



(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)



1-0037078

(51)⁷ C07D 487/04; A61K 31/53

(13) B

(21) 1-2019-04665

(22) 19/03/2018

(86) PCT/KR2018/003140 19/03/2018

(87) WO 2018/169373 20/09/2018

(30) 10-2017-0034059 17/03/2017 KR

(45) 25/10/2023 427

(43) 25/11/2019 380A

(73) DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)

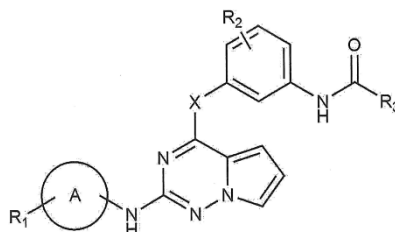
35-14, Jeyakgongdan 4-gil, Hyangnam-eup, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 18623,
Republic of Korea

(72) KIM, In Woo (KR); YOO, Ja Kyung (KR); KIM, Ji Duck (KR); JUN, Sun Ah (KR);
LEE, Jun Hee (KR).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

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

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1 như được định nghĩa trong bản mô tả, hoặc muối dược dụng của nó. Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một cách hữu dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến tác động ức chế kinaza.



Công thức hóa học 1

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất pyrolotriazin có hoạt tính ức chế kinaza, quy trình điều chế dẫn xuất này và ứng dụng của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein kinaza là enzym xúc tác cho quá trình phosphoryl hóa các gốc đặc hiệu của các protein khác, và đóng vai trò quan trọng trong các quá trình truyền tín hiệu mà truyền các tín hiệu ngoại bào đến nhân. Ngoài ra, enzym này cũng liên quan đến nhiều loại bệnh *in vivo*. Trong quá trình khởi phát và phát triển bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh tăng sinh hoặc bệnh quá tăng sinh và/hoặc bệnh được điều tiết bởi miễn dịch, có nhiều bằng chứng cho thấy rằng các tế bào T (hoặc các lympho bào T) và các tế bào B (hoặc các lympho bào B) đóng vai trò quan trọng.

Janus kinaza (dưới đây được gọi là “JAK”) là protein tyrosin kinaza tế bào chất đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa chức năng tế bào trong hệ lympho tạo huyết. Xytokin được biết là đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa viêm, miễn dịch và chức năng tế bào bình thường, và JAK hoạt hóa protein STAT (Signal Transducer and Activators of Transcription: yếu tố truyền tín hiệu và hoạt hóa phiên mã) thông qua quá trình phosphoryl hóa tyrosin để cung cấp quá trình truyền tín hiệu nhanh đến xytokin. Việc truyền tín hiệu JAK/STAT được biết là liên quan đến chứng dị ứng, bệnh hen, bệnh tự miễn (ví dụ, chứng thái ghép, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh xơ cứng rải rác, v.v.), bệnh ung thư đặc, bệnh ung thư máu (ví dụ, bệnh bạch cầu, bệnh u lympho và bệnh tương tự).

Họ JAK được phân loại thành bốn thành viên: JAK1, JAK2, JAK3 và TYK2. Các thành viên của họ JAK bắt cặp với nhau để điều tiết các tín hiệu từ nhiều loại xytokin. Việc bắt cặp này bao gồm JAK2 và JAK1 liên quan đến quá trình truyền tín hiệu yếu tố tăng trưởng tạo huyết, và tổ hợp của TYK2 và AK2 là quan trọng đối với quá trình truyền tín hiệu interferon và góp phần vào khả năng dung nạp của vật chủ. JAK2 có thể gây ra chứng thiếu máu, chứng giảm lượng tiểu cầu, chứng giảm lượng bạch cầu, đặc biệt là khi nó tham gia vào quá trình truyền tín hiệu yếu tố tăng trưởng tạo huyết và gây ức chế quá mức.

