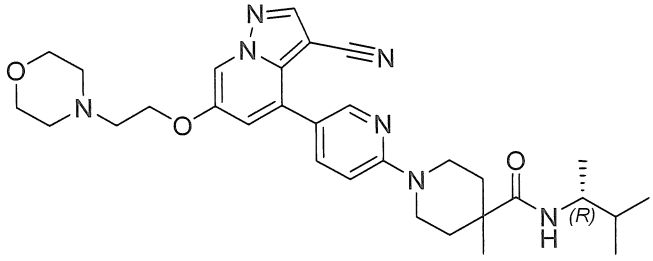


(S)-1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metyl-N-(3-metylbutan-2-yl)piperidin-4-carboxamit

Dung dịch chứa axit 1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-carboxylic (**Hợp chất trung gian P121**; 40mg, 0,0815mmol) trong DCM (544µl) được xử lý lần lượt bằng DIEA (28,4µl, 0,163mmol), HATU (37,2mg, 0,0978mmol) và (S)-(+)-3-metyl-2-butylamin (9,48µl, 0,0815mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng ACN 5-95%/nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp

chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH (5ml), và được rửa giải bằng nhựa bazơ (tầng bình lưu P1-HCO3) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (21mg, hiệu suất 46%). MS (apci) m/z = 560,4 (M+H).

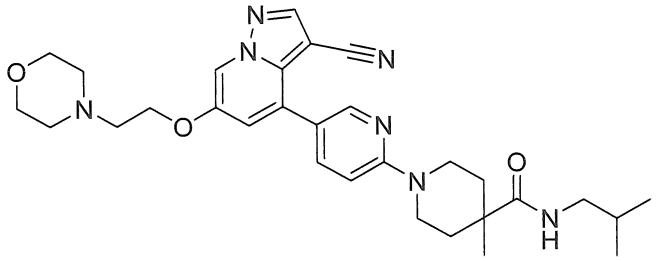
Ví dụ 672



(R)-1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metyl-N-(3-metylbutan-2-yl)piperidin-4-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (22,5mg, hiệu suất 47%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất (S)-1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metyl-N-(3-metylbutan-2-yl)piperidin-4-carboxamit (**Ví dụ 671**), thay thế (S)-(+)-3-metyl-2-butylamin (1 đương lượng) bằng (R)-(-)-3-metyl-2-butylamin (1,1 đương lượng). MS (apci) m/z = 560,4 (M+H).

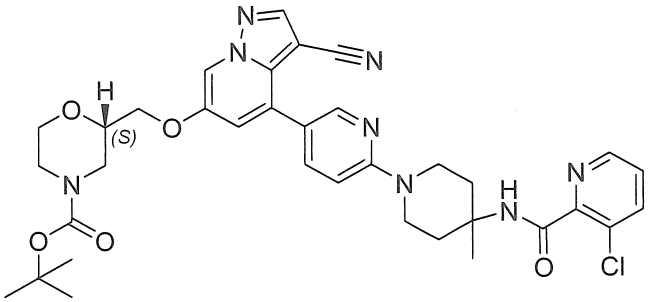
Ví dụ 673



1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-N-isobutyl-4-metylpiperidin-4-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (26,7mg, hiệu suất 60%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất (S)-1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metyl-N-(3-metylbutan-2-yl)piperidin-4-carboxamit (**Ví dụ 671**), thay thế (S)-(+)-3-metyl-2-butylamin bằng isobutylamin. MS (apci) m/z = 546,3 (M+H).

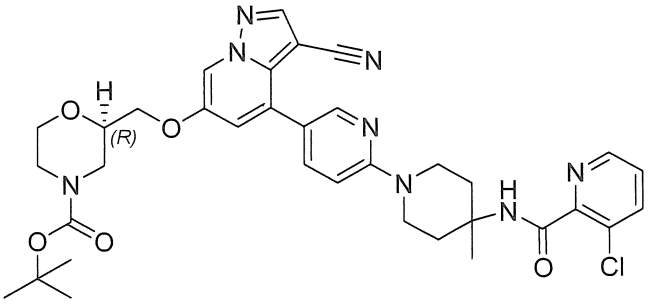
Ví dụ 674



tert-butyl (S)-2-(((4-(6-(4-(3-clopicolinamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat

Dung dịch chứa 3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit (**Hợp chất trung gian P75,** 100mg, 0,205mmol) và $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (134mg, 0,410mmol) trong DMF (1366µl) được xử lý bằng tert-butyl (S)-2-(bromometyl)morpholin-4-carboxylat (57,4mg 0,205mmol) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10ml), và chiết bằng EtOAc (4 x 10ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa lần lượt bằng nước (3 x 10ml) và nước muối (10ml). Các chất chiết hữu cơ được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế hai lần bằng cách sắc ký trên silic oxit (trước tiên, sử dụng 0-100% [MeOH 10% với NH_4OH 1% trong DCM]/DCM, và tinh chế lại bằng cách sử dụng gradien từng bước của EtOAc 0-100%/hexan, sau đó là EtOAc 0-10%/MeOH làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (130mg, hiệu suất 84%). MS (apci) m/z = 687,2(M+H).

Ví dụ 675

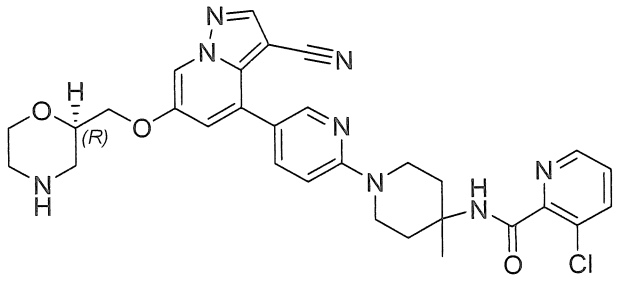


tert-butyl (R)-2-(((4-(6-(4-(3-clopicolinamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này (110mg, hiệu suất 78%) được điều chế, xử lý và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất tert-butyl (S)-2-(((4-(6-(4-(3-clopicolinamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-

xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (**Ví dụ 674**), thay thế tert-butyl (S)-2-(bromometyl)morpholin-4-carboxylat bằng tert-butyl (R)-2-(bromometyl)morpholin-4-carboxylat. MS (apci) m/z = 687,2(M+H).

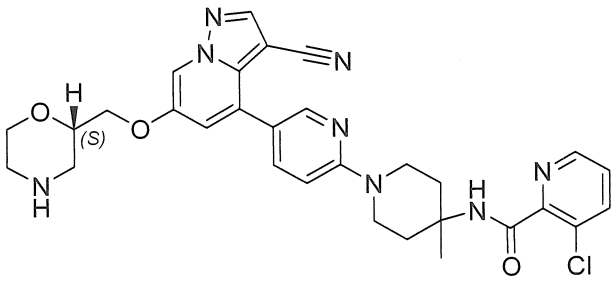
Ví dụ 676



(R)-3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(morpholin-2-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Dung dịch chứa tert-butyl (R)-2-(((4-(6-(4-(3-clopicolinamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (**Ví dụ 675**; 110mg, 0,160mmol) trong DCM (10,2µl) và TFA (12,2µl, 0,160mmol) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được hòa tan trong MeOH (3ml). Một phần dung dịch trong rượu metanol (2ml) được cô trong chân không để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này, (R)-3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(morpholin-2-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit bis(2,2,2-trifloaxetat) (63mg, hiệu suất 48%; MS (apci) m/z = 587,2 (M+H)). Phần còn lại của dung dịch trong metanol (1ml) được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,2% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được kết hợp, sau đó lần lượt được cô trong chân không, hòa tan trong MeOH (5ml), và rửa giải bằng nhựa bazơ (tầng bình lưu MP-HCO3) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (9,3mg, hiệu suất 10%). MS (apci) m/z = 587,2 (M+H).

Ví dụ 677

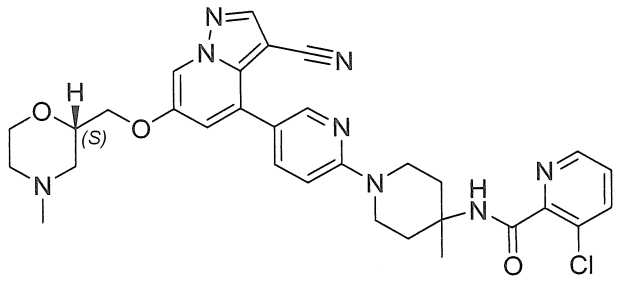


(S)-3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(morpholin-2-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-

yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (8,2mg, hiệu suất 7%), cùng với muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này (S)-3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(morpholin-2-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit bis(2,2,2-trifloaxetat) (78mg, hiệu suất 51%) được điều chế, tách và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất (R)-3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(morpholin-2-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit (**Ví dụ 676**), thay thế tert-butyl (R)-2-(((4-(6-(4-(3-clopicolinamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (**Ví dụ 675**; bằng tert-butyl (S)-2-(((4-(6-(4-(3-clopicolinamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (**Ví dụ 674**). MS (apci) m/z = 587,2 (M+H).

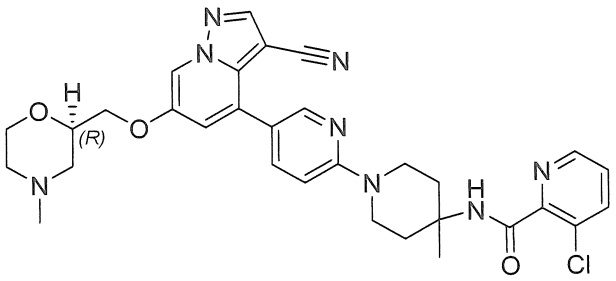
Ví dụ 678



(S)-3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-((4-metylmorpholin-2-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Dung dịch chứa (S)-3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(morpholin-2-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit bis(2,2,2-trifloaxetat) (**Ví dụ 677,** muối TFA; 78mg, 0,0957mmol) trong DCM (957µl) được xử lý bằng formaldehyt (35% khối lượng trong nước với chất ổn định là MeOH 5-15%; 38µl, 0,478), và $NaBH(AcO)_3$ (203mg, 0,957mmol), và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,2% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa hợp chất mong muốn được kết hợp, sau đó lần lượt được cô trong chân không, hòa tan trong MeOH (5ml), và rửa giải bằng nhựa bazơ (Tầng bình lưu MP-HCO3) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (31mg, hiệu suất 54%). MS (apci) m/z = 601,2 (M+H).

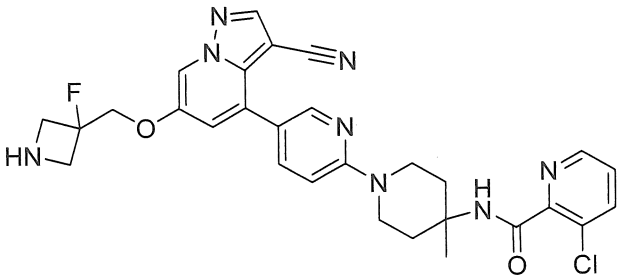
Ví dụ 679



(R)-3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-((4-metylmorpholin-2-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (21mg, hiệu suất 45%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất (S)-3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-((4-metylmorpholin-2-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit (**Ví dụ 678**), thay thế (S)-3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(morpholin-2-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit bis(2,2,2-trifloaxetat) (**Ví dụ 677**) bằng (R)-3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(morpholin-2-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit bis(2,2,2-trifloaxetat) (**Ví dụ 676**). MS (apci) m/z = 601,2 (M+H).

Ví dụ 680



3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-floazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

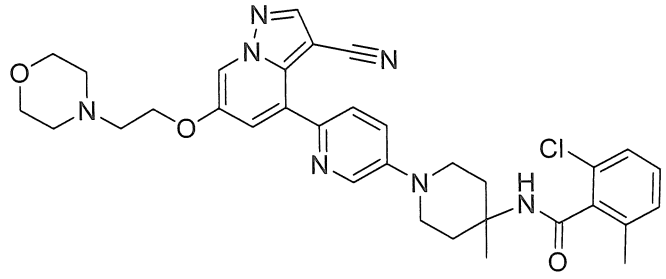
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(((4-(6-(4-(3-clopicolinamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat. Hỗn hợp của 3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit (**Hợp chất trung gian P75,** 200mg, 0,410mmol), tert-butyl 3-(bromometyl)-3-floazetidin-1-carboxylat (220mg, 0,820mmol) và $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (160mg, 0,492mmol) trong DMA (4099µl) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau đó, $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ bổ sung (160mg, 0,492mmol) được đưa vào, và hỗn hợp phản ứng lại được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1

và nước bằng thiết bị PS frit, rửa bằng DCM:IPA theo tỷ lệ 4:1 (3 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không, và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng gradien từng bước EtOAc 0-100%/hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này có lẫn DMA (277mg, hiệu suất định lượng theo giả định). MS (apci) m/z = 675,3 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất 3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-floazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit.

Dung dịch chứa tert-butyl 3-(((4-(6-(4-(3-clopicolinamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat (277mg, 0,410mmol) trong DMA (~0,5ml; dung dịch được cho đi qua cột) được xử lý bằng TFA (1106µl, 14,4mmol) và được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và nước muối, sau đó được làm trung hòa đến độ pH = 7 bằng $NaOH_{(dung\ dịch\ nước)}$ 2N. Hỗn hợp hai pha tạo thành được cho đi qua thiết bị PS frit, và các chất hữu cơ được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-15% trong EtOAc với NH_4OH 0,2% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (79mg, hiệu suất theo 2 bước 34%). MS (apci) m/z = 575,2 (M+H).

Ví dụ 681

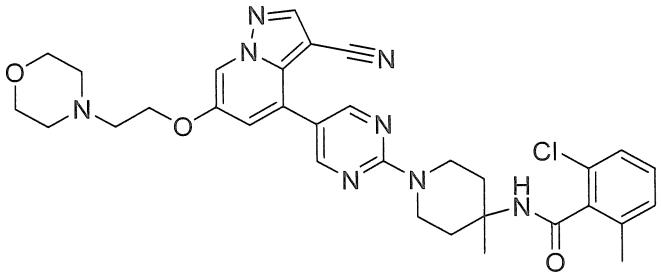


2-clo-N-(1-(6-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-3-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit

Dung dịch chứa 4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P124**; 4,8mg, 0,010mmol) trong DCM (0,2ml) được xử lý lần lượt bằng axit 2-clo-6-metylbenzoic (3,5mg, 0,021mmol), DIEA (27µl, 0,16mmol), HATU (7,9mg, 0,021mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ môi trường, trước khi pha loãng bằng nước (10ml) và chiết bằng DCM (2 x 10ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần

cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,2% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH (1ml), và được rửa giải bằng nhựa bazơ (tầng bình lưu SPE MP-HCO3) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (3,5mg, hiệu suất 55%). MS (apci) m/z = 614,2 (M+H).

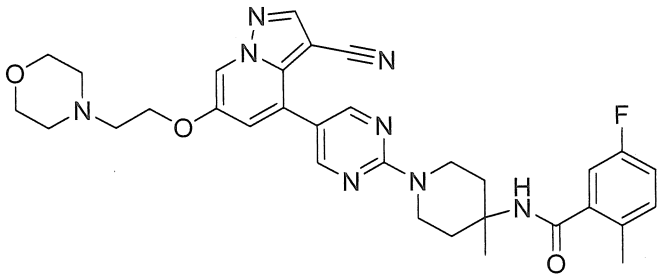
Ví dụ 682



2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrimidin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit

Dung dịch chứa 4-(2-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrimidin-5-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (**Hợp chất trung gian P131**; 22,7mg, 0,0329mmol) trong DCM (579µl) được xử lý bằng axit 2-clo-6-metylbenzoic (25,1mg, 0,147mmol), DIEA (15µl, 0,087mmol) và HATU (13mg, 0,035mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường, được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan, sau đó là MeOH 0-10% trong DCM). Các tạp chất bền cần phải sắc ký trên silic oxit lần hai (MeOH 0-10% trong DCM với NH_4OH 0-0,1%) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (2,8mg, hiệu suất 9%). MS (apci) m/z = 615,2 (M+H).

Ví dụ 683

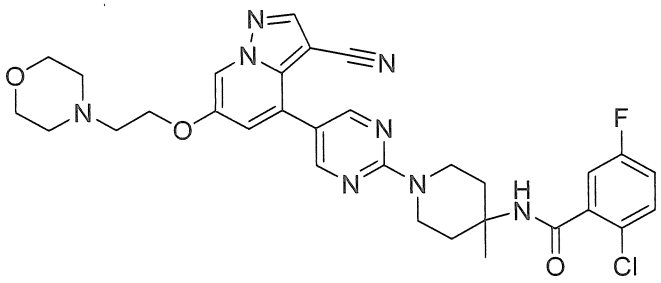


N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrimidin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (12,34mg, hiệu suất 42%) được điều chế và tinh chế

bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit (**Ví dụ 682**), thay thế axit 2-clo-6-metylbenzoic bằng axit 5-flo-2-metylbenzoic. MS (apci) m/z = 599,3 (M+H).

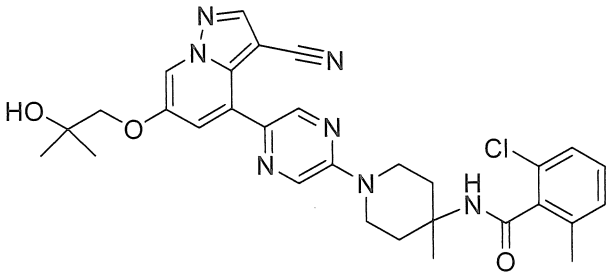
Ví dụ 684



2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrimidin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flobenzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (14mg, hiệu suất 46%) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit (**Ví dụ 682**), ngoại trừ việc axit 2-clo-6-metylbenzoic được thay thế bằng axit 2-clo-5-flobenzoic và phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường trước khi xử lý và tinh chế chỉ cần tách bằng cách sắc ký trên silic oxit một lần (sử dụng EtOAc 0-100% trong Hex, sau đó là MeOH 0-10% trong EtOAc làm dung môi rửa giải gradien). MS (apci) m/z = 619,2 (M+H).

Ví dụ 685

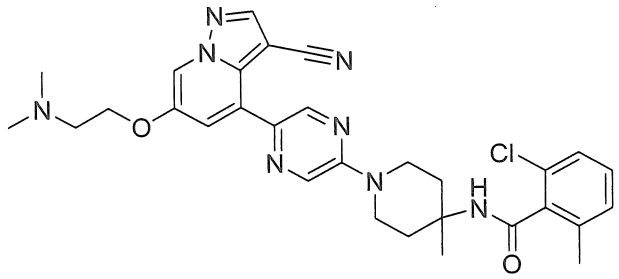


2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit

Trong bình kín, dung dịch chứa 4-bromo-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P41,** 18mg, 0,058mmol) trong dioxan (0,5ml) được xử lý lần lượt bằng nước (0,15ml), $Cs_2CO_{3(chất\ rắn)}$ (57mg, 0,17mmol), và 2-clo-6-metyl-N-(4-metyl-1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-

dioxaborolan-2-yl)pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)benzamit (**Hợp chất trung gian P125**; 38mg, 0,058mmol). Hỗn hợp tạo thành được thổi $N_{2(khí)}$ trong 5 phút, sau đó được xử lý bằng X-phos (11mg, 0,023mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (5,3mg, 0,0058mmol). Sau khi thổi $N_{2(khí)}$ trong 5 phút, bình này được bịt kín, và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, Huyền phù tạo thành được pha loãng bằng nước (10ml) và chiết bằng DCM (2 x 10ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA này được hòa tan trong MeOH (1ml), và được rửa giải bằng nhựa bazơ (tầng bình lưu SPE MP-HCO3) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (3,6mg, hiệu suất 11%). MS (apci) m/z = 574,2 (M+H); 596,2 (M+Na).

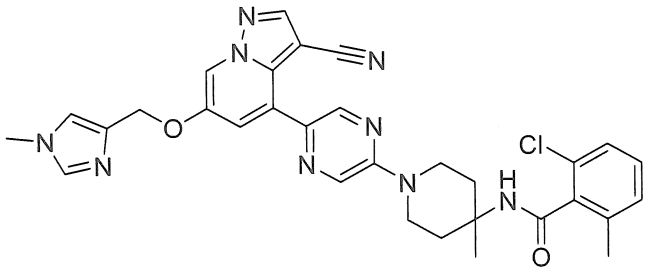
Ví dụ 686



2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(dimetylamino)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit

Dung dịch chứa N-(1-(5-(6-(2-aminoetoxy)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-clo-6-metylbenzamit bis(2,2,2-trifloaxetat) (**Hợp chất trung gian P152**; 80mg, 0,103mmol) trong DCM (66µl) được xử lý bằng formaldehyt (37%, dung dịch, 19,3µl, 0,517mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (110mg, 0,517mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ bão hòa, và được rửa giải qua thiết bị PS frit. Phần nước lọc hữu cơ được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (12,6mg, hiệu suất 21%). MS (apci) m/z = 573,3 (M+H).