Sự biểu hiện của JAK1, JAK2 và TYK2 được phát hiện thấy là phân bố rộng, trong khi sự biểu hiện của JAK3 bị giới hạn ở các lympho bào và liên quan đến quá trình phát tín hiệu đối với các chuỗi gamma phổ biến, là thành phần của các thụ thể IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 và IL-21, đặc biệt là chuỗi gamma phổ biến của họ IL-2. Ngay sau khi xytokin được gắn kết, thụ thể này mang JAK3 liên kề quanh gần đó, gây ra quá trình tự phosphoryl hóa đầu tận C của chuỗi β . Kết quả là, nó gây ra sự hoạt hóa protein STAT, là bước quan trọng trong việc truyền lại tín hiệu đến nhân. JAK3 điều khiển các quá trình truyền tín hiệu của các xytokin thông qua quá trình này. Điều này khiến cho JAK3 trở thành một mục tiêu hấp dẫn để ức chế miễn dịch.

Các tế bào B đóng vai trò quan trọng trong quá trình phát triển bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm. Các chất trị liệu trên cơ sở protein mà làm giảm tế bào B, ví dụ Rituxan, có hiệu quả trong các bệnh viêm gây ra bởi tự kháng thể như bệnh viêm đa khớp dạng thấp. Do đó, chất ức chế protein kinaza mà đóng vai trò trong quá trình hoạt hóa tế bào B là chất trị liệu hữu dụng để điều trị các bệnh được điều tiết bởi tế bào B, ví dụ, để sản xuất tự kháng thể.

Việc truyền tín hiệu thông qua thụ thể tế bào B (BCR: B cell receptor) điều hòa nhiều loại đáp ứng tế bào B, bao gồm sự tăng sinh và biệt hóa thành các tế bào sản xuất kháng thể trưởng thành. BCR là yếu tố điều hòa quan trọng của hoạt tính tế bào B, và sự truyền tín hiệu bất thường có thể dẫn đến tạo thành các tự kháng thể gây bệnh, gây ra nhiều bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm và sự tăng sinh của tế bào B mất kiểm soát.

Bruton tyrosin kinaza (dưới đây được gọi là “BTK”) là yếu tố điều hòa quan trọng đối với sự phát triển, hoạt hóa, truyền tín hiệu và sống sót của tế bào B. BTK tham gia vào các quá trình truyền tín hiệu được khởi động bằng cách gắn kết các phối tử ngoại bào vào các thụ thể bề mặt tế bào của chúng. Sau khi nối thụ thể kháng nguyên tế bào B (BCR: B cell antigen receptor) vào, hoạt tính của BTK có được nhờ tác động đồng thời của các protein tyrosin kinaza Lyn và Syk là cần thiết để gây ra sự huy động canxi được điều tiết bởi phospholipaza C- γ 2. Do đó, việc ức chế BTK có thể là một phương pháp trị liệu hữu dụng để ngăn chặn quá trình khởi phát của các bệnh được điều tiết bởi tế bào B.

Như nêu trên, Janus kinaza và các kinaza trên cơ sở TEC đóng vai trò quan trọng trong việc hoạt hóa các tế bào T và/hoặc tế bào B tham gia vào quá trình phát triển bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh tăng sinh hoặc bệnh quá tăng sinh và bệnh được điều tiết bởi miễn dịch. Do đó, việc phát triển các chất mà ức chế hiệu quả các bệnh này có thể là hữu dụng làm chất trị liệu liên quan. Các ví dụ cụ thể về bệnh mà có thể được điều trị và ngăn ngừa bao gồm bệnh ung

thư, chứng thái ghép, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh vảy nến, bệnh hen, bệnh viêm da dị ứng, bệnh viêm da cơ địa, bệnh chàm, bệnh đái tháo đường typ I, biến chứng đái tháo đường, bệnh viêm ruột kết mạn loét, bệnh Crohn, rối loạn tuyến giáp tự miễn, chứng rụng lông tóc toàn thân, hội chứng Sjogren và bệnh tương tự.

Chất ức chế JAK3 kinaza là tofacitinib (CP-690550) (Pfizer Inc.) hiện đang được phê chuẩn và bán trên thị trường để điều trị bệnh viêm đa khớp dạng thấp. Ngoài ra, chất ức chế BTK kinaza là ibrutinib (PCI-32765) (Pharmacyclics) đang trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng, nhưng đã có các báo cáo về các tác dụng phụ nghiêm trọng như phát ban trên da và tiêu chảy ở các trường hợp lâm sàng. Do đó, cần phải phát triển chất có hiệu quả và ổn định hơn để ức chế JAK và/hoặc BTK (xem, Nat Rev Rheumatol. 2009 Jun 5(6) 317-24; Expert Opin Investig Drugs. 2014 Aug 23(8) 1067-77; Drug Discov Today 2014 Aug 19(8) 1200-4; WO2002/096909; WO2010-009342).

Theo đó, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra dẫn xuất pyrolotriazin mới có hoạt tính ức chế tốt dùng làm chất ức chế kinaza, từ đó tạo ra sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

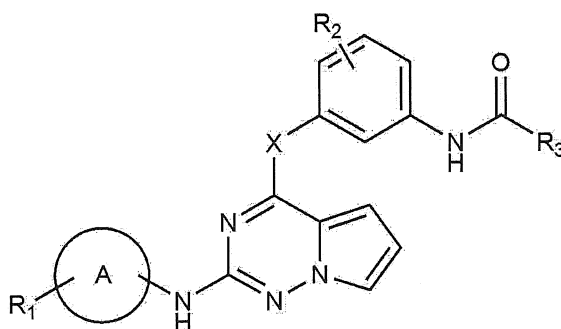
Vấn đề kỹ thuật

Một mục đích của sáng chế là đề xuất dẫn xuất pyrolotriazin mới có hoạt tính ức chế kinaza và quy trình điều chế dẫn xuất này.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa dẫn xuất pyrolotriazin này làm thành phần hoạt tính.

Giải pháp kỹ thuật

Để đạt được các mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1 nêu dưới đây, hoặc muối dược dụng của nó:



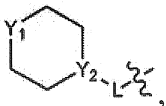
Công thức hóa học 1

trong công thức hóa học 1,

X là O hoặc NH,

A là vòng C₆₋₁₀ thơm hóa trị hai, hoặc vòng C₂₋₁₀ thơm khác loại hóa trị hai chứa một đến ba nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S,

R₁ là hydro; C₁₋₄ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkoxy, N(C₁₋₄ alkyl)₂, xyano và (C₁₋₄ alkyl)-NHCO; C₁₋₄ alkoxy; C₁₋₄ haloalkyl; C₃₋₆ xycloalkyl; N(C₁₋₄ alkyl)₂; benzoyl; pyrazolyl không được thế hoặc được thế

bằng một hoặc hai C₁₋₄ alkyl; hoặc ,

trong đó Y₁ là NH, N(C₁₋₄ alkyl) hoặc O; Y₂ là CH hoặc N; L là liên kết, C₁₋₄ alkylen hoặc CO,

R₂ là hydro, C₁₋₄ alkyl hoặc halogen, và

R₃ là C₁₋₄ alkyl được thế bằng halogen hoặc xyano; C₂₋₄ alkenyl không được thế hoặc được thế bằng halogen; hoặc C₂₋₄ alkynyl.

Tốt hơn là, A là vòng hóa trị hai được chọn từ nhóm bao gồm benzen, benzothiazol, isothiazol, isoxazol, pyrazol, pyridin, pyrol, thiazol, thiophen và 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo [1,5-a]pyrazin.

Tốt hơn là, R₁ là hydro, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, metoxyetyl, dimetylaminometyl, dietylaminometyl, xyanometyl, metylaminocacbonylmetyl, metoxy, diflometyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, xyclopropyl, dimetylamino, benzoyl hoặc 3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl.

Tốt hơn là, R₁ là piperidin-4-yl, 1-metyl-piperidin-4-yl, 4-metyl-piperazin-1-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-yl, morpholino, 2-morpholinoetyl hoặc morpholin-4-cacbonyl.

Tốt hơn là, R₂ là hydro, metyl, clo hoặc flo.

Tốt hơn là, R₃ là -CH₂-Cl, -CH=CH₂, -CH=CHCH₂CH₃, -CH=CHCH₂Cl hoặc -C≡CCH₂CH₃.