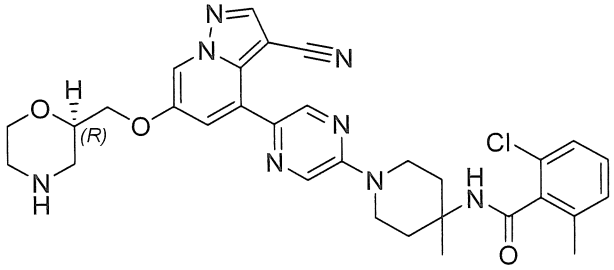
Ví dụ 687



2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-((1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit

Trong ống cao áp, hỗn hợp của 6-((1-metyl-1H-imidazol-4-yl)metoxy)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P145**; 54mg, 0,142mmol), 2-clo-N-(1-(5-clopyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit (**Hợp chất trung gian R48**; 54,0mg, 0,142mmol), $K_3PO_{4(dung\ dịch\ nước)}$ 2M (214µl, 0,427mmol), X-phos (13,6mg, 0,0285mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (6,52mg, 0,00712mmol) trong dioxan (1,0ml) được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 10 phút, và sau đó bình này được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và được chiết lần lượt bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần). Các chất chiết hữu cơ được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100%/hexan), và sau đó tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1%) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (12,5mg, hiệu suất 14,7%). MS (apci) m/z = 596,2 (M+H).

Ví dụ 688

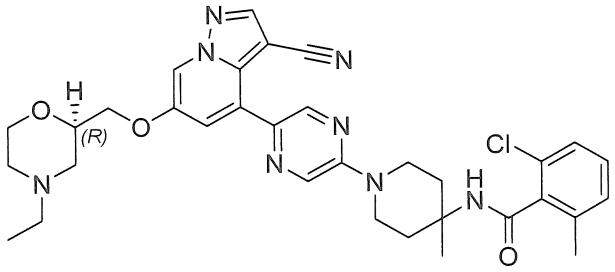


(R)-2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(morpholin-2-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit

Dung dịch chứa tert-butyl (R)-2-(((4-(5-(4-(2-clo-6-metylbenzamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (**Hợp chất trung gian P148**; 40,3mg, 0,0575mmol) trong DCM (1ml) và TFA (500µl, 6,53mmol) được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc và tinh chế bằng cách sắc ký

trên silic oxit (sử dụng 0-100%[MeOH 10% trong DCM với NH_4OH 1%]/DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (21,3mg, hiệu suất 10%). MS (apci) m/z = 601,2 (M+H).

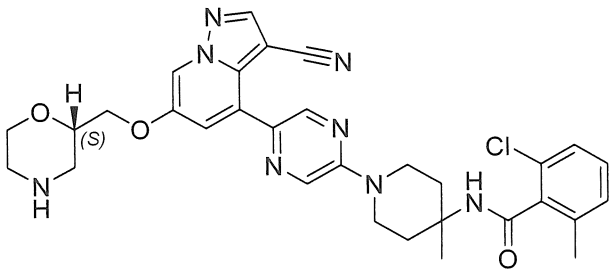
Ví dụ 689



(R)-2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-((4-etylmorpholin-2-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit

Dung dịch chứa (R)-2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(morpholin-2-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit (**Ví dụ 688**; 12mg, 0,02mmol) trong DCM (100µl) được xử lý bằng axetaldehyt (1µl, 0,02mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (4mg, 0,02mmol), và được khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng nước 5-95%-ACN với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này. Muối TFA được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ được tách, làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (2,25mg, hiệu suất 18%). MS (apci) m/z = 629,2 (M+H).

Ví dụ 690

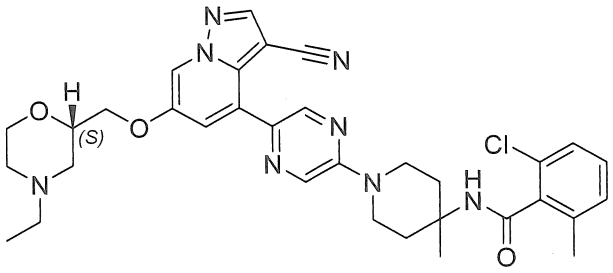


(S)-2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(morpholin-2-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (26,2mg, hiệu suất định lượng) được điều chế và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình đã mô tả đối với hợp chất (R)-2-

clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(morpholin-2-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit (**Ví dụ 688**), thay thế tert-butyl (R)-2-(((4-(5-(4-(2-clo-6-metylbenzamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (**Hợp chất trung gian P148**; 0,0575mmol) bằng tert-butyl (S)-2-(((4-(5-(4-(2-clo-6-metylbenzamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (**Hợp chất trung gian P150**; 0,164mmol) và sử dụng 1ml TFA. MS (apci) m/z = 601,2 (M+H).

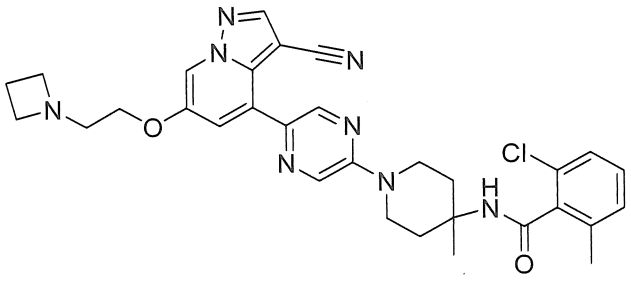
Ví dụ 691



(S)-2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-((4-etylmorpholin-2-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit

Dung dịch chứa (S)-2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(morpholin-2-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit (**Ví dụ 690**; 19,5mg, 0,0324mmol) trong DCM (200µl) được xử lý bằng axetaldehyt (1,88µl, 0,0649mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (13,8mg, 0,0649mmol), và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được phân bố giữa DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa, và được rửa giải qua thiết bị PS frit. Các phần nước lọc hữu cơ kết hợp được cô trong chân không để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (9,4mg, hiệu suất 46%). MS (apci) m/z = 629,3 (M+H).

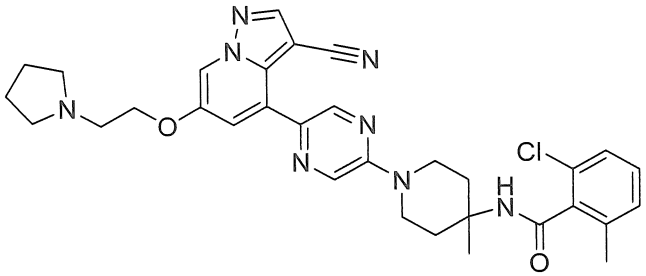
Ví dụ 692



N-(1-(5-(6-(2-(azetidin-1-yl)etoxy)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2-clo-6-metylbenzamit

Trong ống cao áp, hỗn hợp của 6-(2-(azetidin-1-yl)etoxy)-4-bromopyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P126**; 26,4mg, 0,0822mmol), 2-clo-6-metyl-N-(4-metyl-1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)benzamit (**Hợp chất trung gian R49**; 53mg, 0,0822mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (2,85mg, 0,00247mmol) và $Na_2CO_{3(dung\ dịch\ nước)}$ 2M (247µl, 0,493mmol) trong dioxan (2ml) được thổi $Ar_{(khí)}$. Bình này được bịt kín, và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10ml) và chiết bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 (5 x 10ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-10% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (17mg, hiệu suất 35%). MS (apci), m/z = 585,3 (M+H).

Ví dụ 693

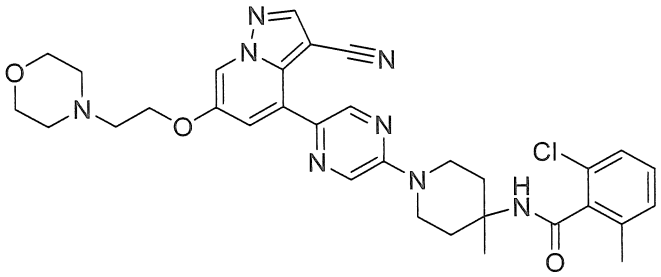


2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit

Trong ống cao áp, hỗn hợp của 6-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P143**; 68mg, 0,178mmol), 2-clo-N-(1-(5-clopyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit (**Hợp chất trung gian R48**; 67,5mg, 0,178mmol), 2 M $K_3PO_{4(dung\ dịch\ nước)}$ (267µl, 0,534mmol), X-phos (17,0mg, 0,0356mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (8,14mg, 0,00889mmol) trong dioxan (889µl) được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 3 phút, và sau đó bình này được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, và chiết bằng DCM (4 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (1 lần), làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-20% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (2,04mg, hiệu suất 2%). MS

(apci), m/z = 599,2 (M+H).

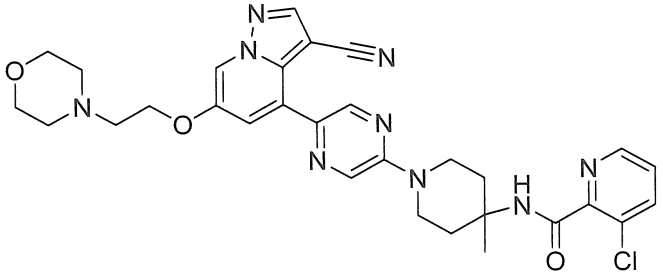
Ví dụ 694



2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit

Dung dịch chứa 4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (**Hợp chất trung gian P129**; 20mg, 0,0290mmol), HATU (13,2mg, 0,0348mmol) và axit 2-clo-6-metylbenzoic (5,43mg, 0,0319mmol) trong DCM (579µl) được xử lý bằng DIEA (15,2µl, 0,0869mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, trước khi đưa HATU bổ sung (3,4mg, 0,015mmol) và DIEA (5µl, 0,029mmol) vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 60 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-10% trong EtOAc NH_4OH 0,2% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (2,87mg, hiệu suất 16%). MS (apci) m/z = 615,4 (M+H).

Ví dụ 695

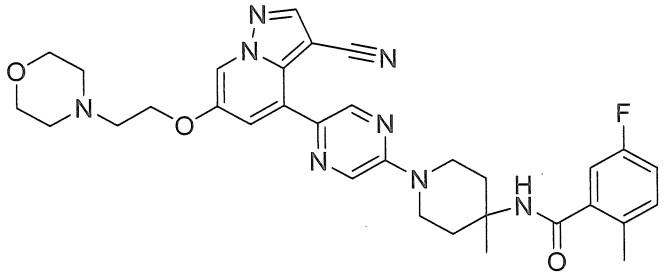


3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Dung dịch chứa 4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (**Hợp chất trung gian P129**; 20mg, 0,0290mmol), HATU (13mg, 0,035mmol) và axit 3-clopicolinic (5,0mg, 0,032mmol) trong DCM (579µl) được xử lý bằng DIEA (15µl, 0,087mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, được tinh chế trực tiếp bằng

cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-10% trong EtOAc với NH_4OH 0,2% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (4mg, hiệu suất 22%). MS (apci) m/z = 602,3 (M+H).

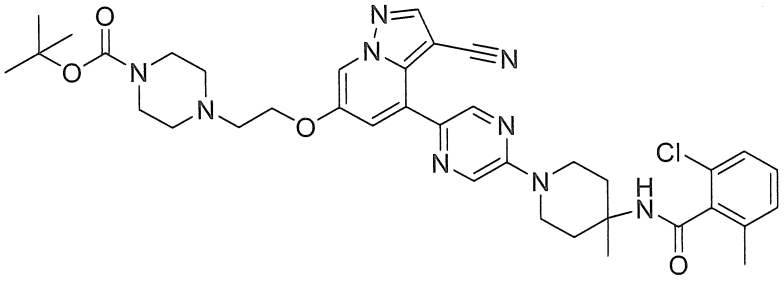
Ví dụ 696



N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit

Dung dịch chứa 4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (**Hợp chất trung gian P129**; 20mg, 0,0290mmol), HATU (13mg, 0,035mmol) và axit 5-flo-2-metylbenzoic (4,9mg, 0,032mmol) trong DCM (579µl) được xử lý bằng DIEA (15µl, 0,087mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-10% trong EtOAc với NH_4OH 0,2% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (4mg, hiệu suất 22%). MS (apci) m/z = 599,3 (M+H).

Ví dụ 697

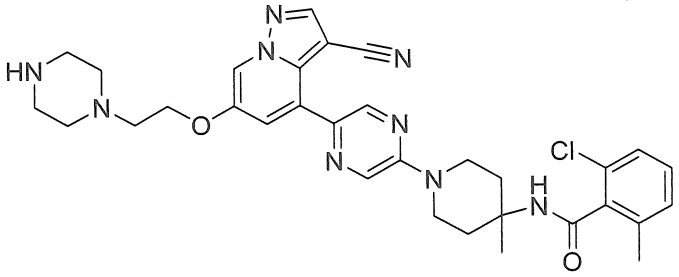


tert-butyl 4-(2-((4-(5-(4-(2-clo-6-metylbenzamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)piperazin-1-carboxylat

Trong ống cao áp, hỗn hợp của tert-butyl 4-(2-((3-xyano-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)piperazin-1-carboxylat (**Hợp chất trung gian P141**; 50mg, 0,10mmol), 2-clo-N-(1-(5-clopyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit (**Hợp chất trung gian R48**; 38mg, 0,10mmol), $K_3PO_{4(\text{dung dịch nước})}$ 2M (151µl, 0,30mmol), X-phos (9,6mg, 0,02mmol) và $Pd_2(dba)_3$

(4,6mg, 0,0050mmol) trong dioxan (503µl) được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 3 phút, và sau đó bình này được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, và chiết bằng DCM (4 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (1 lần), làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế hai lần bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-100% trong hexan, sau đó là MeOH 0-20% trong DCM làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (2,04mg, hiệu suất 2%). MS (apci), m/z = 714,3 (M+H).

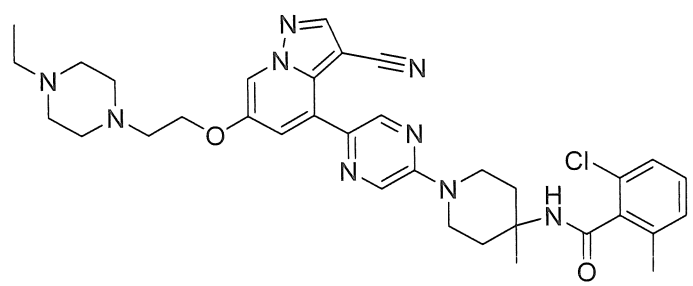
Ví dụ 698



2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(2-((4-(5-(4-(2-clo-6-metylbenzamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)etyl)piperazin-1-carboxylat (**Ví dụ 697**; 26mg, 0,036mmol) trong DCM (1ml) và TFA (1ml, 13mmol) được khuấy trong 45 phút ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng $NaHCO_{3(dung dịch nước)}$ bão hòa (20ml), chiết bằng DCM:iPrOH theo tỷ lệ 4:1 (3 lần) và được rửa giải bằng thiết bị PS frit. Các chất hữu cơ được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-100% trong hexan, sau đó là MeOH 0-10% trong DCM với NH_4OH 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (7mg, hiệu suất 31%). MS (apci) m/z = 614,2 (M+H).

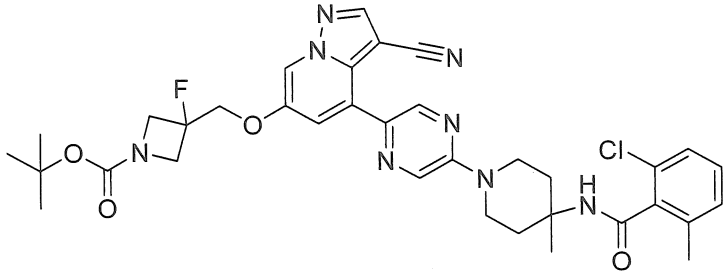
Ví dụ 699



2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(4-etylpiperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit

Dung dịch chứa 2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit (**Ví dụ 698;** 6mg, 0,01mmol) trong DCM (488µl) được xử lý bằng axetaldehyt (2,74µl, 0,0488mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (20,7mg, 0,10mmol), sau đó được khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-20% trong DCM với NH_4OH 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (1,33mg, hiệu suất 20%). MS (apci) m/z = 642,3 (M+H).

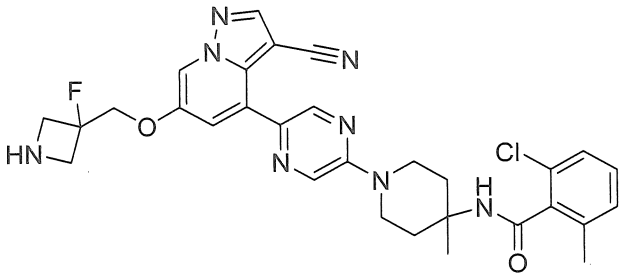
Ví dụ 700



tert-butyl 3-(((4-(5-(4-(2-clo-6-metylbenzamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat

Trong ống cao áp, hỗn hợp của tert-butyl 3-(((3-xyano-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat (**Hợp chất trung gian P144**; 125mg, 0,264mmol), 2-clo-N-(1-(5-clopyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit (**Hợp chất trung gian R48**; 50mg, 0,132mmol), 2 M $K_3PO_{4(dung\ dịch\ nước)}$ (198µl, 0,395mmol), X-phos (12,6mg, 0,0264mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (6,04mg, 0,00659mmol) trong dioxan (659µl) được thổi $Ar_{(khí)}$ trong 10 phút, và sau đó bình này được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, và chiết bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần). Các chất chiết hữu cơ được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng EtOAc 0-100% trong hexan làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (28,2mg, hiệu suất 31%). MS (apci), m/z = 689,3 (M+H).

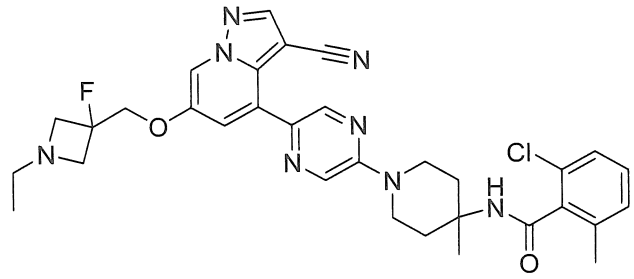
Ví dụ 701



2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-floazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit

Dung dịch chứa tert-butyl 3-(((4-(5-(4-(2-clo-6-metylbenzamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat (**Ví dụ 700**; 27mg, 0,039mmol) trong DCM (1ml) và TFA (0,2ml, 2,6mmol) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-100%/MeOH 10%/NH_4OH 1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (19mg, hiệu suất 82%). MS (apci) m/z = 589,2 (M+H).

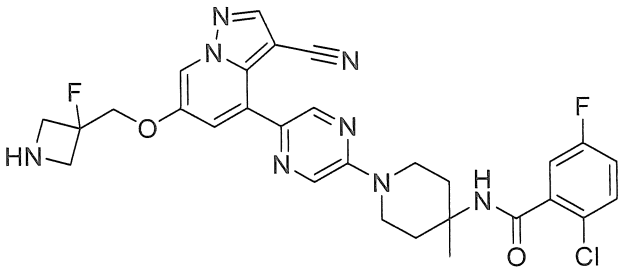
Ví dụ 702



2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-((1-etyl-3-floazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit

Dung dịch chứa 2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-floazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit (**Ví dụ 701**; 16mg, 0,0270mmol) trong DCM (0,15ml) được xử lý bằng axetaldehyt (7,6µl, 0,136mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (29mg, 0,136mmol), sau đó được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký pha đảo C18 (axetonitril 5-95% trong nước với TFA 0,1%) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (10mg, hiệu suất 60%). MS (apci) m/z = 617,2 (M+H).

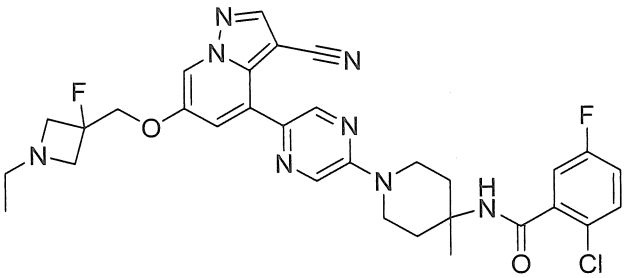
Ví dụ 703



2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-floazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flobenzamit

Dung dịch chứa tert-butyl 3-(((4-(5-(4-(2-clo-5-flobenzamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat (**Hợp chất trung gian P154**; 3mg, 0,0043mmol) trong DCM (0,25ml) và TFA (0,05ml, 0,65mmol) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, xử lý bằng $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa, và hỗn hợp hai pha được chiết bằng DCM (3 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $Na_2SO_{4(\text{chất rắn})}$ khan, được lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,79mg, hiệu suất 70%). MS (apci) m/z = 593,2 (M+H).