Các ví dụ tiêu biểu về hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1 là như sau:

- 1) N-(3-((2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit,
- 2) N-(3-((2-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,
- 3) N-(3-((2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,
- 4) N-(3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,
- 5) N-(3-((2-((3-metylisothiazol-5-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,
- 6) N-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,
- 7) N-(4-flo-3-((2-((3-metylisothiazol-5-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,
- 8) N-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit,
- 9) N-(4-flo-3-((2-((1-metyl-1H-pyrol-3-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,
- 10) N-(4-flo-3-((2-((1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,
- 11) N-(3-((2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,
- 12) N-(3-((2-((4-(dimetylamin)phenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit,
- 13) N-(4-flo-3-((2-((4-phenoxyphenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,
- 14) N-(3-((2-((benzo[d]thiazol-6-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-

flophenyl)acrylamit,

15) N-(4-flo-3-((2-((pyridin-3-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

16) N-(3-((2-((4-isopropylphenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

17) N-(3-((2-((4-metoxyphenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

18) N-(3-((2-((4-(morpholin-4-cacbonyl)phenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

19) N-(3-((2-((thiophen-3-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

20) N-(3-((2-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

21) N-(3-((2-((4-((dimetylamino)metyl)phenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

22) N-(3-((2-((4-morpholinophenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

23) N-(3-((2-((4-(dimetylamino)phenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

24) N-(3-((2-((5-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

25) N-(4-flo-3-((2-((4-(4-metyl piperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

26) N-(3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit,

27) N-(4-flo-3-((2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

28) N-(4-flo-3-((2-((4-metoxyphenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-

yl)oxy)phenyl)acrylamit,

29) N-(4-flo-3-((2-((4-(morpholin-4-cacbonyl)phenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

30) N-(4-flo-3-((2-((thiophen-3-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

31) N-(4-flo-3-((2-((4-morpholinophenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

32) N-(4-flo-3-((2-((1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

33) N-(3-((2-((1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit,

34) N-(4-flo-3-((2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

35) N-(4-flo-3-((2-((1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

36) N-(4-flo-3-((2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

37) N-(4-flo-3-((2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

38) N-(4-flo-3-((2-((1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

39) N-(3-((2-((4-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit,

40) N-(4-flo-3-((2-((1-(2-metoxetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

41) 2-clo-N-(3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)axetamit,

42) 2-clo-N-(4-flo-3-((2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-

yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)axetamit,

43) 2-clo-N-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)axetamit,

44) (E)-4-clo-N-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)but-2-enamit,

45) N-(4-flo-3-(2-(isoxazol-4-ylamino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yloxy)phenyl)acrylamit,

46) N-(4-clo-3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

47) N-(5-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-2-metylphenyl)acrylamit,

48) N-(5-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-2-metylphenyl)acrylamit, và

49) N-(3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)pent-2-ynamit.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng muối, đặc biệt là muối được dụng. Muối thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này, như muối cộng axit được tạo ra bởi axit tự do được dụng có thể được sử dụng làm muối nhưng không giới hạn ở các muối này.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1 theo sáng chế hoặc muối, hydrat, solvat hoặc chất đồng phân được dụng của nó có thể được sử dụng một cách hữu dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến tác động ức chế kinaza.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “muối được dụng” trong bản mô tả này chỉ muối cộng vô cơ hoặc hữu cơ bất kỳ của hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1, mà nồng độ của nó tương đối không độc và vô hại đối với bệnh nhân và hoạt hóa hiệu quả, và các tác dụng phụ của nó không làm giảm hiệu quả có lợi của hợp chất nêu trên.