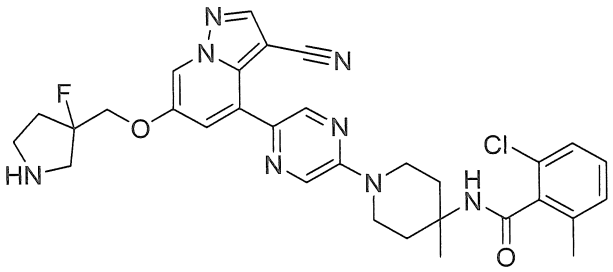
Ví dụ 704



2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-((1-etyl-3-floazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flobenzamit

Dung dịch chứa 2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-floazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flobenzamit (**Ví dụ 703**; 16mg, 0,0270mmol) trong DCM (1,72ml) được xử lý bằng axetaldehyt (7,57µl, 0,135mmol) và $NaBH(AcO)_3$ (57,2mg, 0,270mmol), sau đó được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng MeOH 0-20% trong DCM với NH_4OH 0,1% làm dung môi rửa giải gradien) để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (2mg, hiệu suất 12%). MS (apci) m/z = 521,2 (M+H).

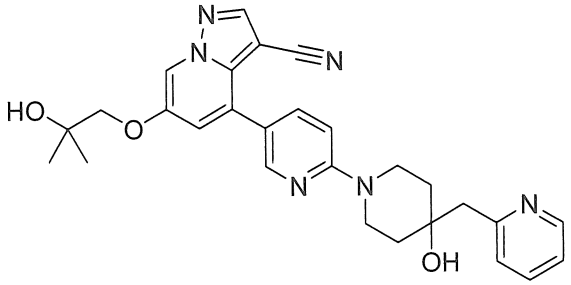
Ví dụ 705



2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-flopyrolidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit

Dung dịch chứa tert-butyl 3-(((4-(5-(4-(2-clo-6-metylbenzamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-flopyrolidin-1-carboxylat (**Hợp chất trung gian P149**; 15mg, 0,019mmol) trong DCM (1ml) và TFA (1ml, 13mmol) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần cặn được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký trên silic oxit (sử dụng DCM 0-100% trong hexan, sau đó là MeOH 0-10% trong DCM với NH_4OH 0,1% làm dung môi rửa giải gradien để thu được dễ dàng hợp chất nêu ở đề mục này (7mg, hiệu suất 60%). MS (apci) m/z = 603,2 (M+H).

Ví dụ 706

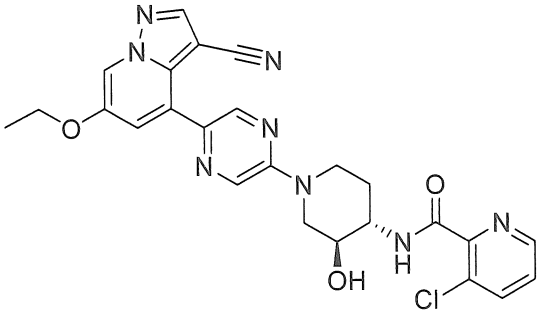


6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-hydroxy-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Huyền phù chứa 4-(6-flopyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P42**, 90mg, 0,276mmol) trong DMSO (2ml) được cho thêm DIEA (193µl, 1,10mmol), sau đó cho thêm 4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-ol hydroclorua (69mg, 0,303mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 60 giờ, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo C18 (sử dụng axetonitril 5-95% trong nước với TFA 0,1% làm dung môi rửa giải gradien). Các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp, được cô một phần trong chân không để loại bỏ ACN, sau đó được phân bố giữa $NaHCO_{3(\text{dung dịch nước})}$ bão hòa và DCM. Hỗn hợp hai pha được chiết bằng DCM bổ sung (2 lần). Các chất chiết hữu

cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được siêu âm trong Et_2O (2ml) và sau đó được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (48mg, hiệu suất 35%). MS (apci) m/z = 499,2 (M+H).

Ví dụ 707



3-clo-N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)picolinamit

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl ((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat. Hỗn hợp của 6-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P110**, 296mg, 0,782mmol) và tert-butyl ((3S,4S)-1-(5-clopyrazin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian R53**, 181mg, 0,55mmol) trong dioxan (2,7ml) được cho thêm XPhos (52mg, 0,11mmol), $Pd_2(dba)_3$ (25mg, 0,028mmol), và K_3PO_4 (dung dịch 2M, 0,82ml). Hỗn hợp phản ứng được thổi agon trong một phút trước khi gia nhiệt đến nhiệt độ 85°C và khuấy qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (15ml) và chiết bằng DCM (3 x 15ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15ml), làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-15%/DCM) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (147mg, hiệu suất 56%). MS (apci) m/z = 480,2 (M+H).

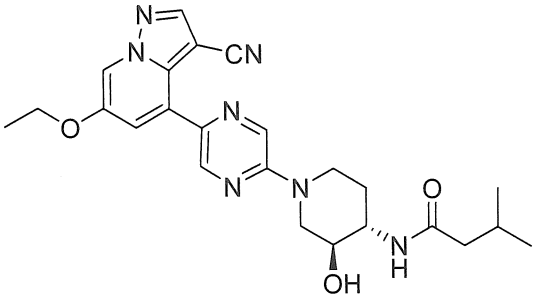
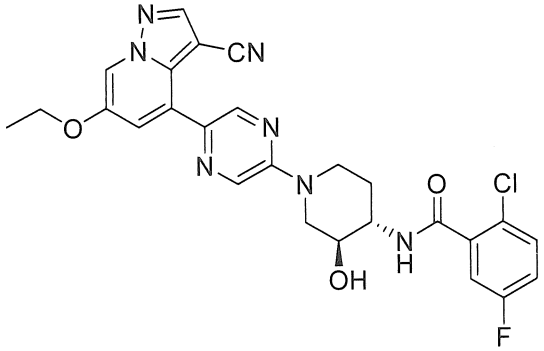
Bước 2: Điều chế hợp chất 4-(5-((3S,4S)-4-amino-3-hydroxypiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl ((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat (147mg, 0,31mmol) trong DCM (3ml) và TFA (2ml) được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng Dung dịch này được cô trong chân không, sau đó được pha loãng bằng $NaHCO_3$ bão hòa (10ml) và chiết bằng DCM (3 x 10ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (58mg, hiệu suất 50%). MS (apci) m/z = 380,2

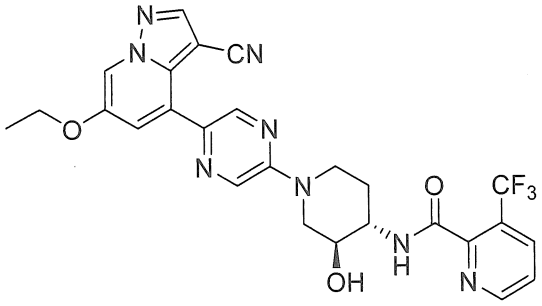
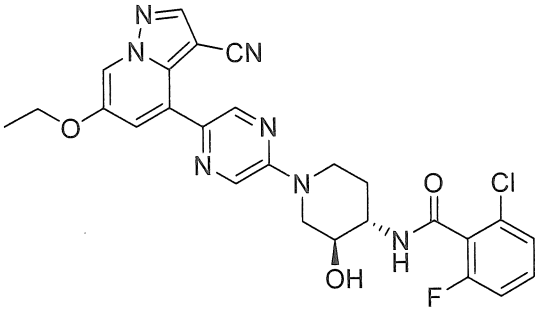
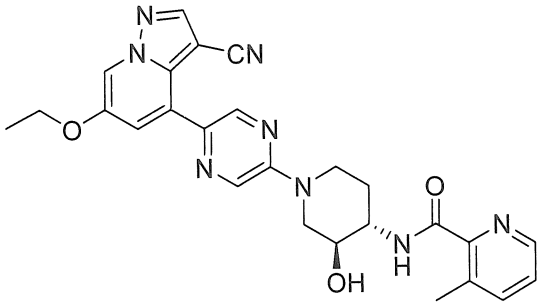
(M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất 3-clo-N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)picolinamit. Dung dịch chứa 4-(5-((3S,4S)-4-amino-3-hydroxypiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (21,2mg, 0,056mmol) trong DMSO (0,6ml) được cho thêm axit 3-clopicolinic (8,8mg, 0,056mmol) và DIEA (0,1ml, 0,56mmol), sau đó cho thêm HATU (23,4mg, 0,061mmol). Sau khi khuấy trong 80 phút ở nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng $NaHCO_3$ bão hòa (5ml) và chiết bằng DCM (3 × 5ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5ml), làm khô bằng $Na_2SO_{4(chất\ rắn)}$ khan, được lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (29mg, hiệu suất 99%). MS (apci) m/z = 519,1 (M+H).

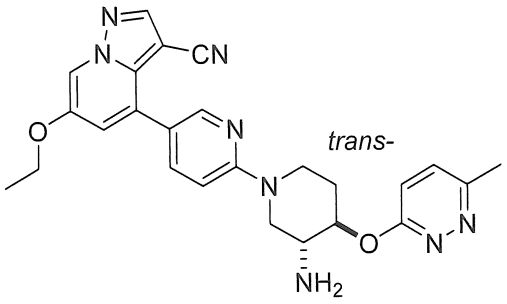
Các hợp chất trong **Bảng ZZZ** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như được mô tả trong **Ví dụ 707 Bước 3**, thay thế axit 3-clopicolinic bằng axit carboxylic thích hợp.

Bảng ZZZ

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
708		N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-3-metylbutanamit	464,2 (M+H)
709		2-clo-N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-5-flobenzamit	536,1 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
710		N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-3-(triflometyl)picolinamit	553,1 (M+H)
711		2-clo-N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-6-flobenzamit	536,1 (M+H)
712		N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-3-metylpicolinamit	499,2, 521,2 (M+H, M+Na)

Ví dụ 713

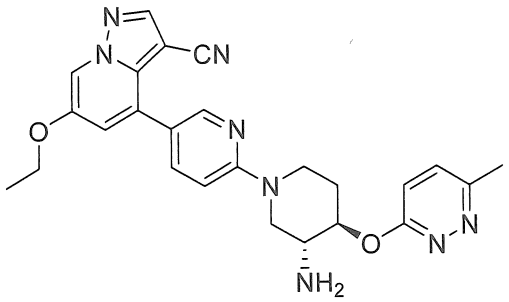


4-(6-((3r,4r)-3-amino-4-((6-metylpyridazin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của tert-butyl ((3r,4r)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-hydroxypiperidin-3-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P158**, 0,025g,

0,052mmol), 3-clo-6-metylpyridazin (0,010g, 0,078mmol) và NaH (0,0042g, 0,10mmol) trong DMF (0,26ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được cô đặc và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (ACN 5-95% trong nước với TFA 1%). Tiếp đó, hỗn hợp này được xử lý bằng DCM và $NaHCO_3$ bão hòa. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (6,4mg, hiệu suất 26%). MS (apci) m/z = 471,2 (M+H).

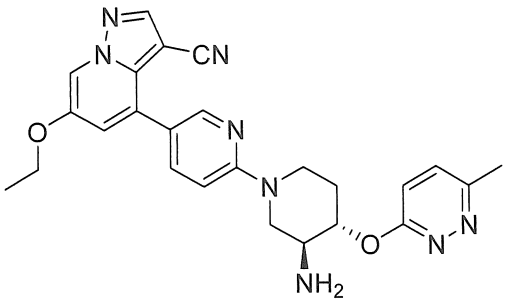
Ví dụ 714



4-(6-((3R,4R)-3-amino-4-((6-metylpyridazin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

4-(6-((3r,4r)-3-amino-4-((6-metylpyridazin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Ví dụ 713**, 65mg, 0,138mmol) được xử lý bằng cách sắc ký không đối xứng SFC (5-70% MeOH:IPA:DEA theo tỷ lệ 80:20:0,1) để thu được hai sản phẩm. Sản phẩm mong muốn được tách ra khỏi các phân đoạn chứa đỉnh 1 và được phân định tùy ý làm chất đồng phân (R,R) (6,6mg). MS (apci) m/z = 471,2 (M+H).

Ví dụ 715

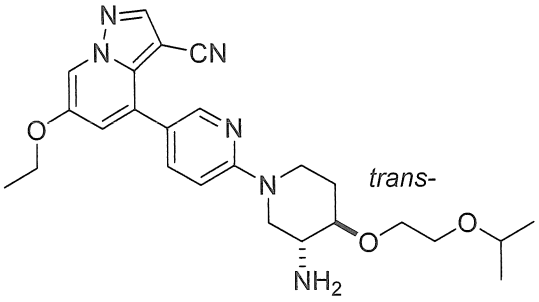


4-(6-((3S,4S)-3-amino-4-((6-metylpyridazin-3-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế và tinh chế bằng cách sắc ký không đối xứng theo quy trình được mô tả trong **Ví dụ 714**. Sản phẩm mong muốn được tách ra khỏi các phân đoạn chứa đỉnh 2 và được phân định tùy ý làm chất đồng phân (S,S)

(9,1mg). MS (apci) m/z = 471,2 (M+H).

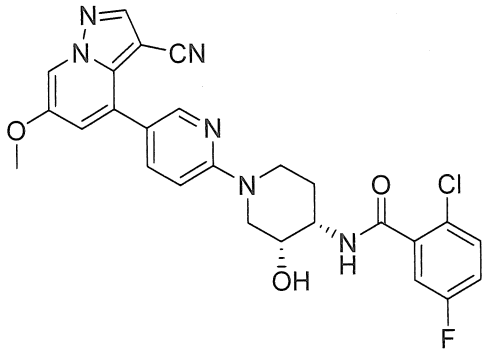
Ví dụ 716



4-(6-((3r,4r)-3-amino-4-(2-isopropoxyetoxy)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hỗn hợp của tert-butyl ((3r,4r)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-hydroxypiperidin-3-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P158**, 0,035g, 0,073mmol), 2-(2-bromoetoxy)propan (0,012g, 0,073mmol) và NaH (0,0035g, 0,088mmol) trong DMF (0,49ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp này được cô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (ACN 5-95% trong nước với TFA 1%). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô và phân bố giữa DCM và $NaHCO_3$ bão hòa. Sau khi tách pha và chiết trong nước bằng DCM, các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (2,9mg, hiệu suất 8,5%). MS (apci) m/z = 465,3 (M+H).

Ví dụ 717

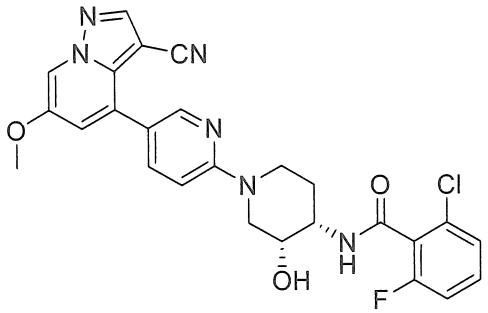


2-clo-N-((3R,4S)-1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-5-flobenzamit

Hỗn hợp của 4-(6-((3R,4S)-4-amino-3-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P159**, 0,025g, 0,0686mmol), axit 2-clo-5-flobenzoic (0,0180g, 0,103mmol), HATU (0,0522g, 0,137mmol) và bazơ Hunig (0,0358ml, 0,206mmol) trong DMSO (0,686ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được xử lý bằng DCM và nước. Lớp hữu

cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (ACN 5-95% trong nước với TFA 1%). Các phân đoạn kết hợp chứa sản phẩm được xử lý bằng DCM và $NaHCO_3$ bão hòa Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (0,0198g, hiệu suất 55,4%). MS (apci) m/z = 521,1 (M+H).

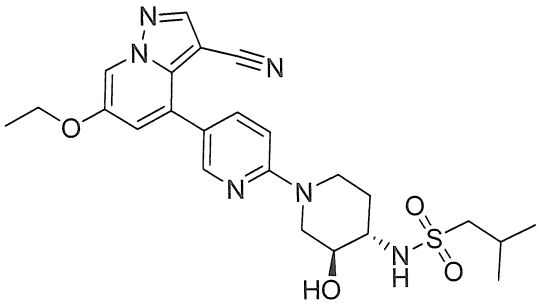
Ví dụ 718



2-clo-N-((3R,4S)-1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-6-flobenzamit

Sản phẩm nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình đã mô tả trong **Ví dụ 717**, thay thế axit 2-clo-5-flobenzoic bằng axit 2-clo-6-flobenzoic. MS (apci) m/z = 521,1 (M+H).

Ví dụ 719

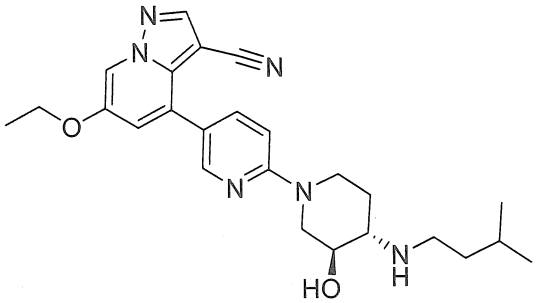


N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-2-metylpropan-1-sulfonamit

Dung dịch chứa 4-(6-((3S,4S)-4-amino-3-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Ví dụ 522, Bước 1**; 30,6mg, 0,0678mmol) và 2-metylpropan-1-sulfonyl clorua (15,9mg, 0,102mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng DIEA (0,118ml, 0,678mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng sắc ký trên silic oxit (EtOAc 30-100% trong hexan) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này

(12,3mg, hiệu suất 36,4%). MS (apci) m/z = 499,2, 521,2 (M+H, M+Na).

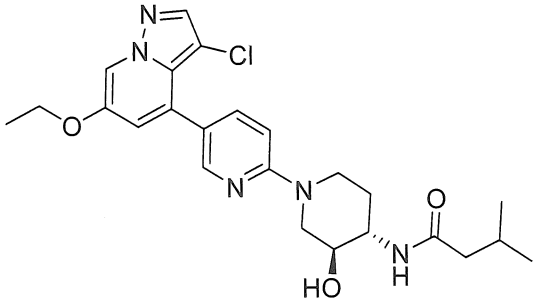
Ví dụ 720



6-etoxy-4-(6-((3S,4S)-3-hydroxy-4-(isopentylamino)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Sản phẩm nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình đã mô tả trong **Ví dụ 719**, thay thế 2-metylpropan-1-sulfonyl clorua bằng 1-bromo-3-metylbutan. Trước tiên, chất thô được xử lý bằng sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-25% trong DCM), sau đó tiến hành HPLC điều chế (15-85% ACN trong nước với TFA 0,1%). Các phân đoạn kết hợp chứa sản phẩm được phân bố giữa $NaHCO_3$ bão hòa và DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được cho đi qua thiết bị tách pha PS-frit và được cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (2,7mg, hiệu suất 8%) MS (apci) m/z = 449,3 (M+H).

Ví dụ 721



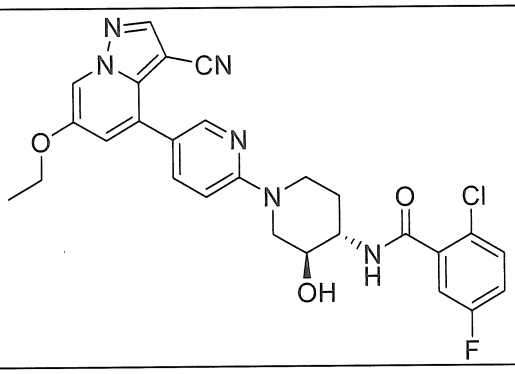
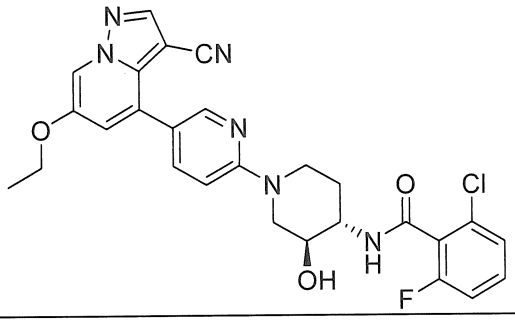
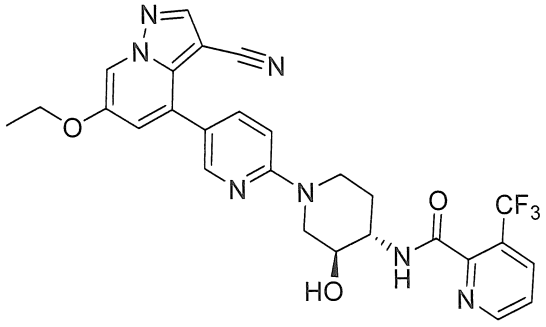
N-((3S,4S)-1-(5-(3-clo-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-3-metylbutanamit

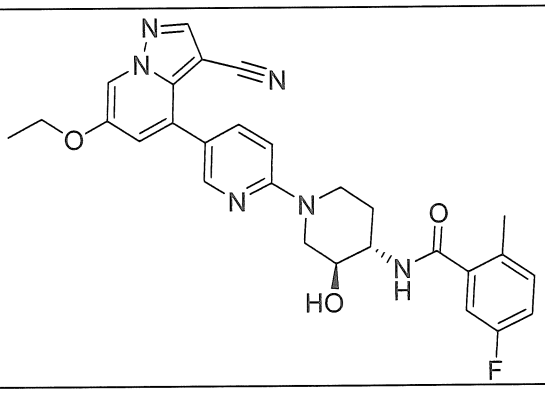
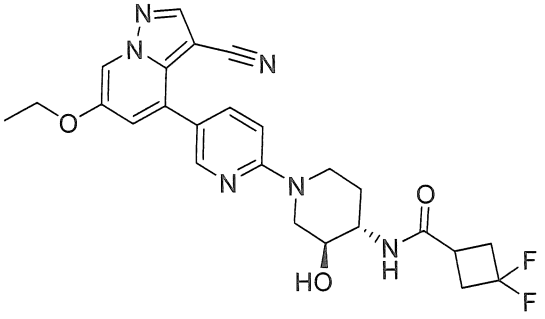
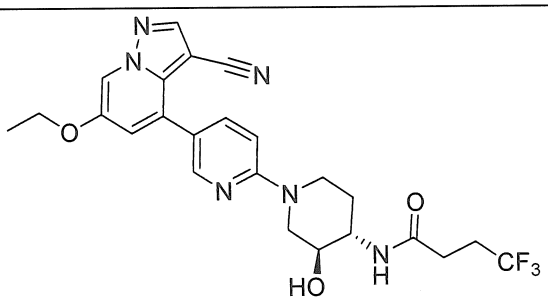
Dung dịch chứa (3S,4S)-4-amino-1-(5-(3-clo-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-3-ol dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P161**; 50mg, 0,109mmol) trong DCM (1ml, 0,109mmol) được xử lý bằng DIEA (0,190ml, 1,09mmol) và 3-metylbutanoyl clorua (19,6mg, 0,163mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 20-100% trong hexan) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu

trắng (14,6mg, hiệu suất 28%). MS (apci) m/z = 472,2 (M+H).

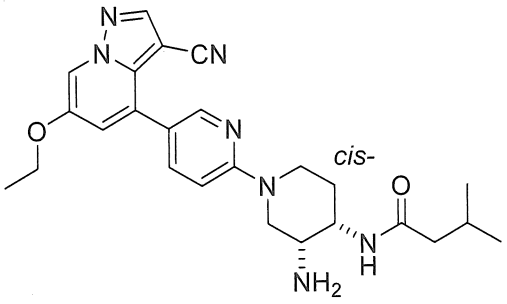
Các hợp chất trong Bảng **X1** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả trong Bước 2 trong quá trình tổng hợp hợp chất N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-1-(triflometyl)xyclobutan-1-carboxamit **(Ví dụ 522)**, thay thế axit 1-(triflometyl)xyclobutan-1-carboxylic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp.

Bảng X1

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
722		2-clo-N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-5-flobenzamit	535,2 (M+H)
723		2-clo-N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-6-flobenzamit	535,1 (M+H)
724		N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-3-(triflometyl)picolinamit	552,1 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
725		N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit	515,2, 557,2 (M+H, M+Na)
726		N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-3,3-difloxyclobutan-1-carboxamit	497,2 (M+H)
727		N-((3S,4S)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-4,4,4-triflobutanamit	503,1 (M+H)

Ví dụ 728



N-((3r,4s)-3-amino-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-3-metylbutanamit

Bước 1: Điều chế hợp chất (3r,4r)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl metansulfonat. Hỗn hợp của tert-butyl ((3r,4r)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-

hydroxypiperidin-3-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P158**, 0,0234g, 0,0489mmol), metansulfonyl clorua (0,00454ml, 0,0587mmol) và bazơ Hunig (0,0128ml, 0,0733mmol) trong DCM (0,489ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được xử lý bằng DCM và nước. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,025g, hiệu suất 91,9%). MS (apci) m/z = 557,2 (M+H).

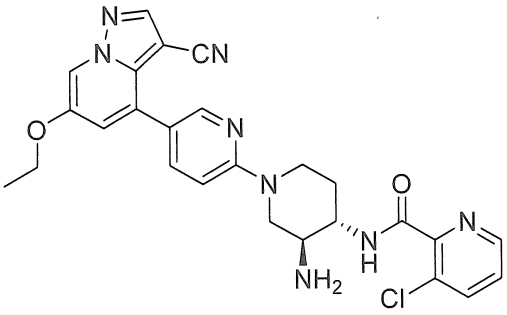
Bước 2: Điều chế hợp chất tert-butyl ((3r,4s)-4-azido-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-3-yl)carbamat. (3r,4r)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl metansulfonat (0,025g, 0,045mmol) và NaN_3 (0,0035g, 0,054mmol) trong DMF (0,45ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp này được xử lý bằng DCM và nước. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,021g, hiệu suất 93%). MS (apci) m/z = 504,2 (M+H).

Bước 3: Điều chế hợp chất tert-butyl ((3r,4s)-4-amino-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-3-yl)carbamat. Tert-butyl ((3r,4s)-4-azido-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-3-yl)carbamat (0,021g, 0,042mmol) và Pd/C được khuấy trong MeOH trong bình cầu chứa H_2 trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,017g, hiệu suất 85%). MS (apci) m/z = 478,2 (M+H).

Bước 4: Điều chế hợp chất N-((3r,4r)-3-amino-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-3-metylbutanamit. Hỗn hợp của tert-butyl ((3r,4s)-4-amino-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-3-yl)carbamat (0,017g, 0,0356mmol), axit 3-metylbutanoic (0,00545g, 0,0534mmol), HATU (0,0271g, 0,0712mmol) và bazơ Hunig (0,00806ml, 0,0463mmol) trong DMSO (0,356ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được xử lý bằng DCM và nước. Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô, và sau đó được khuấy trong DCM (1ml) và TFA (1ml) trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô và sau đó được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (ACN 5-95% trong nước với TFA 1%). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và xử lý bằng DCM và $NaHCO_3$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này

(0,0066g, hiệu suất 40%). MS (apci) m/z = 462,2 (M+H).

Ví dụ 729



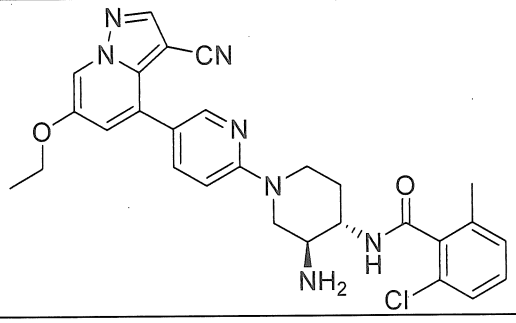
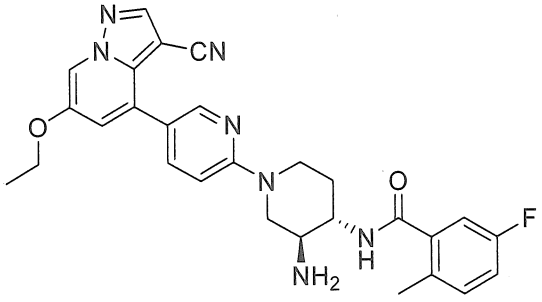
N-((3S,4S)-3-amino-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-3-clopicolinamit

Hỗn hợp của tert-butyl ((3S,4S)-4-amino-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-3-yl)carbamat (**Hợp chất trung gian P162**; 0,026g, 0,0544mmol), axit 3-clopicolinic (0,00944g, 0,0599mmol), HATU (0,0414g, 0,109mmol) và bazơ Hunig (0,0123ml, 0,0708mmol) trong DMSO (0,544ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được xử lý bằng DCM và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cô được được khuấy trong DCM (1ml) và TFA (1ml) trong 1 giờ, sau đó được cô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (axetonitril 5-95% trong nước với TFA 1%). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và phân bố giữa DCM và $NaHCO_3$ bão hòa. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (0,008g, hiệu suất 28,4%). MS (apci) m/z = 517,2 (M+H).

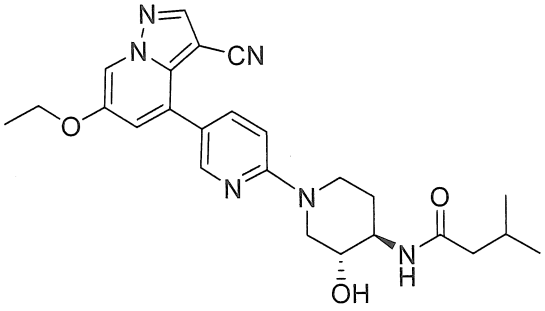
Các hợp chất trong Bảng **X2** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả trong **Ví dụ 729**, thay thế axit 3-clopicolinic bằng axit carboxylic thích hợp. Các phản ứng được theo dõi khi kết thúc bằng phương pháp LCMS, và các khoảng thời gian phản ứng được điều chỉnh cho phù hợp. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách khi tinh chế sắc ký bằng cách sử dụng dung môi rửa giải gradien thích hợp.

Bảng X2

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS (apci) m/z
730		N-((3S,4S)-3-amino-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-2-clo-6-metylbenzamit	530,2 (M+H)
731		N-((3S,4S)-3-amino-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-5-flo-2-metylbenzamit	514,2 (M+H)

Ví dụ 732



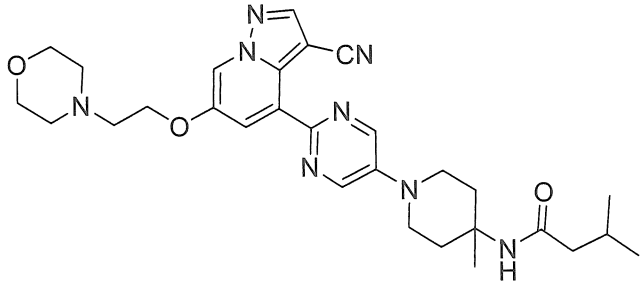
N-((3R,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-3-metylbutanamit

Bước 1: Điều chế hợp chất 4-(6-((3R,4R)-4-amino-3-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl ((3R,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)carbamat (**Ví dụ 512**; 110mg, 0,23mmol) trong DCM (2ml) được cho thêm TFA (1ml). Sau khi khuấy trong 90 phút, hỗn hợp phản ứng được cô, hòa tan trong lượng tối thiểu của MeOH và được cho đi qua nút nhựa P1-HCO3. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm, với hiệu suất định lượng theo giả định. MS (apci) m/z = 379,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất N-((3R,4R)-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-

a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-3-hydroxypiperidin-4-yl)-3-metylbutanamit. Hỗn hợp của 4-(6-((3R,4R)-4-amino-3-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (24mg, 0,0634mmol), axit 3-metylbutanoic (0,01ml, 0,063mmol), DCM (0,6ml), DIEA (0,066ml, 0,38mmol) và HATU (29mg, 0,076mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM và nước (mỗi loại 10ml). Lớp hữu cơ được cô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (axetonitril 5-95% trong nước với TFA 1%) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (2mg, hiệu suất 6%). MS (apci) m/z = 463,2 (M+H).

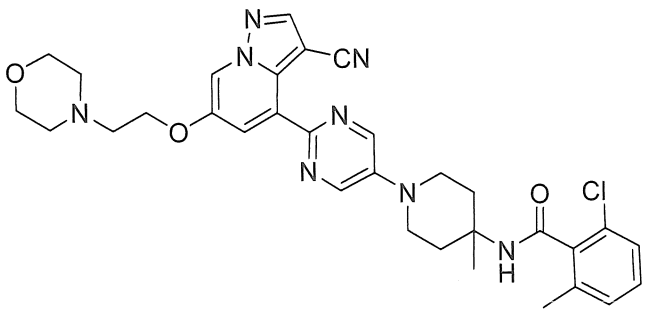
Ví dụ 733



N-(1-(2-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrimidin-5-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-metylbutanamit

Dung dịch chứa 4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**P163**, 4mg, 0,00865mmol) trong DCM (0,3ml) được cho thêm axit 3-metylbutanoic (0,001ml, 0,013mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,009ml, 0,052mmol) và HATU (4,3mg, 0,0112mmol). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM và $NaHCO_3$ bão hòa. Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng DCM (3 x 10ml). Các chất chiết hữu cơ được kết hợp và cô. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (axetonitril 5-95% trong nước với TFA 1%) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1,7mg, hiệu suất 36%). MS (apci) m/z = 547,3 (M+H).

Ví dụ 734



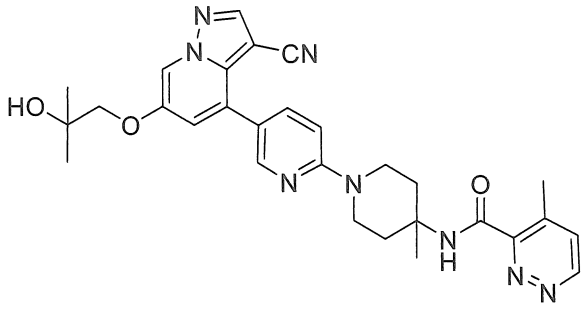
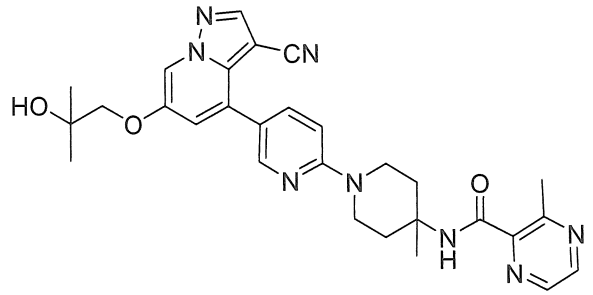
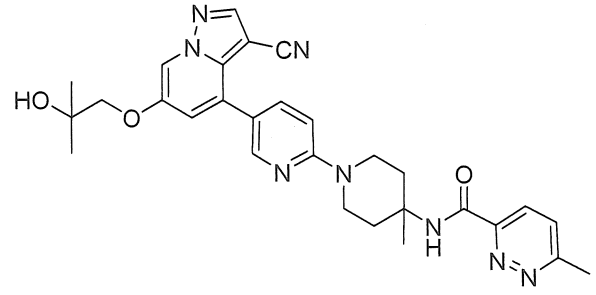
2-clo-N-(1-(2-(3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-

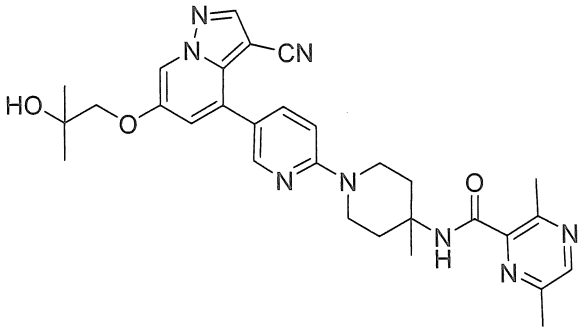
yl)pyrimidin-5-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả trong **Ví dụ 733**, thay thế axit 3-metylbutanoic bằng axit 2-clo-6-metylbenzoic. MS (apci) m/z = 615,2 (M+H).

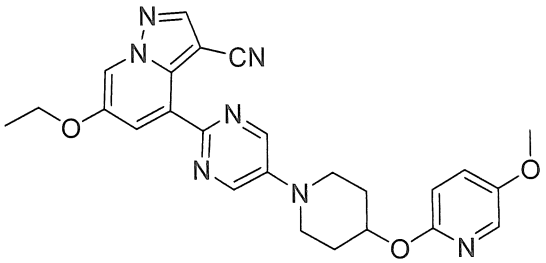
Các hợp chất trong **Bảng X3** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như được mô tả trong **Ví dụ 88**, thay thế axit 3,6-dimetylpicolinic bằng axit carboxylic thích hợp.

Bảng X3

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
735		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-4-metylpyridazin-3-carboxamit	541,2 (M+H)
736		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-metylpyrazin-2-carboxamit	541,2 (M+H)
737		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-	541,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
		metylpyridazin-3-carboxamit	
738		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3,6-dimetylpyrazin-2-carboxamit	555,3 (M+H)

Ví dụ 739



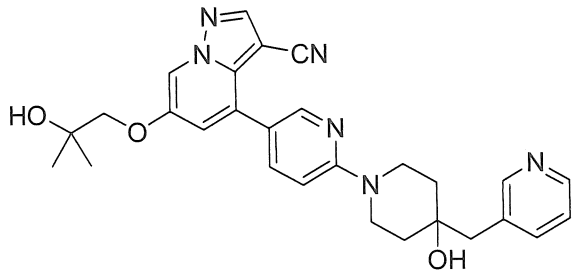
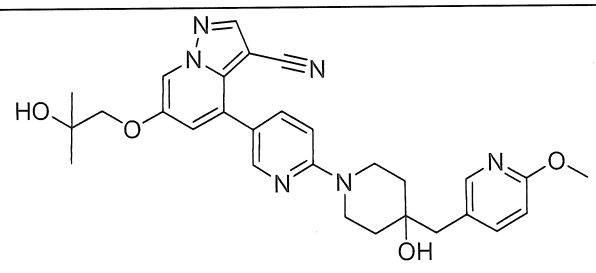
6-etoxy-4-(5-(4-((5-metoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

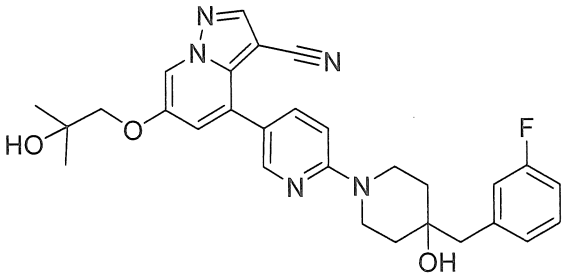
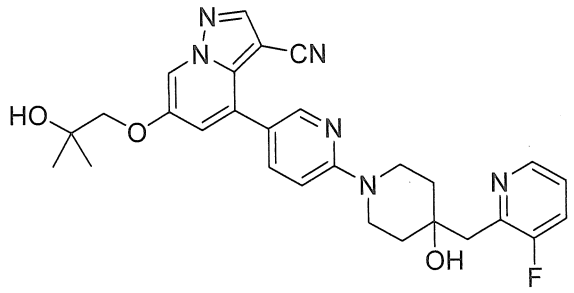
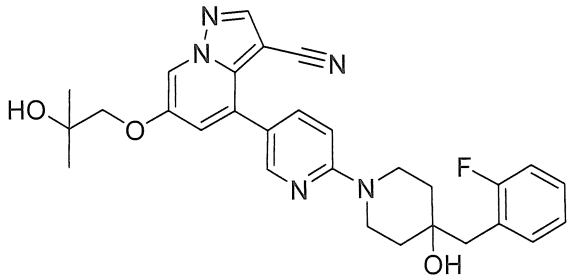
Bước 1: Điều chế hợp chất 4-(5-bromopyrimidin-2-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Axit (3-xyano-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)boronic (**Hợp chất trung gian P110**, 190mg, 0,61mmol) và 5-bromo-2-iodopyrimidin (225mg, 0,789mmol) trong dioxan (2ml) được cho thêm XPhos (58mg, 0,121mmol), $Pd_2(dba)_3$ (3,3mg, 0,03mmol) và K_3PO_4 (dung dịch 2M, 0,9ml, 1,8mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi agon và gia nhiệt ở nhiệt độ 85°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được phân bố trong DCM:nước theo tỷ lệ 1:1 (30ml). Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng DCM (2 x 15ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và cô. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-60%/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (30mg, hiệu suất 14%).