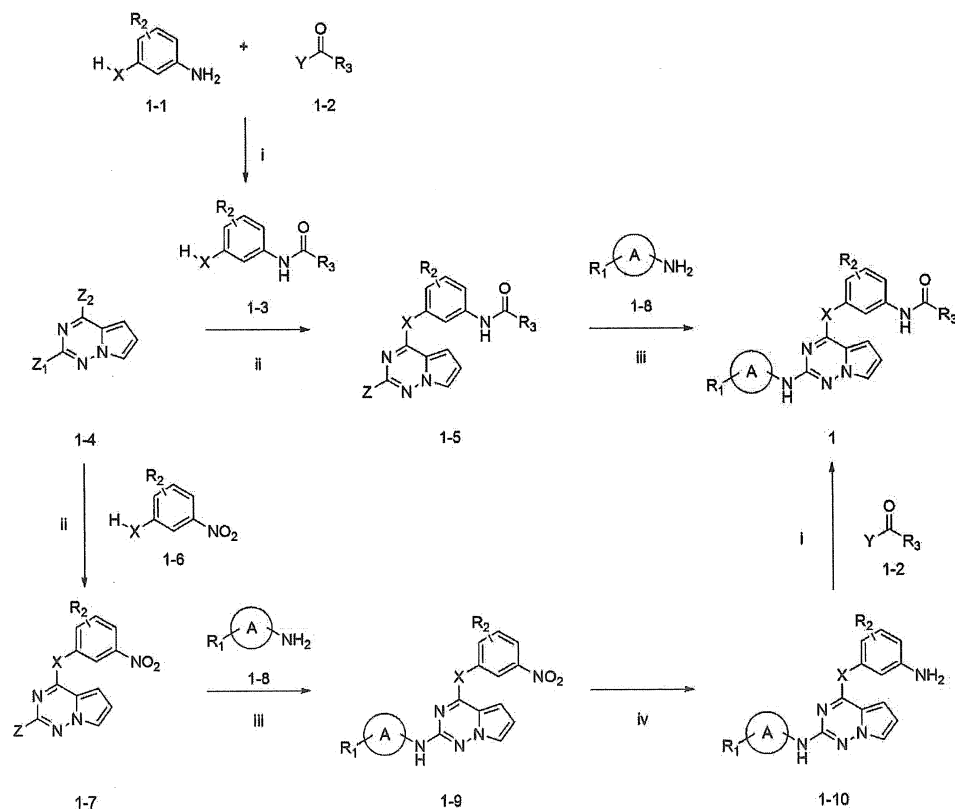
Muối được dụng có thể được thu nhận bằng các phương pháp thông dụng bằng cách sử dụng các axit vô cơ hoặc hữu cơ. Ví dụ, muối được dụng có thể được điều chế bằng cách hòa

tan hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1 trong dung môi hữu cơ có thể trộn lẫn với nước, ví dụ, axeton, metanol, etanol hoặc axetonitril, sau đó bổ sung axit hữu cơ hoặc axit vô cơ, và lọc và làm khô các tinh thể đã kết tủa. Theo cách khác, muối được dùng có thể được điều chế bằng cách đưa dung môi hoặc lượng axit dư từ hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit vào áp suất giảm và sau đó làm khô phần cặn, hoặc bằng cách bổ sung dung môi hữu cơ khác vào và sau đó lọc muối kết tủa. Ở đây, muối được ưu tiên có thể bao gồm muối có nguồn gốc từ axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit nitric, axit axetic, axit glycolic, axit lactic, axit pyruvic, axit malonic, axit suxinic, axit glutaric, axit fumaric, axit malic, axit mandelic, axit tartaric, axit xitric, axit ascorbic, axit palmitic, axit maleic, axit hydroxymaleic, axit benzoic, axit hydroxybenzoic, axit phenylaxetic, axit xinamic, axit salixylic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic hoặc axit toluensulfonic, và axit tương tự.

Muối hoặc solvat không được dùng của hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1 có thể được sử dụng làm chất trung gian trong quy trình điều chế hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1, hoặc muối được dùng hoặc solvat của nó.

Hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1 theo sáng chế không chỉ bao gồm muối được dùng của nó, mà còn bao gồm tất cả các solvat và hydrat mà có thể điều chế được từ đó, và cũng bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có. Solvat, hydrat và chất đồng phân lập thể của hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1 có thể được điều chế và được sử dụng từ hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1 bằng cách sử dụng các phương pháp thông dụng.

Ngoài ra, hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1 theo sáng chế có thể được điều chế ở dạng kết tinh hoặc ở dạng không kết tinh, và khi hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1 được điều chế ở dạng kết tinh, thì nó có thể được hydrat hóa hoặc solvat hóa một cách tùy ý. Theo sáng chế, hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1 có thể không chỉ bao gồm hydrat tỷ lượng (stoichiometric hydrate), mà còn bao gồm hợp chất chứa các lượng nước khác nhau. Solvat của hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1 theo sáng chế bao gồm cả solvat tỷ lượng và solvat không tỷ lượng. Ngoài ra, theo một ví dụ, sáng chế có thể tạo ra hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1 thông qua sơ đồ phản ứng 1 dưới đây.