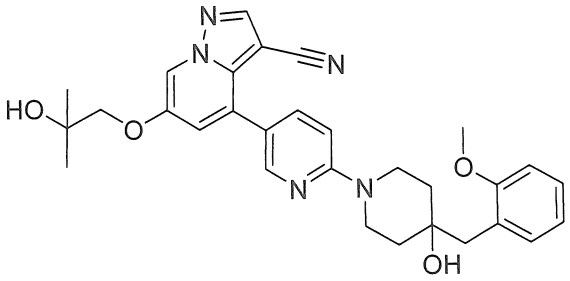
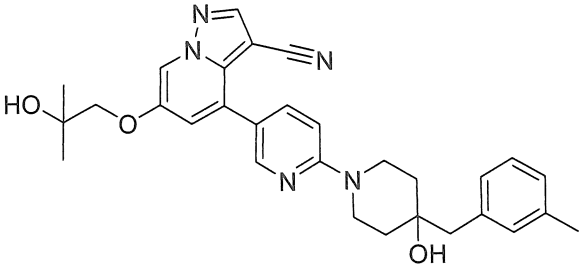
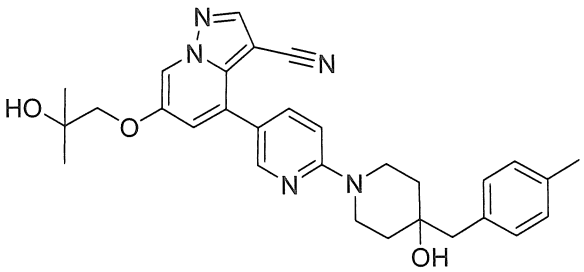
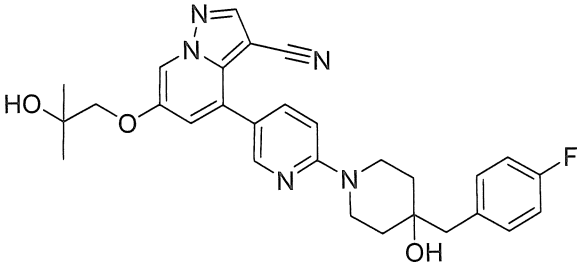
Bước 2: Điều chế hợp chất 6-etoxy-4-(5-(4-((5-metoxypyridin-2-yl)oxy)piperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hỗn hợp của 4-(5-bromopyrimidin-2-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (30mg, 0,087mmol), 5-metoxy-2-(piperidin-4-yloxy)pyridin (37mg, 0,18mmol), Cs_2CO_3 (57mg, 0,17mmol), XPhos (4mg, 0,0087mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (4mg, 0,0044mmol) trong dioxan (0,44ml) được thổi agon, và khuấy ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được phân bố trong DCM:nước theo tỷ lệ 1:1 (20ml). Sau khi tách pha, pha nước được chiết bằng DCM (2 x 10ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và cô. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (MeOH 10% trong DCM) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1,4mg, hiệu suất 3%). MS (apci) m/z = 472,2 (M+H).

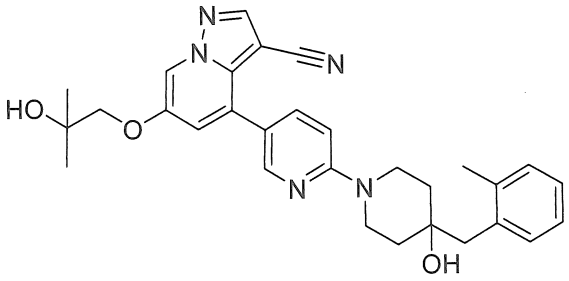
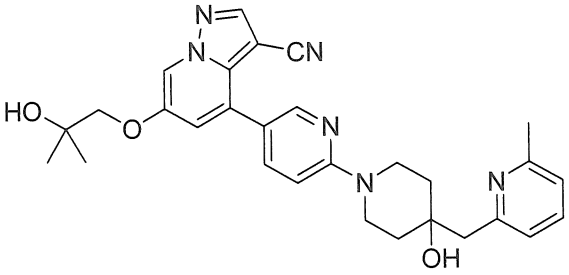
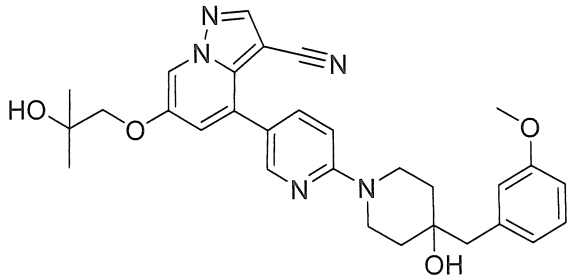
Các hợp chất trong **Bảng X4** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như được mô tả trong **Ví dụ 706**, thay thế 4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-ol hydroclorua bằng hợp chất trung gian piperidin thích hợp.

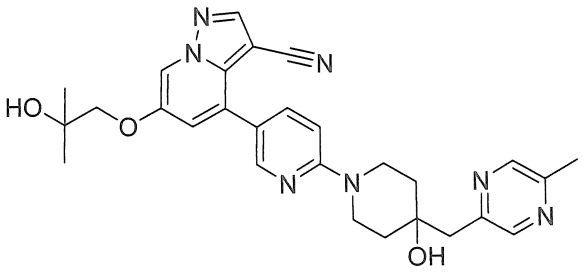
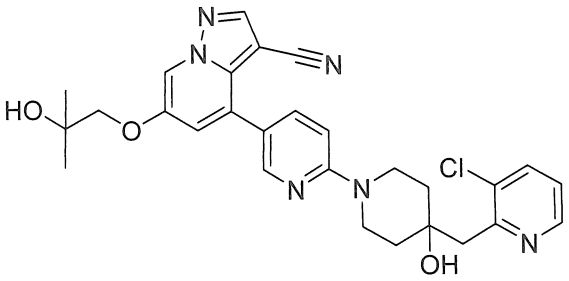
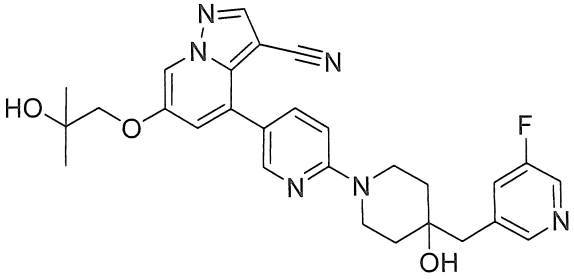
Bảng X4

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z	Hợp chất trung gian
740		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-hydroxy-4-(pyridin-3-ylmetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	499,2 (M+H)	4-(pyridin-3-ylmetyl) piperidin-4-ol hydroclorua (có bán trên thị trường)
741		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-hydroxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperidin-	529,2 (M+H)	**R66**

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z	Hợp chất trung gian
		1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril		
742		4-(6-(4-(3-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	516,2 (M+H)	**R67**
743		4-(6-(4-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	517,2 (M+H)	**R68**
744		4-(6-(4-(2-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	516,3 (M+H)	**R55**

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z	Hợp chất trung gian
745		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-hydroxy-4-(2-metoxybenzyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	528,3 (M+H)	**R56**
746		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-hydroxy-4-(3-metylbenzyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	512,3 (M+H)	**R62**
747		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-hydroxy-4-(4-metylbenzyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	512,2 (M+H)	**R63**
748		4-(6-(4-(4-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyraz	516,2 (M+H)	**R57**

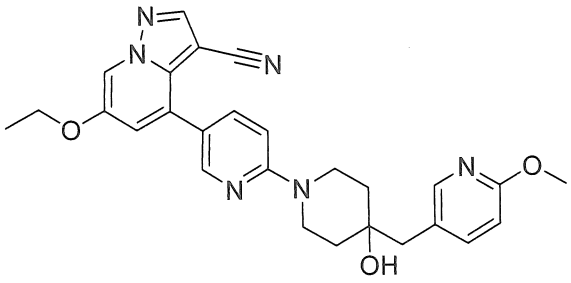
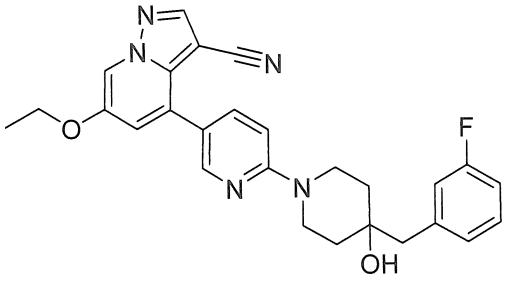
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z	Hợp chất trung gian
		olo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril		
749		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-hydroxy-4-(2-metylbenzyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	512,3 (M+H)	**R64**
750		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-hydroxy-4-((6-metylpyridin-2-yl)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	513,2 (M+H)	**R58**
751		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-hydroxy-4-(3-metoxybenzyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	528,3 (M+H)	**R59**

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z	Hợp chất trung gian
752		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(6-(4-hydroxy-4-((5-metylpyrazin-2-yl)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	514,3 (M+H)	**R65**
753		4-(6-(4-((3-clopyridin-2-yl)metyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	533,2 (M+H)	**R60**
754		4-(6-(4-((5-flopyridin-3-yl)metyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	517,3 (M+H)	**R61**

Các hợp chất trong **Bảng X5** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như được mô tả trong **Ví dụ 325**, thay thế 4-benzylpiperidin-4-ol bằng hợp chất trung

gian piperidin thích hợp.

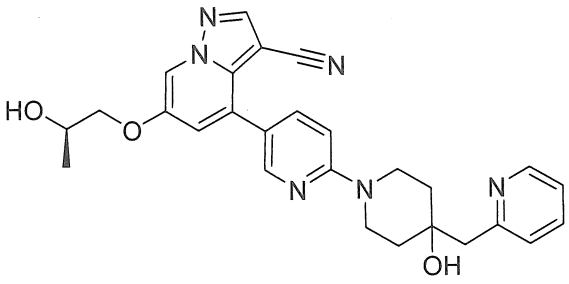
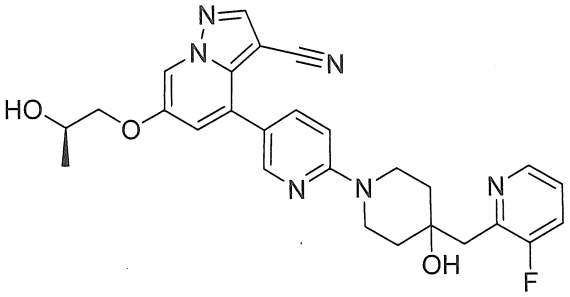
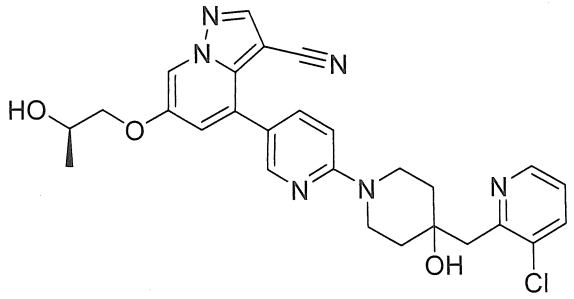
Bảng X5

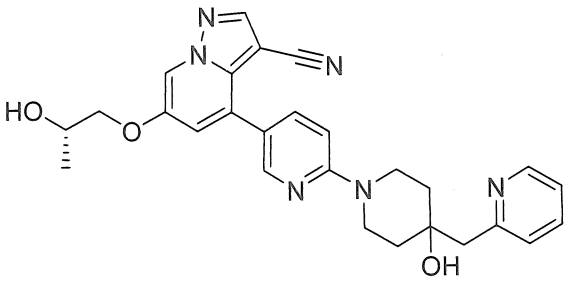
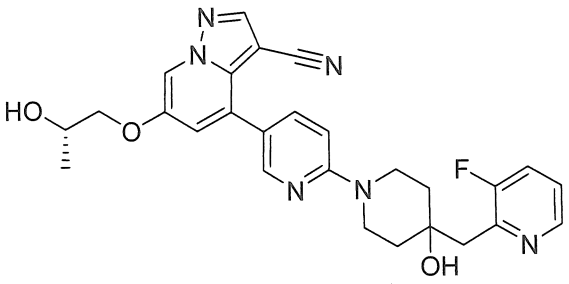
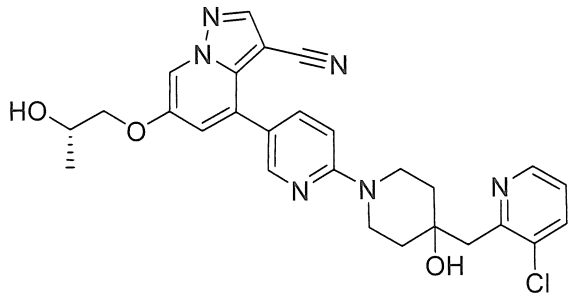
Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z	Hợp chất trung gian
755		6-etoxy-4-(6-(4-hydroxy-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	485,2 (M+H)	R66
756		6-etoxy-4-(6-(4-(3-flobenzyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	472,2 (M+H)	R67

Các hợp chất trong **Bảng X6** được điều chế theo quy trình đã mô tả trong **Ví dụ 415**, cho **Hợp chất trung gian P80** (Phương pháp A) hoặc **Hợp chất trung gian P165** (Phương pháp B) phản ứng với hợp chất trung gian piperidin thích hợp.

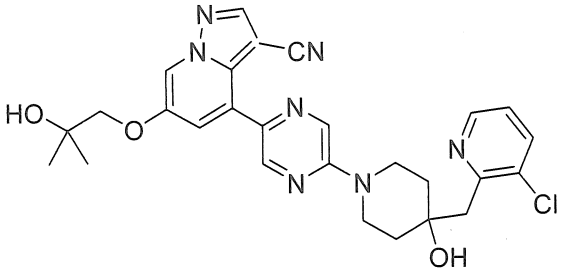
Bảng X6

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z	Hợp chất trung gian (Phương pháp)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z	Hợp chất trung gian (Phương pháp)
757		(R)-4-(6-(4-hydroxy-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxypropoxy) pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	485,3 (M+H)	4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-ol hydroclorua (có bán trên thị trường) (Phương pháp A)
758		(R)-4-(6-(4-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxypropoxy) pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	503,2 (M+H)	**R68** (Phương pháp A)
759		(R)-4-(6-(4-((3-clopyridin-2-yl)metyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxypropoxy) pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	519,1 (M+H)	**R60** (Phương pháp A)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	MS m/z	Hợp chất trung gian (Phương pháp)
760		(S)-4-(6-(4-hydroxy-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxypropoxy) pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	485,2 (M+H)	4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-ol hydroclorua (có bán trên thị trường) (Phương pháp B)
761		(S)-4-(6-(4-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxypropoxy) pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	503,2 (M+H)	**R68** (Phương pháp B)
762		(S)-4-(6-(4-((3-clopyridin-2-yl)metyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxypropoxy) pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	519,2 (M+H)	**R60** (Phương pháp B)

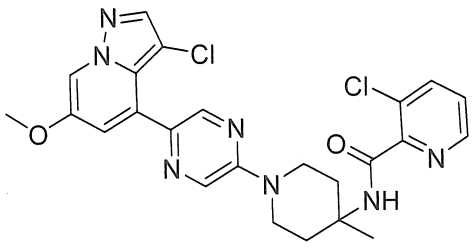
Ví dụ 763



4-(5-(4-((3-clopyridin-2-yl)metyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bình cao áp được nạp 6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**P166** 76,0mg, 0,213mmol), 1-(5-clopyrazin-2-yl)-4-((3-clopyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-ol (**R69**, 65,6mg, 0,193mmol), và K_3PO_4 (123mg, 0,580mmol), sau đó nạp 1,4-dioxan (1,5ml) và nước (0,2ml). Hỗn hợp phản ứng được thổi N_2 trong 10 phút trước khi $Pd_2(dba)_3$ (8,85mg, 0,00967mmol) và XPhos (18,4mg, 0,0387mmol) được đưa vào. Hỗn hợp phản ứng được thổi N_2 trong 3 phút nữa trước khi hỗn hợp này được bịt kín và gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C trong 3 ngày để đạt tỷ lệ chuyển hóa ~79% (theo phương pháp LCMS). Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ACN:H_2O theo tỷ lệ 60/40 với TFA 2% và được lọc qua bộ lọc Pall Acrodisc để loại bỏ các chất rắn. Phần nước lọc được cô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (ACN 40-60%/H_2O với TFA 0,1%). Các phân đoạn kết hợp chứa sản phẩm được cô, và phần cặn được hòa tan trong MeOH và lọc qua nhựa MP-HCO_3. Phần nước lọc được cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng (2,0mg, 1,9%). MS (apci) m/z = 534,2 (M+H).

Ví dụ 764

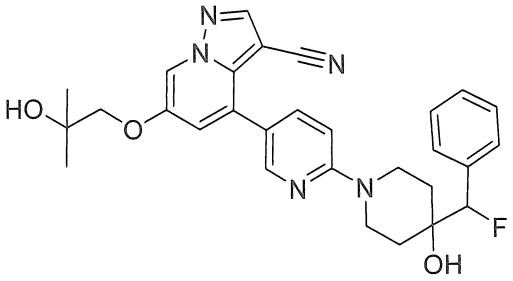


3-clo-N-(1-(5-(3-clo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Hỗn hợp của axit 3-clopicolinic (23mg, 0,14mmol) và HATU (37mg, 0,097mmol) trong DCM (2,4ml) được cho thêm DIEA (84µl, 0,48mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, 1-(5-(3-clo-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-

4-metylpiperidin-4-amin (**Hợp chất trung gian P175**, 29mg, 0,078mmol) được cho thêm vào theo một phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường, sau đó được phân bố trong NH_4Cl bão hòa và DCM. Sau khi tách pha, lớp hữu cơ được cô và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (20mg, 50%). MS (apci) m/z = 512,2 (M+H).

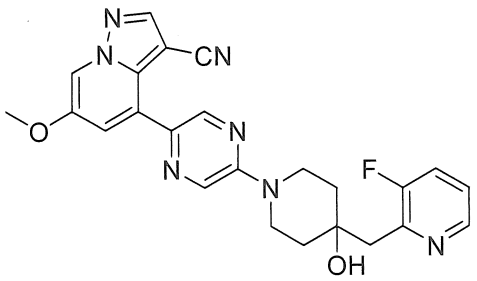
Ví dụ 765



4-(6-(4-(flo(phenyl)metyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Dung dịch chứa 1-clometyl-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2,2,2]octan bis(tetrafloborat) (115mg, 0,325mmol) và V_2O_3 (2,87mg, 0,0192mmol) trong CH_3CN (2ml) được cho thêm 4-(6-(4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Ví dụ 27**, 95,3mg, 0,192mmol). Hỗn hợp phản ứng được đông lạnh ở nhiệt độ -78°C, và thổi không khí. Hỗn hợp này được làm ấm dần đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Sau khi pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H_2O, hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (ACN 20-80% trong H_2O với TFA 0,1%). Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô, hòa tan trong lượng tối thiểu của MeOH, và được cho đi qua nhựa PL-HCO3. Phần nước lọc được cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (4,2mg, hiệu suất 4%). MS (apci) m/z = 516,2 (M+H).

Ví dụ 766



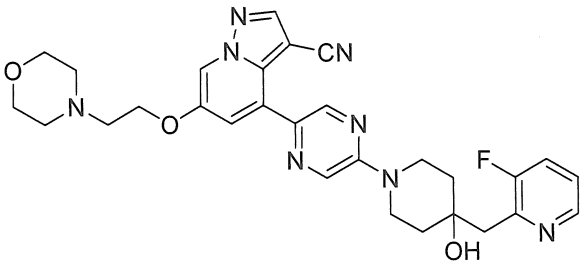
4-(5-(4-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-

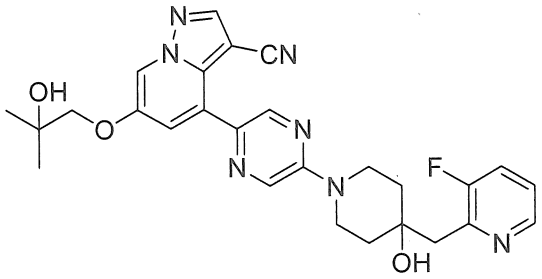
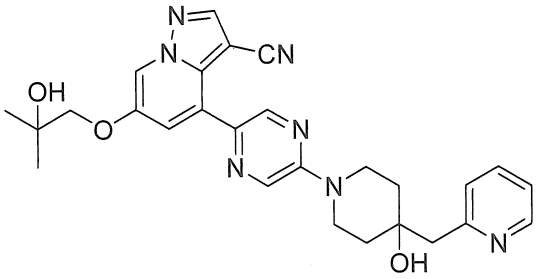
metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất 6-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P168**, 126mg, 0,211mmol) và 1-(5-clopyrazin-2-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-ol (**Hợp chất trung gian R70**, 68mg, 0,211mmol) trong dioxan (1,5ml) được cho thêm XPhos (20mg, 0,04mmol), $Pd_2(dba)_3$ (10mg, 0,011mmol) và K_3PO_4 (2 M aq, 0,3ml, 0,3mmol). Hỗn hợp này được thổi Ar và gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C trong 17 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được phân bố trong DCM/nước theo tỷ lệ 1:1 (30ml). Sau khi tách pha, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và được cô. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (axetonitril 5-95% trong nước với TFA 1%) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (3,4mg, hiệu suất 2,8%). MS (apci) m/z = 460,2 (M+H).

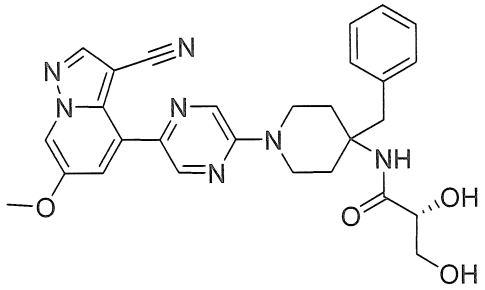
Các hợp chất trong **Bảng X7** được điều chế theo quy trình đã mô tả trong **Ví dụ 766**, liên kết các hợp chất trung gian boronat và halogenua thích hợp.

Bảng X7

Ví dụ số	**Cấu trúc**	**Tên hóa học**	**LCMS m/z**	**Chất phản ứng Hợp chất trung gian**
767		4-(5-(4-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-(2-morpholinoetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	559,2 (M+H)	**P12 và R70**

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z	Chất phản ứng Hợp chất trung gian
768		4-(5-(4-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	518,2 (M+H)	**P166 và R70**
769		6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-4-(5-(4-hydroxy-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril	500,2 (M+H)	**P166 và R71**

Ví dụ 770

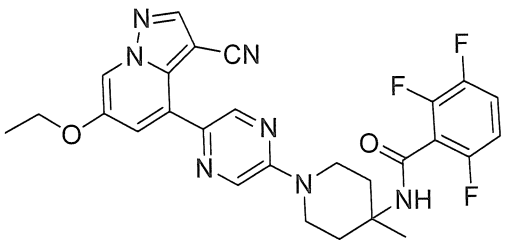


(R)-N-(4-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)-2,3-dihydroxypropanamit

Bước 1: Điều chế hợp chất 4-(5-(4-amino-4-benzylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Hợp chất nêu ở đề mục này (62,7mg, hiệu suất 53%) được điều chế theo phương pháp giống như phương pháp được mô tả trong **Ví dụ 766**, thay thế 1-(5-clopyrazin-2-yl)-4-((3-flopyridin-2-yl)metyl)piperidin-4-ol bằng 4-benzyl-1-(5-clopyrazin-2-yl)piperidin-4-amin (**Hợp chất trung gian R72**). LCMS m/z = 440,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (R)-N-(4-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)-2,3-dihydroxypropanamit. Hỗn hợp của muối hemicanxi của axit D-glyxeric (5,79mg, 0,0396mmol) và HATU trong DMA được cho thêm N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (9,19µl, 0,0528mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, 4-(5-(4-amino-4-benzylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (11,6mg, 0,0264mmol) được đưa vào và phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, rửa bằng nước (3 lần) và nước muối (1 lần), sau đó được cô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (MeCN 5-95%/H_2O/TFA 0,2%). Các phân đoạn kết hợp chứa sản phẩm được cô, sau đó được hòa tan trong $NaHCO_3$ bão hòa và DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1. Lớp hữu cơ được tách ra và cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (4mg, 27%). MS (apci) m/z = 528,2 (M+H).

Ví dụ 771

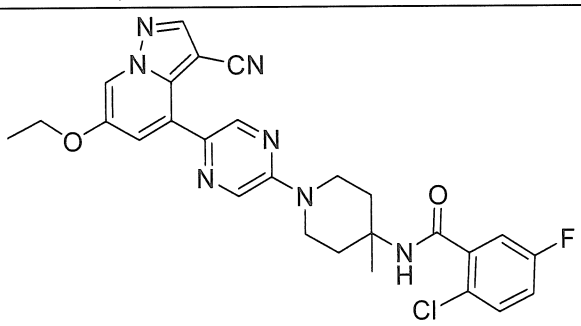
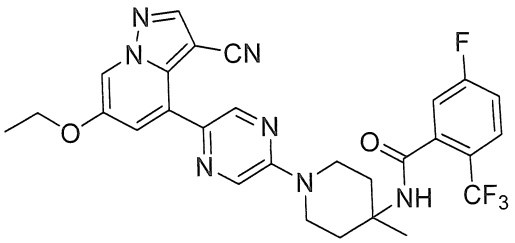
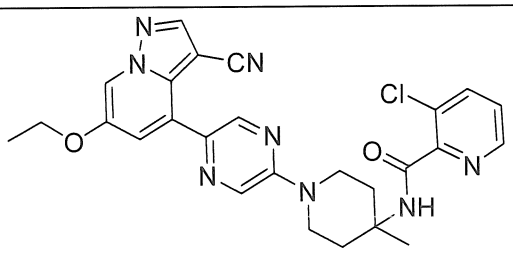


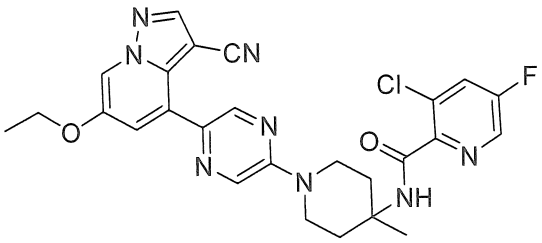
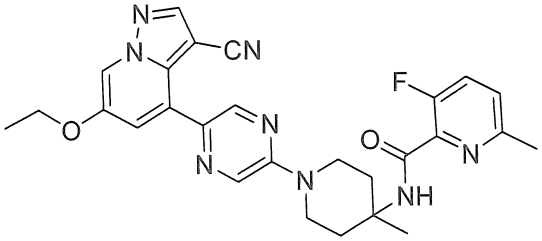
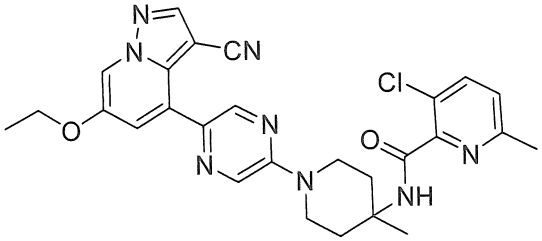
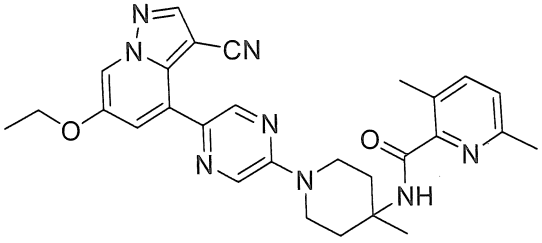
N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2,3,6-triflobenzamit

Hỗn hợp của axit 2,3,6-triflobenzoic (22mg, 0,12mmol) và HATU (31mg, 0,083mmol) trong DCM (2,1ml) được cho thêm DIEA (72µl, 0,41mmol) và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó cho thêm 4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (**Hợp chất trung gian P172**; 25mg, 0,041mmol) theo một phần. Sau khi được khuấy trong 2 giờ nữa, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng NH_4Cl bão hòa (2ml) và được cho đi qua thiết bị tách pha frit. Phần nước lọc hữu cơ được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (17mg, 77%). MS (apci) m/z = 536,1 (M+H).

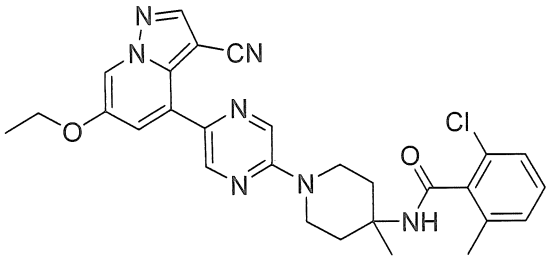
Các hợp chất trong **Bảng X8** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như được mô tả trong **Ví dụ 771**, thay thế axit 2,3,6-triflobenzoic bằng axit carboxylic thích hợp.

Bảng X8

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
772		2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flobenzamit	534,2 (M+H)
773		N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-(triflometyl)benzamit	568,2 (M+H)
774		3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-	517,1 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
		4-yl)picolinamit	
775		3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flopicolinamit	535,1 (M+H)
776		N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3-flo-6-metylpicolinamit	515,2 (M+H)
777		3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylpicolinamit	531,2, 553,2 (M+H, M+Na)
778		N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-3,6-dimetylpicolinamit	511,2 (M+H)

Ví dụ 779



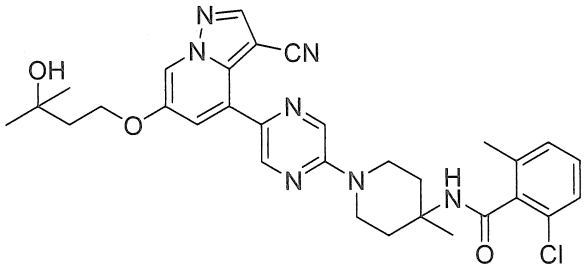
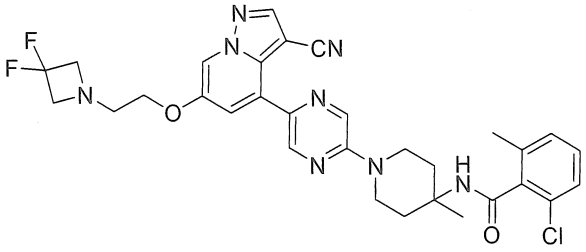
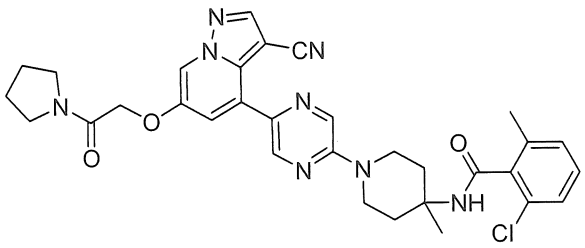
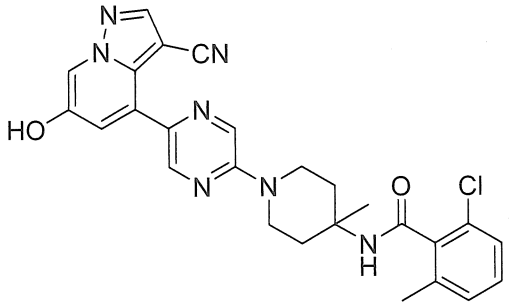
2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit

Trong ống cao áp có dung tích 15ml được nạp 4-bromo-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P5**; 15mg, 0,056mmol) và dioxan (0,5ml) để tạo ra huyền phù, sau đó cho thêm nước (0,15ml), Cs_2CO_3 (55mg, 0,17mmol) và 2-clo-6-metyl-N-(4-metyl-1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)benzamit (**Hợp chất trung gian R49**; 37mg, 0,056mmol). Hỗn hợp này được thổi N_2 trong 5 phút trước khi XPHOS (11mg, 0,023mmol) và Pd_2dba_3 (5,2mg, 0,0056mmol) được thêm vào, sau đó thổi N_2 trong 5 phút nữa trước khi hỗn hợp phản ứng được bịt kín và gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 17 giờ. Khi được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10ml) và chiết bằng DCM (2 x 10ml). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng $MgSO_4$), được lọc, và cô. Trước tiên, chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (MeCN 5-95%H_2O với TFA 0,2%), sau đó sắc ký trên silic oxit (axeton 0-100%/hexan) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (2,1mg, 7%). MS (apci) m/z = 530,2 (M+H).

Các hợp chất trong **Bảng X9** được điều chế theo quy trình đã mô tả trong **Ví dụ 779**, thay thế 4-bromo-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bằng hợp chất trung gian bromua thích hợp.

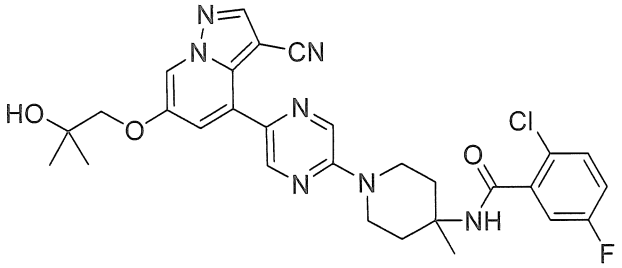
Bảng X9

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z	Hợp chất trung gian bromua

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z	Hợp chất trung gian bromua
780 *		2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit	588,2 (M+H)	P169
781		2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-(3,3-difloazetidin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit	621,2 (M+H)	P170
782		2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-oxo-2-(pyrolidin-1-yl)etoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit	613,2 (M+H)	P171
783		2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylbenzamit	502,1 (M+H)	P1

*Ghi chú: nhóm bảo vệ TBS được loại bỏ trong khi tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (ACN 5-95% trong nước với TFA 0,1%).

Ví dụ 784

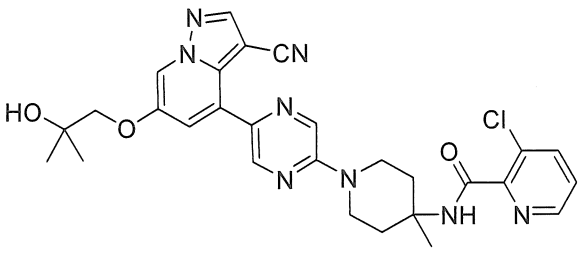


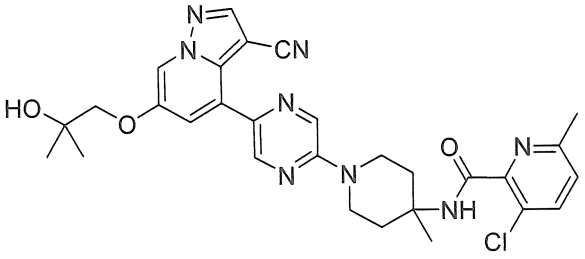
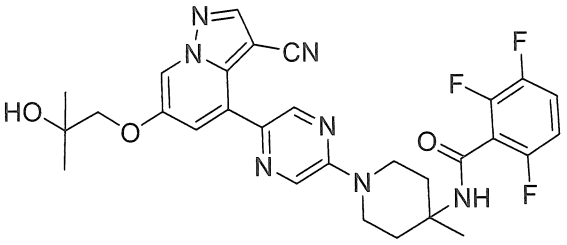
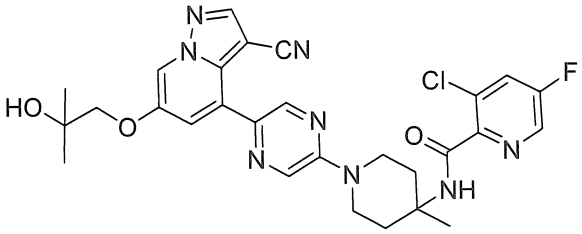
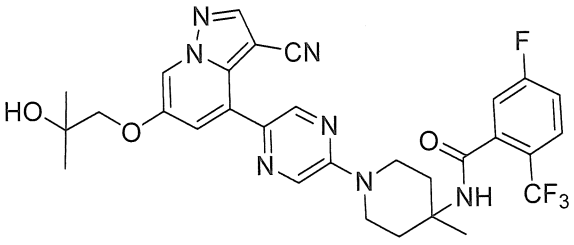
2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flobenzamit

Huyền phù chứa 4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril dihydroclorua (**Hợp chất trung gian P173**; 10mg, 0,020mmol) trong DCM (0,2ml) được cho thêm axit 2-clo-5-flobenzoic (4,2mg, 0,024mmol), DIEA (14µl, 0,081mmol) và HATU (12mg, 0,030mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày, sau đó được pha loãng bằng H_2O (10ml), chiết bằng DCM (3 x 10ml), và các pha hữu cơ kết hợp được cô. Chất thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (MeCN 5-95%/H_2O với TFA 0,1%). Các phân đoạn kết hợp chứa sản phẩm đươc pha loãng bằng $NaHCO_3$ bão hòa (10ml) và chiết bằng DCM (3 x 10ml). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15ml), làm khô (bằng $MgSO_4$), được lọc, và cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1,2mg, 10%). MS (apci) m/z = 578,2 (M+H).

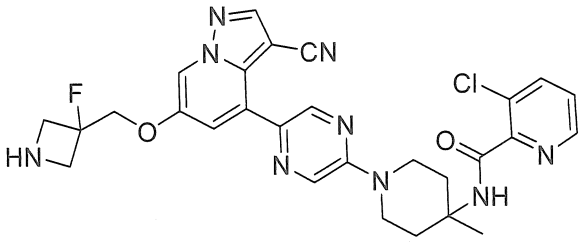
Các hợp chất trong **Bảng X10** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như được mô tả trong **Ví dụ 784**, thay thế axit 2-clo-5-flobenzoic bằng axit carboxylic thích hợp.

Bảng X10

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
785		3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit	561,2, 583,2 (M+H, M+Na)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
786		3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylpicolinamit	575,2, 597,2 (M+H, M+Na)
787		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2,3,6-triflobenzamit	580,2 (M+H)
788		3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flopicolinamit	579,2 (M+H)
789		N-(1-(5-(3-xyano-6-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-(triflometyl)benzamit	612,2, 634,2 (M+H, M+Na)

Ví dụ 790

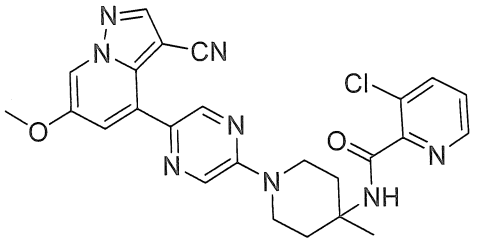


3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-((3-floazetidin-3-yl)metoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl 3-(((4-(5-(4-(3-clopicolinamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat. Hỗn hợp của axit 3-clopicolinic (24mg, 0,15mmol) và HATU (38mg, 0,10mmol) trong DCM (2,5ml) được xử lý bằng DIEA (88µl, 0,50mmol), sau đó được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng trước khi tert-butyl 3-(((4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat (**Hợp chất trung gian P153**; 27mg, 0,050mmol) được cho thêm vào theo một phần. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng NH_4Cl (dung dịch nước) bão hòa (2ml) và được cho đi qua thiết bị tách pha frit. Phần nước lọc được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (34mg, hiệu suất định lượng). LCMS m/z = 676,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (R)-N-(4-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)piperidin-4-yl)-2,3-dihydroxypropanamit. Dung dịch chứa tert-butyl 3-(((4-(5-(4-(3-clopicolinamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)-3-floazetidin-1-carboxylat (34mg, 0,050mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng TFA (2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ môi trường trước khi hỗn hợp này được cô trong chân không và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (MeOH 0-10% trong DCM với NH_4OH 0,1%) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (12mg, 41%). MS (apci) m/z = 576,2 (M+H).

Ví dụ 791

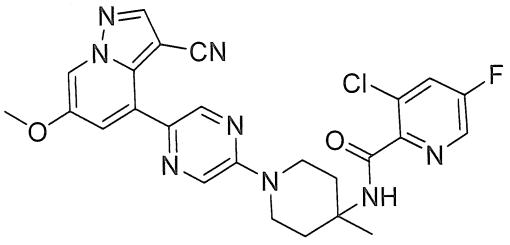
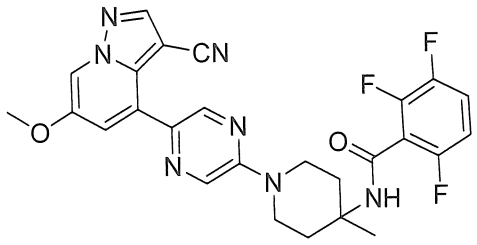


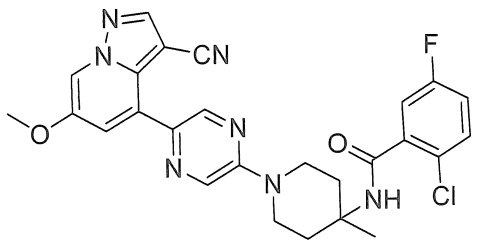
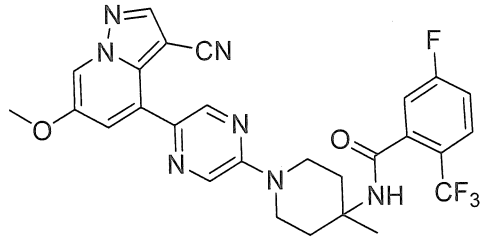
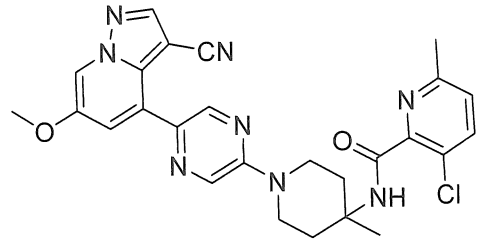
3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Hỗn hợp của axit 3-clopicolinic (15mg, 0,096mmol) và HATU (24mg, 0,064mmol) trong DCM (1,6ml) được cho thêm DIEA (56µl, 0,32mmol), sau đó được khuấy trong 30 phút trước khi 4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) (**Hợp chất trung gian P174**; 20mg, 0,032mmol) được thêm vào theo một phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được pha loãng bằng NH_4Cl (dung dịch nước) bão hòa (2ml) và được cho đi qua thiết bị tách pha frit. Phần nước lọc hữu cơ được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (14mg, 87%). MS (apci) m/z = 503,2 (M+H).