Sơ đồ phản ứng 1

(trong sơ đồ phản ứng 1, X, A và R₁ đến R₃ là như được định nghĩa ở trên, mỗi Z₁ và Z₂ độc lập là halogen, và Y là halogen hoặc OH).

Bước i là bước điều chế hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1-3 hoặc công thức hóa học 1 bằng cách cho hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1-1 hoặc 1-10 phản ứng với hợp chất (Y=Cl) được thể hiện bằng công thức hóa học 1-2. Tốt hơn là phản ứng được thực hiện trong điều kiện có triethylamin hoặc natri hydrocacbonat. Tốt hơn là nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -20°C đến 0°C, và tốt hơn là thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 30 phút đến 24 giờ. Tốt hơn là dung môi dùng cho phản ứng là dung dịch hỗn hợp chứa diclometan hoặc tetrahydrofuran và nước.

Theo cách khác, bước i có thể được thực hiện bằng cách cho Y = OH thay vì Y = Cl trong công thức hóa học 1-2 phản ứng. Trong trường hợp này, tốt hơn là phản ứng được thực hiện trong điều kiện có diisopyletylamin, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (O-HATU) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, và tốt hơn là dung môi dùng cho phản ứng là tetrahydrofuran, dimetylformamit hoặc dimetylsulfoxit.

Bước ii là bước điều chế hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1-5 hoặc 1-7

bằng cách cho hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1-4 phản ứng với hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1-3 hoặc 1-6. Tốt hơn là phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ. Ngoài ra, tốt hơn là nhiệt độ phản ứng là nhiệt độ trong phòng hoặc nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C. Ngoài ra, tốt hơn là thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 6 giờ. Tốt hơn là dung môi dùng cho phản ứng là dimetylformamit, 1,4-dioxan, dimetylsulfoxit hoặc toluen. Ngoài ra, tốt hơn là bazơ là kali cacbonat, xesi cacbonat, diisopropylamin hoặc natri hydrua.

Bước iii là bước điều chế hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1 hoặc 1-9 bằng cách cho hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1-5 hoặc 1-7 phản ứng với hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1-8. Phản ứng này có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ như tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), paladi axetat ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen]paladi diclorua ($(\text{Pd}(\text{Dppf})\text{Cl}_2)$) trong điều kiện có tính bazơ. Tốt hơn là nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 50°C đến 150°C. Ngoài ra, tốt hơn là dung môi phản ứng là 1,4-dioxan, toluen, t-butanol hoặc dimetylformamit. Ngoài ra, tốt hơn là bazơ là kiềm vô cơ như xesi cacbonat, canxi cacbonat, natri cacbonat, kali phosphat hoặc chất tương tự.

Bước iv là bước điều chế hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1-10 bằng cách khử hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1-9. Tốt hơn là phản ứng được thực hiện trong hỗn hợp gồm amoni clorua, 1,4-dioxan và nước với sự có mặt của thiếc. Ngoài ra, tốt hơn là nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng. Ngoài ra, tốt hơn là thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 giờ. Ngoài ra, phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng metanol với sự có mặt của paladi 10%/cacbon hoặc bằng cách sử dụng kim loại (sắt) hoặc muối kim loại (thiếc (II) clorua) trong axit clohydric hoặc etanol.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất được phẩm dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh trong đó tác động ức chế kinaza là có lợi, chứa hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1, hoặc muối, hydrat, solvat hoặc chất đồng phân được dùng của nó làm thành phần hoạt tính.

Trong trường hợp này, bệnh liên quan đến tác động ức chế kinaza bao gồm bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh tăng sinh hoặc bệnh quá tăng sinh, và bệnh được điều tiết bởi miễn dịch, bệnh ung thư, khối u hoặc bệnh tương tự.