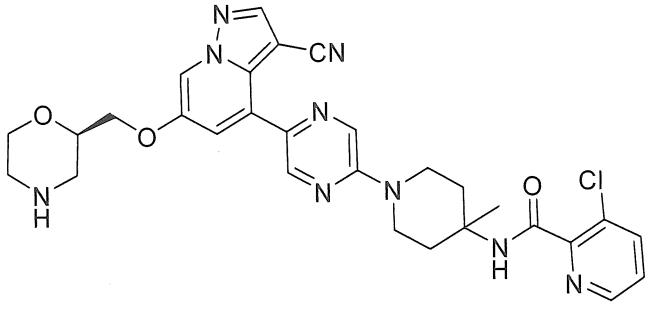
Các hợp chất trong **Bảng X11** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như được mô tả trong **Ví dụ 791**, thay thế axit 3-clopicolinic bằng axit carboxylic thích hợp.

Bảng X11

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
792		3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flopicolinamit	521,1 (M+H)
793		N-(1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-2,3,6-	522,1 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
		triflobenzamit	
794		2-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flobenzamit	520,1 (M+H)
795		N-(1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-(triflometyl)benzamit	554,2 (M+H)
796		3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-6-metylpicolinamit	517,2 (M+H)

Ví dụ 797



(R)-3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(morpholin-2-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

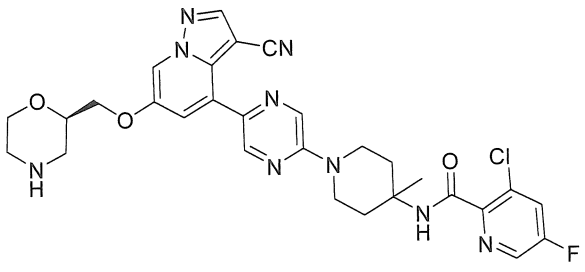
Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (R)-2-(((4-(5-(4-(3-clopicolinamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat. Hợp chất nêu ở đề mục này (30mg, 67%) được

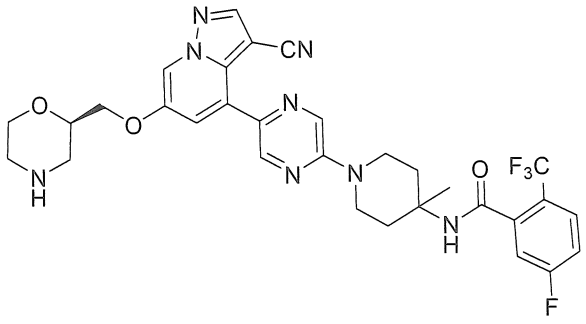
điều chế theo quy trình được mô tả trong **Ví dụ 791**, thay thế 4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) bằng tert-butyl (R)-2-(((4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (**Hợp chất trung gian P176**). LCMS m/z = 688,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (R)-3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(morpholin-2-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit. Dung dịch chứa tert-butyl (R)-2-(((4-(5-(4-(3-clopicolinamido)-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (30,2mg, 0,044mmol) trong DCM (2ml) được cho thêm TFA (1ml), sau đó được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và tiếp đó được cô và hòa tan lại trong DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1. Hỗn hợp này được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, được làm khô (bằng Na_2SO_4), được lọc và cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (21,5mg, hiệu suất 83%). MS (apci) m/z = 588,3 (M+H).

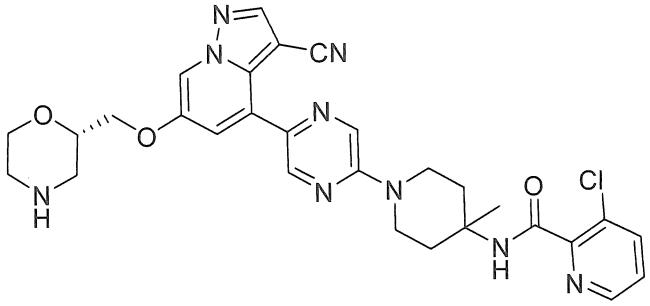
Các hợp chất trong **Bảng X12** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như được mô tả trong **Ví dụ 797**, thay thế axit 3-clopicolinic bằng axit carboxylic thích hợp trong Bước 1.

Bảng X12

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
798		(R)-3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(morpholin-2-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flopicolinamit	606,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
799		(R)-N-(1-(5-(3-xyano-6-(morpholin-2-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)-5-flo-2-(triflometyl)benzamit	639,2 (M+H)

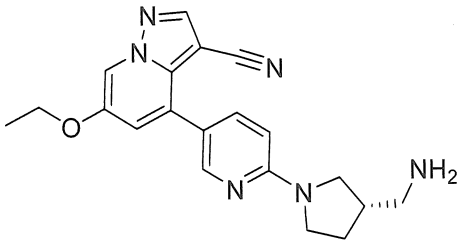
Ví dụ 800



(S)-3-clo-N-(1-(5-(3-xyano-6-(morpholin-2-ylmetoxy)pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyrazin-2-yl)-4-metylpiperidin-4-yl)picolinamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (50mg, 74%) được điều chế theo quy trình được mô tả trong **Ví dụ 797**, thay thế tert-butyl (R)-2-(((4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat bằng tert-butyl (S)-2-(((4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-3-xyanopyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)oxy)metyl)morpholin-4-carboxylat (**Hợp chất trung gian 177**). LCMS m/z = 688,2 (M+H).

Ví dụ 801

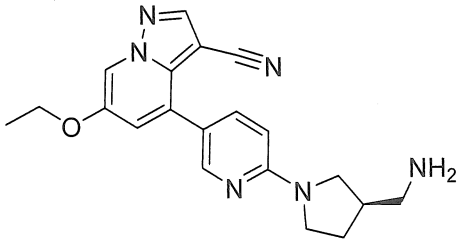


(S)-4-(6-(3-(aminometyl)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Bước 1: Điều chế hợp chất tert-butyl (S)-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)metyl)carbamat. Dung dịch chứa 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 50,7mg, 0,180mmol) và tert-butyl (R)-(pyrolidin-3-ylmetyl)carbamat (54,0mg, 0,269mmol) trong DMSO (1,5ml) được xử lý bằng DIEA (0,157ml, 0,898mmol) và được khuấy ở nhiệt độ 115°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H_2O và lọc. Chất rắn được rửa bằng nước, và sau đó được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt (83mg, hiệu suất 99%). LCMS m/z = 463,2 (M+H).

Bước 2: Điều chế hợp chất (S)-4-(6-(3-(aminometyl)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)metyl)carbamat (83mg, 0,18mmol) trong 1,4-dioxan (1,5ml) được xử lý bằng HCl đậm đặc (0,029ml, 0,36mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô, sau đó được hòa tan trong DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được bazơ hóa tự do bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp hữu cơ được cho đi qua thiết bị tách pha frit và được cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (8,9mg, 13%). MS (apci) m/z = 363,2 (M+H).

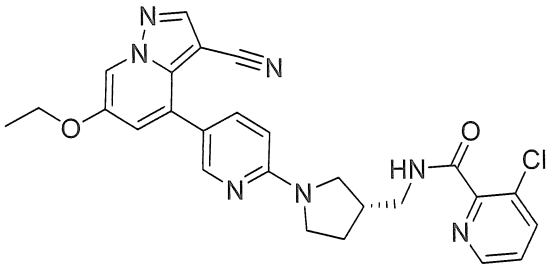
Ví dụ 802



(R)-4-(6-(3-(aminometyl)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này (12mg, 18%) được điều chế theo quy trình được mô tả trong **Ví dụ 801**, thay thế tert-butyl (R)-(pyrolidin-3-ylmetyl)carbamat bằng tert-butyl (S)-(pyrolidin-3-ylmetyl)carbamat trong Bước 1. LCMS m/z = 363,2 (M+H).

Ví dụ 803

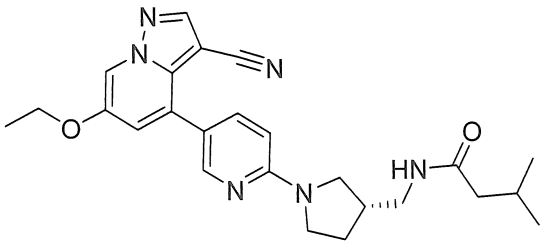
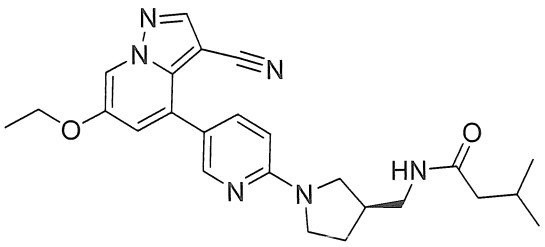


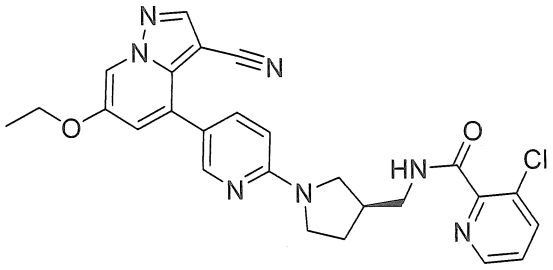
(S)-3-clo-N-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)metyl)picolinamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (32,6mg, 71%) được điều chế theo quy trình được mô tả trong **Ví dụ 791**, thay thế 4-(5-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-yl)-6-metoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril bis(2,2,2-trifloaxetat) bằng (S)-4-(6-(3-(aminometyl)pyrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Ví dụ 801**). LCMS m/z = 502,2 (M+H).

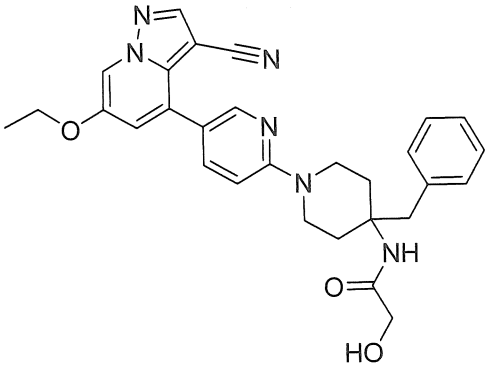
Các hợp chất trong **Bảng X13** được điều chế theo quy trình được mô tả trong **Ví dụ 803**, liên kết hợp chất trung gian amin thích hợp với axit carboxylic tương ứng.

Bảng X13

Ví dụ số	**Cấu trúc**	**Tên hóa học**	**LCMS m/z**	**Hợp chất trung gian amin**
804		(S)-N-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)metyl)-3-metylbutanamit	447,3 (M+H)	**Ví dụ 801**
805		(R)-N-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-	447,3 (M+H)	**Ví dụ 802**

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z	Hợp chất trung gian amin
		yl)pyrolidin-3-yl)metyl)-3-metylbutanamit		
806		(R)-3-clo-N-((1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)pyrolidin-3-yl)metyl)picolinamit	502,1 (M+H)	**Ví dụ 802**

Ví dụ 807



N-(4-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-2-hydroxyaxetamit

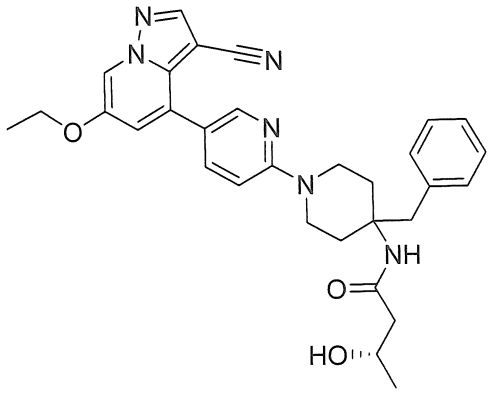
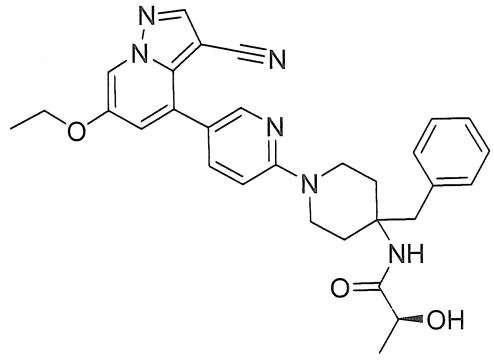
Bước 1: Điều chế hợp chất 4-(6-(4-amino-4-benzylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril. Dung dịch chứa tert-butyl 4-amino-4-benzylpiperidin-1-carboxylat (220mg, 0,758mmol) trong DCM (1,5ml) được xử lý bằng TFA (0,5ml), được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó được cô. Phần cặn được hòa tan lại trong DMA (3,8ml), sau đó cho thêm 6-etoxy-4-(6-flopyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (**Hợp chất trung gian P6**, 214mg, 0,758mmol) và K_2CO_3 (524mg, 3,79mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 24 giờ trước khi hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước.

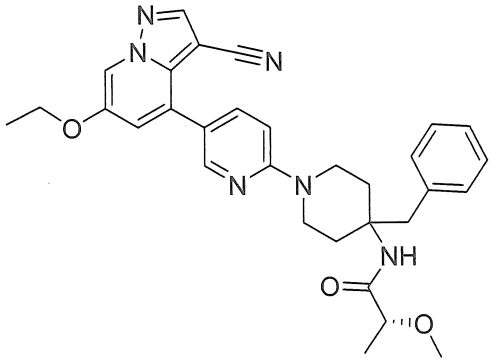
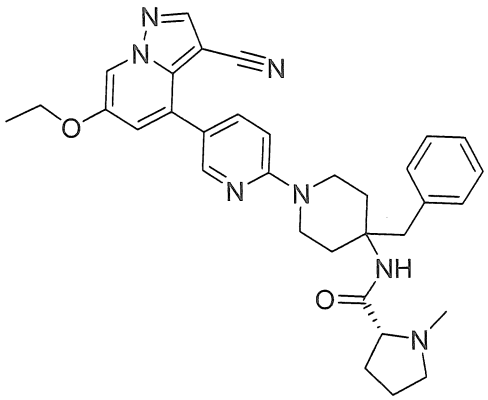
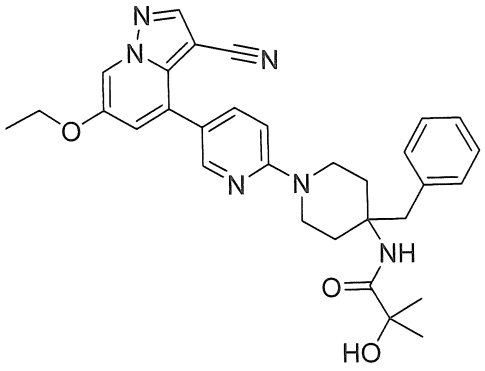
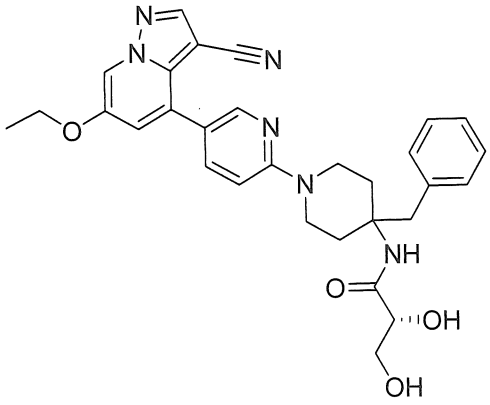
Hỗn hợp trong nước được chiết bằng EtOAc, và các phần chiết hữu cơ kết hợp được cô và tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit (DCM 0-100%/MeOH 10%/NH_4OH 1%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (261mg, 76%). LCMS m/z = 453,2 (M+H).

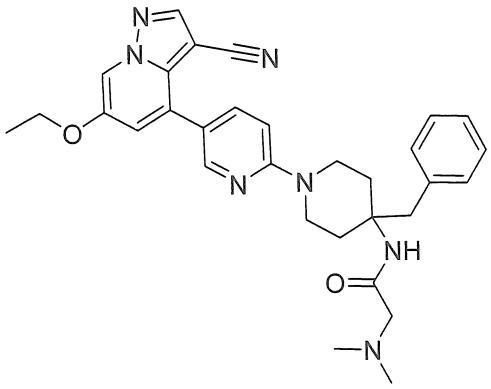
Bước 2: Điều chế hợp chất N-(4-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-2-hydroxyaxetamit. Dung dịch chứa 4-(6-(4-amino-4-benzylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (30mg, 0,0663mmol) trong DCM (0,66ml) được cho thêm axit 2-hydroxyaxetic (5,55mg, 0,0729mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (23,1µl, 0,133mmol), và HATU (30,2mg, 0,0795mmol), sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được xử lý trực tiếp bằng cách sắc ký pha đảo (MeCN 5-95%/H_2O/TFA 0,2%). Các phân đoạn kết hợp chứa sản phẩm được phân bố giữa DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và $NaHCO_3$ bão hòa. Sau khi tách pha, lớp hữu cơ được cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (7,2mg, 21%). MS (apci) m/z = 511,2 (M+H).

Các hợp chất trong **Bảng X14** được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như được mô tả trong Bước 2 của **Ví dụ 807**, thay thế axit 2-hydroxyaxetic bằng axit carboxylic thích hợp.

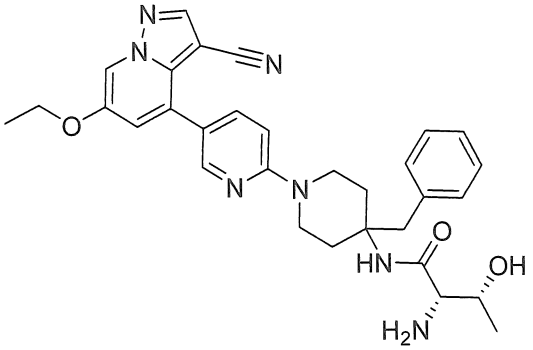
Bảng X14

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
808		(S)-N-(4-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-3-hydroxybutanamit	539,2 (M+H)
809		(S)-N-(4-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-2-hydroxypropanamit	525,3 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
810		(R)-N-(4-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-2-metoxypropanamit	539,3 (M+H)
811		(R)-N-(4-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-1-metylpyrolidin-2-carboxamit	564,3 (M+H)
812		N-(4-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-2-hydroxy-2-metylpropanamit	539,2 (M+H)
813		(R)-N-(4-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-2,3-dihydroxypropanamit	541,2 (M+H)

Ví dụ số	Cấu trúc	Tên hóa học	LCMS m/z
814		N-(4-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-2-(dimetylamino)axetamit	538,2 (M+H)

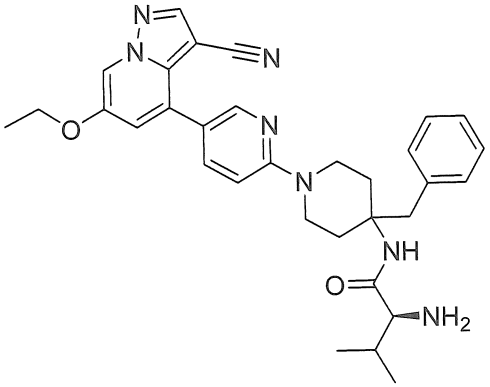
Ví dụ 815



(2S,3R)-2-amino-N-(4-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-3-hydroxybutanamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như được mô tả trong Bước 2 của **Ví dụ 807**, thay thế axit 2-hydroxyaxetic bằng axit được bảo vệ nhóm N-Fmoc (((9H-floren-9-yl)metoxy)carbonyl)-L-threonin. Sản phẩm thô được bảo vệ N được xử lý bằng morpholin:DCM theo tỷ lệ 1:1 để loại bỏ nhóm bảo vệ, sau đó được cô và tinh chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ **807** để thu được sản phẩm cuối dưới dạng chất rắn (13,8mg, 28%). MS (apci) m/z = 554,3 (M+H).

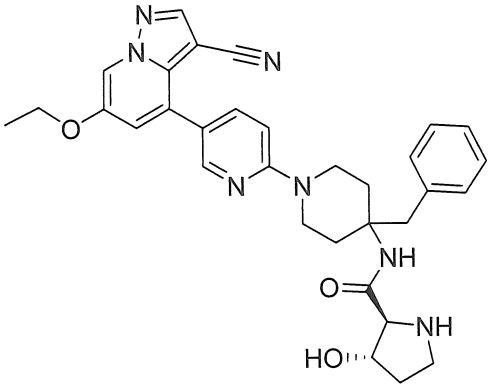
Ví dụ 816



(S)-2-amino-N-(4-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-3-metylbutanamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (3mg, 8%) được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như được mô tả trong **Ví dụ 815**, thay thế (((9H-floren-9-yl)metoxy)carbonyl)-L-threonin bằng (((9H-floren-9-yl)metoxy)carbonyl)-L-valin. MS (apci) m/z = 552,3 (M+H).

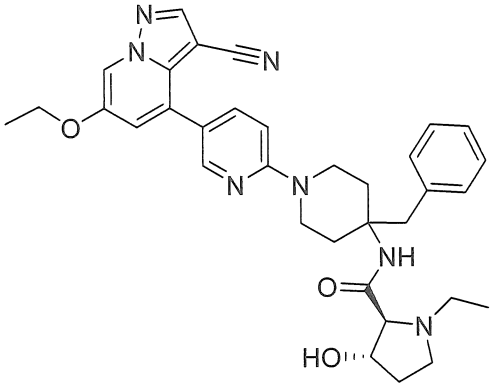
Ví dụ 817



(2S,3S)-N-(4-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như được mô tả trong Bước 2 của **Ví dụ 807**, thay thế axit 2-hydroxyaxetic bằng axit (2S,3S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxylic được bảo vệ nhóm N-Boc. Sản phẩm được bảo vệ N được tách ra sau khi sắc ký trên silic oxit (EtOAc 0-100% trong hexan). Sản phẩm tách được được hòa tan trong DCM:TFA theo tỷ lệ 1:1 ở nhiệt độ 0°C, sau đó được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi, chất thô được xử lý bằng cách sắc ký trên silic oxit lần thứ hai (0-100% MeOH:DCM theo tỷ lệ 1:9 với NH_4OH 1% trong DCM) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn (33mg, 36%). MS (apci) m/z = 566,2 (M+H).

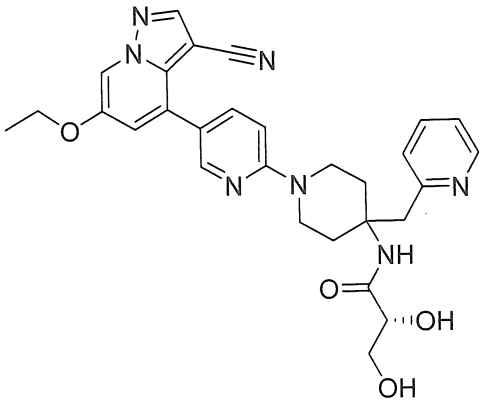
Ví dụ 818



(2S,3S)-N-(4-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-1-etyl-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamit

Dung dịch chứa (2S,3S)-N-(4-benzyl-1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)-3-hydroxypyrolidin-2-carboxamit (**Ví dụ 817**, 15mg, 0,0265mmol) trong DCM (0,13ml) được xử lý bằng natri triaxetoxyhydroborat (11,2mg, 0,0530mmol) và axetaldehyt (0,769µl, 0,0265mmol), sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM/IPA theo tỷ lệ 4:1 và được rửa bằng $NaHCO_3$ (dung dịch nước) bão hòa. Sau khi tách pha, lớp hữu cơ được cô để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (11mg, 72%). MS (apci) m/z = 594,3 (M+H).

Ví dụ 819



(R)-N-(1-(5-(3-xyano-6-etoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)pyridin-2-yl)-4-(pyridin-2-ylmetyl)piperidin-4-yl)-2,3-dihydroxypropanamit

Sản phẩm nêu ở đề mục này (21,6mg, 18%) được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như được mô tả trong Bước 1 của **Ví dụ 626**, thay thế axit 2-(1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)axetic bằng muối hemicanxi của axit D(+)-glyxeric. MS (apci) m/z = 542,2 (M+H).

Các chữ viết tắt:

18-Crown-6	1,4,7,10,13,16-hexaoxaxyclooctadecan
ACN	Axetonitril
AcOH	Axit axetic
(±)-BINAP	2,2′-Bis(diphenylphosphino)-1,1′-binaphtalen
Bis(pinacolato)diboron	4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan)
Boc	nhóm tert-butyl carboxylat
Boc-anhydrit	di-tert-butyl dicarbonat
Boc-Inp-OH	axit 1-Boc-piperidin-4-carboxylic; hoặc axit Boc-isonipecotic
n-BuLi	n-butyllithi hoặc 1-butyllithi
s-BuOH	Sec-Butanol hoặc 2-Butanol
t-BuOH	tert-Butanol hoặc 2-Metylpropan-2-ol
Celite®	Đất chứa tảo silic; SiO_2
CuI	Đồng (I) iodua
$Cu(OAc)_2$	Đồng (II) diaxetat
d	một ngày, nhiều ngày
DCE	1,2-Dicloetan
DCM	Diclometan
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylat
DIEA	N,N-Diisopropyletylamin
Nước DI	Nước đã loại ion
dioxan	1,4-dioxan
DMA	N,N-Dimetylaxetamit
DMAP	4-Dimetylaminopyridin
DME	1,2-Dimetoxyetan
DMF	N,N-Dimetylformamit
DMSO	Dimetylsulfoxit
DMP	Dess-MartinPeriodinan; 1,1,1-Tris(axetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-on
EDC-HCl	1-Etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua

Et_2O	Ete dietyl
EtOAc	Etyl Axetat
EtOH	Etanol
eq	đương lượng
Giấy GF/F	Giấy lọc vi sợi thủy tinh GF/F
h	một giờ, nhiều giờ
HATU	1-[Bis(dimetylamino)metylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat hoặc 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat
HBTU	3-[Bis(dimetylamino)metyliumyl]-3*H*-benzotriazol-1-oxit hexaflophosphat hoặc 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat
HOAc	Axit axetic
isobutyl cloroformat	Isobutyl carbonocloridat
isovaleryl clorua	3-metylbutanoyl clorua
iPrOH	Isopropanol
i-PrMgCl	Isopropyl magie clorua
KOAc	Kali axetat
KOtBu	Kali tert-Butoxit
K_2HPO_4	Kali Phosphat, diaxit
LCMS	Sắc ký lỏng–phổ khối
LiHMDS	Lithi Hexametyldisilazit; hoặc Lithi bis(trimetylsilyl)amit
MeOH	Metanol
$Me_4N(AcO)_3BH$	Tetrametylamoni Triaxetoxyborohydrua
phút	một phút, nhiều phút
MSH	o-(mesitylsulfonyl)hydroxylamin
MTBE	Metyl tert-Butyl ete
NCS	N-Closucxinimit
NBS	N-bromosucxinimit
NIS	N-Iodosucxinimit

$NaBH(AcO)_3$	Natri triaxetoxyborohydrua
NH_4OAc	Amoni axetat
Nhựa P1-HCO_3	Tầng bình lưu MP-HCO3
Pd 10% /C	Paladi 10% khối lượng (tính theo chất khô), than hoạt tính, ướt, Degussa
$Pd(PPh_3)_4$	Tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0)
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0)
$PdCl_2$(dppf)•CH_2Cl_2	Phức chất 1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan
$Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$	Phức chất tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0) clorofom
$PdCl_2(PPh_3)_2$	Paladi(II)bis(triphenylphosphin) diclorua,
PPh_3	Triphenylphosphin
PPTS	Pyridini *p*-toluensulfonat
PS frit	Biotage® "Isolute® Phase Separators"
Giấy PS	Giấy lọc của thiết bị tách pha được xử lý bằng silicon Whatman®
đĩa PVDF (0,45µm)	Màng polyvinyliden diflorua có kích thước lỗ xốp 0,45-micron
rt	Nhiệt độ trong phòng
TBAF	Tetra-n-butylamoni florua
TEA	Trietylamin
TFA	Axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
Triphosgen	(bis(triclometyl) cacbonat
Tf-O-Tf	triflometansulfonic anhydrit
TsCl	4-Toluensulfonyl clorua
X-Phos	dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Array BioPharma, Inc.

<120> HỢP CHẤT PYRAZOLO[1,5-A]PYRIDIN ĐƯỢC THẾ DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ KINAZA SẮP XẾP LẠI TRONG QUÁ TRÌNH CHUYỂN NHIỄM (RET) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

<130> 40449-0063WO1

<160> 1

<150> 62/406,275
<151> 2016-10-10

<150> 62/447,849
<151> 2017-01-18

<150> 62/491,180
<151> 2017-04-27

<150> 62/531,690
<151> 2017-07-12

<150> 62/566,030
<151> 2017-09-29

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 1114
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 1

Met Ala Lys Ala Thr Ser Gly Ala Ala Gly Leu Arg Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Leu Pro Leu Leu Gly Lys Val Ala Leu Gly Leu Tyr Phe Ser
20 25 30

Arg Asp Ala Tyr Trp Glu Lys Leu Tyr Val Asp Gln Ala Ala Gly Thr
35 40 45

Pro Leu Leu Tyr Val His Ala Leu Arg Asp Ala Pro Glu Glu Val Pro
50 55 60

Ser Phe Arg Leu Gly Gln His Leu Tyr Gly Thr Tyr Arg Thr Arg Leu
65 70 75 80

His Glu Asn Asn Trp Ile Cys Ile Gln Glu Asp Thr Gly Leu Leu Tyr
85 90 95

Leu Asn Arg Ser Leu Asp His Ser Ser Trp Glu Lys Leu Ser Val Arg
100 105 110

Asn Arg Gly Phe Pro Leu Leu Thr Val Tyr Leu Lys Val Phe Leu Ser
115 120 125

Pro Thr Ser Leu Arg Glu Gly Glu Cys Gln Trp Pro Gly Cys Ala Arg
130 135 140

Val Tyr Phe Ser Phe Phe Asn Thr Ser Phe Pro Ala Cys Ser Ser Leu
145 150 155 160

Lys Pro Arg Glu Leu Cys Phe Pro Glu Thr Arg Pro Ser Phe Arg Ile
165 170 175

Arg Glu Asn Arg Pro Pro Gly Thr Phe His Gln Phe Arg Leu Leu Pro
180 185 190

Val Gln Phe Leu Cys Pro Asn Ile Ser Val Ala Tyr Arg Leu Leu Glu
195 200 205

Gly Glu Gly Leu Pro Phe Arg Cys Ala Pro Asp Ser Leu Glu Val Ser
210 215 220

Thr Arg Trp Ala Leu Asp Arg Glu Gln Arg Glu Lys Tyr Glu Leu Val
225 230 235 240

Ala Val Cys Thr Val His Ala Gly Ala Arg Glu Glu Val Val Met Val
245 250 255

Pro Phe Pro Val Thr Val Tyr Asp Glu Asp Asp Ser Ala Pro Thr Phe
260 265 270

Pro Ala Gly Val Asp Thr Ala Ser Ala Val Val Glu Phe Lys Arg Lys
275 280 285

Glu Asp Thr Val Val Ala Thr Leu Arg Val Phe Asp Ala Asp Val Val
290 295 300

Pro Ala Ser Gly Glu Leu Val Arg Arg Tyr Thr Ser Thr Leu Leu Pro
305 310 315 320

Gly Asp Thr Trp Ala Gln Gln Thr Phe Arg Val Glu His Trp Pro Asn
325 330 335

Glu Thr Ser Val Gln Ala Asn Gly Ser Phe Val Arg Ala Thr Val His
340 345 350

Asp Tyr Arg Leu Val Leu Asn Arg Asn Leu Ser Ile Ser Glu Asn Arg
355 360 365

Thr Met Gln Leu Ala Val Leu Val Asn Asp Ser Asp Phe Gln Gly Pro

370 375 380

Gly Ala Gly Val Leu Leu Leu His Phe Asn Val Ser Val Leu Pro Val
385 390 395 400

Ser Leu His Leu Pro Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Val Ser Arg Arg Ala
405 410 415

Arg Arg Phe Ala Gln Ile Gly Lys Val Cys Val Glu Asn Cys Gln Ala
420 425 430

Phe Ser Gly Ile Asn Val Gln Tyr Lys Leu His Ser Ser Gly Ala Asn
435 440 445

Cys Ser Thr Leu Gly Val Val Thr Ser Ala Glu Asp Thr Ser Gly Ile
450 455 460

Leu Phe Val Asn Asp Thr Lys Ala Leu Arg Arg Pro Lys Cys Ala Glu
465 470 475 480

Leu His Tyr Met Val Val Ala Thr Asp Gln Gln Thr Ser Arg Gln Ala
485 490 495

Gln Ala Gln Leu Leu Val Thr Val Glu Gly Ser Tyr Val Ala Glu Glu
500 505 510

Ala Gly Cys Pro Leu Ser Cys Ala Val Ser Lys Arg Arg Leu Glu Cys
515 520 525

Glu Glu Cys Gly Gly Leu Gly Ser Pro Thr Gly Arg Cys Glu Trp Arg
530 535 540

Gln Gly Asp Gly Lys Gly Ile Thr Arg Asn Phe Ser Thr Cys Ser Pro
545 550 555 560

Ser Thr Lys Thr Cys Pro Asp Gly His Cys Asp Val Val Glu Thr Gln
565 570 575

Asp Ile Asn Ile Cys Pro Gln Asp Cys Leu Arg Gly Ser Ile Val Gly
580 585 590

Gly His Glu Pro Gly Glu Pro Arg Gly Ile Lys Ala Gly Tyr Gly Thr
595 600 605

Cys Asn Cys Phe Pro Glu Glu Glu Lys Cys Phe Cys Glu Pro Glu Asp
610 615 620

Ile Gln Asp Pro Leu Cys Asp Glu Leu Cys Arg Thr Val Ile Ala Ala
625 630 635 640

Ala Val Leu Phe Ser Phe Ile Val Ser Val Leu Leu Ser Ala Phe Cys
645 650 655

Ile His Cys Tyr His Lys Phe Ala His Lys Pro Pro Ile Ser Ser Ala
660 665 670

Glu Met Thr Phe Arg Arg Pro Ala Gln Ala Phe Pro Val Ser Tyr Ser
675 680 685

Ser Ser Gly Ala Arg Arg Pro Ser Leu Asp Ser Met Glu Asn Gln Val
690 695 700

Ser Val Asp Ala Phe Lys Ile Leu Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro
705 710 715 720

Arg Lys Asn Leu Val Leu Gly Lys Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly
725 730 735

Lys Val Val Lys Ala Thr Ala Phe His Leu Lys Gly Arg Ala Gly Tyr
740 745 750

Thr Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Asn Ala Ser Pro Ser Glu
755 760 765

Leu Arg Asp Leu Leu Ser Glu Phe Asn Val Leu Lys Gln Val Asn His
770 775 780

Pro His Val Ile Lys Leu Tyr Gly Ala Cys Ser Gln Asp Gly Pro Leu
785 790 795 800

Leu Leu Ile Val Glu Tyr Ala Lys Tyr Gly Ser Leu Arg Gly Phe Leu
805 810 815

Arg Glu Ser Arg Lys Val Gly Pro Gly Tyr Leu Gly Ser Gly Gly Ser
820 825 830

Arg Asn Ser Ser Ser Leu Asp His Pro Asp Glu Arg Ala Leu Thr Met
835 840 845

Gly Asp Leu Ile Ser Phe Ala Trp Gln Ile Ser Gln Gly Met Gln Tyr
850 855 860

Leu Ala Glu Met Lys Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile
865 870 875 880

Leu Val Ala Glu Gly Arg Lys Met Lys Ile Ser Asp Phe Gly Leu Ser
885 890 895

Arg Asp Val Tyr Glu Glu Asp Ser Tyr Val Lys Arg Ser Gln Gly Arg
900 905 910

Ile Pro Val Lys Trp Met Ala Ile Glu Ser Leu Phe Asp His Ile Tyr
915 920 925

Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile
930 935 940

Val Thr Leu Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Pro Glu Arg Leu
945 950 955 960

Phe Asn Leu Leu Lys Thr Gly His Arg Met Glu Arg Pro Asp Asn Cys
965 970 975

Ser Glu Glu Met Tyr Arg Leu Met Leu Gln Cys Trp Lys Gln Glu Pro
980 985 990

Asp Lys Arg Pro Val Phe Ala Asp Ile Ser Lys Asp Leu Glu Lys Met
995 1000 1005

Met Val Lys Arg Arg Asp Tyr Leu Asp Leu Ala Ala Ser Thr Pro
1010 1015 1020

Ser Asp Ser Leu Ile Tyr Asp Asp Gly Leu Ser Glu Glu Glu Thr
1025 1030 1035

Pro Leu Val Asp Cys Asn Asn Ala Pro Leu Pro Arg Ala Leu Pro
1040 1045 1050

Ser Thr Trp Ile Glu Asn Lys Leu Tyr Gly Met Ser Asp Pro Asn

1055 1060 1065

Trp Pro Gly Glu Ser Pro Val Pro Leu Thr Arg Ala Asp Gly Thr
1070 1075 1080

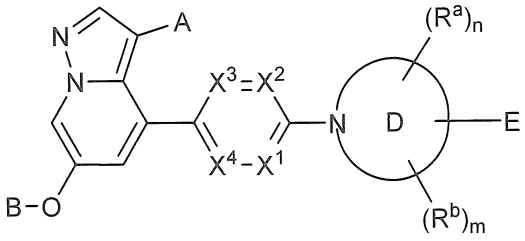
Asn Thr Gly Phe Pro Arg Tyr Pro Asn Asp Ser Val Tyr Ala Asn
1085 1090 1095

Trp Met Leu Ser Pro Ser Ala Ala Lys Leu Met Asp Thr Phe Asp
1100 1105 1110

Ser

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



I

và các muối dược dụng của nó, trong đó:

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

A là H, CN, Cl, metyl, etyl hoặc xyclopropyl;

B là:

(a) hydro,

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

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

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

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

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

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

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

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

(j) $hetCyc^a$,

(k) (R^1R^2N)C(=O)C1-C6 alkyl- trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C1-C6 alkyl,

(l) $(R^1R^2N)C(=O)$-, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C1-C6 alkyl, hoặc

(m) $hetCyc^aC(=O)$C1-C6 alkyl-;

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

vòng D là

(i) nhân dị vòng no dạng vòng đơn có từ 4 đến 7 cạnh có một nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ,

mỗi nhóm R^a độc lập là C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), hydroxyC1-C6 alkyl hoặc (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl-;

R^b là (a) hydroxy,

(c) $hetCyc^bCH_2$- trong đó $hetCyc^b$ là nhân dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N và O và trong đó $hetCyc^b$ tùy ý được thế bằng C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo),

(e) R^cR^dN- hoặc

(f) $R^cR^dNCH_2$-;

R^c là hydro hoặc C1-C6 alkyl; và

R^d là hydro hoặc C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo);

n bằng 0, hoặc 1;

m bằng 0 hoặc 1;

E là:

(d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo,

(e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-,

(g) Ar^1O-,

(h) $hetAr^2O$-,

(l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc

(m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- trong đó p bằng 0 hoặc 1;

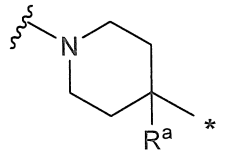
Ar^1 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-

C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C3-C6 xycloalkyl, hydroxyC1-C6 alkyl, (C1-C6 alkyl)SO_2-, R^eR^fN- và (R^eR^fN)C1-C6 alkyl- trong đó mỗi nhóm R^e và R^f độc lập là H hoặc C1-C6 alkyl;

$hetAr^2$ là vòng heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại trong vòng độc lập được chọn từ N, O và S, hoặc heteroaryl dạng vòng đôi có từ 9 đến 10 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ trong vòng, trong đó $hetAr^2$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, CN, C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo), (C1-C6 alkoxy)C1-C6 alkyl- (tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo) và hydroxyC1-C6 alkoxy.

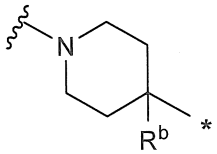
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi nhóm R^a là nhóm C1-C6 alkyl được chọn độc lập.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó vòng D là



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

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó vòng D là



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

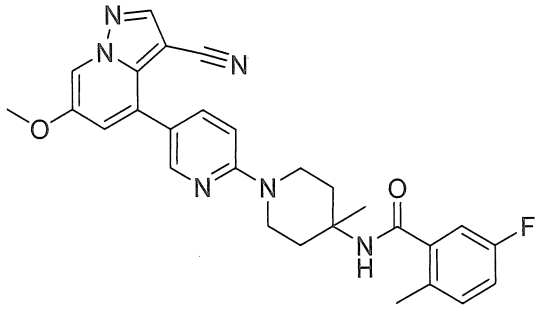
5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó nhóm E là (d) Ar^1C1-C6 alkyl- trong đó phần alkyl này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo, (e) $hetAr^2$C1-C6 alkyl-, (g) Ar^1O-, (h) $hetAr^2O$-, (l) $Ar^1C(=O)NR^g$- trong đó R^g là H hoặc C1-C6 alkyl, hoặc (m) $hetAr^2C(=O)NR^g(CH_2)_p$- trong đó p bằng 0 hoặc 1.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó B là C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm flo.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó X^1 là N, và X^2, X^3 và X^4 là CH.

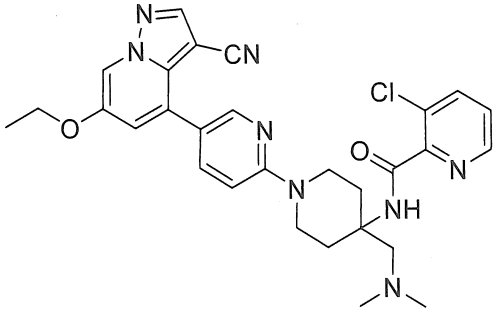
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó A là CN.

9. Hợp chất có công thức



, hoặc muối dược dụng của nó.

10. Hợp chất có công thức:



, hoặc muối dược dụng của nó.

11. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.