Thuật ngữ “ngăn ngừa” trong bản mô tả này chỉ hành động bất kỳ nhằm trì hoãn hoặc

ức chế sự xuất hiện, lan rộng hoặc tái phát của bệnh nêu trên bằng cách sử dụng dược phẩm theo sáng chế, và thuật ngữ “điều trị” trong bản mô tả này chỉ hành động bất kỳ nhằm cải thiện hoặc làm thay đổi các triệu chứng của bệnh nêu trên sao cho tốt hơn bằng cách sử dụng dược phẩm theo sáng chế.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng để sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa theo thực hành dược tiêu chuẩn. Dược phẩm này có thể chứa chất phụ gia như chất mang, chất hỗ trợ hoặc chất pha loãng được dụng ngoài thành phần hoạt tính.

Chất mang thích hợp bao gồm, ví dụ, nước muối sinh lý, polyetylen glycol, etanol, dầu thực vật và isopropyl myristat và chất tương tự. Chất pha loãng bao gồm, ví dụ, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza và/hoặc glyxin và chất tương tự, nhưng không giới hạn ở đó. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được hòa tan trong dầu, propylen glycol hoặc các dung môi khác thường được sử dụng để điều chế dung dịch tiêm. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng thuốc mỡ hoặc kem để sử dụng tại chỗ.

Dạng bào chế được dụng của hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm việc sử dụng hợp chất ở dạng muối hoặc solvat được dụng của nó, và sử dụng hợp chất ở dạng riêng rẽ hoặc ở dạng kết hợp và/hoặc hỗn hợp thích hợp cùng với các hoạt chất được dụng khác.

Hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế thành dung dịch tiêm bằng cách hòa tan, tạo huyền phù hoặc nhũ hóa hợp chất này trong dung môi tan được trong nước như nước muối thông thường, dextroza 5% hoặc dung môi không chứa nước như glyxerit axit béo tổng hợp, este axit béo bậc cao hoặc propylen glycol. Dược phẩm theo sáng chế có thể bao gồm chất phụ gia thông thường như chất làm tan, chất đẳng trương, chất tạo huyền phù, chất nhũ hóa, chất ổn định và chất bảo quản.

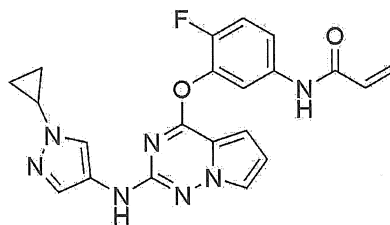
Liều được ưu tiên của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi theo tình trạng bệnh lý và thể trọng của bệnh nhân, mức độ trầm trọng của bệnh, loại thuốc, và đường sử dụng và thời gian sử dụng, nhưng có thể được lựa chọn một cách thích hợp bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Tuy nhiên, để đạt được hiệu quả mong muốn, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng hằng ngày với liều nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 100 mg/kg (thể trọng), và tốt hơn là từ 0,001 đến 100 mg/kg (thể trọng). Việc sử dụng có thể được thực hiện một lần mỗi ngày hoặc theo các nhiều chia nhỏ mỗi ngày qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Tùy thuộc vào cách thức sử dụng, dược phẩm có thể chứa hợp chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 99% khối lượng, tốt hơn là từ 0,01 đến 60% khối lượng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng cho động vật có vú như chuột cống, chuột nhắt, động vật nuôi, người, qua các đường dùng khác nhau. Việc sử dụng này có thể được thực hiện bằng tất cả các cách thức có thể có, ví dụ, qua đường miệng, qua đường trực tràng, tiêm trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, trong nội mạc tử cung, trong não thất.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ. Tuy nhiên, các ví dụ này được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa, và không được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế ở các ví dụ này.

Ví dụ 1: Điều chế N-(3-((2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit



Bước 1) Điều chế N-(4-flo-3-hydroxyphenyl)acrylamit

Sau khi 5-amino-2-flophenol (1000,0 mg, 1,0 đương lượng) và natri bicacbonat (712,0 mg, 1,5 đương lượng) được hòa tan trong THF/nước cất (15,0 mL/3,0 mL), acryloyl clorua (712,0 mg, 1,0 đương lượng) được thêm vào đó. Sau khi khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, phản ứng được làm dừng. Bước chiết được thực hiện bằng cách thêm diclometan và sau đó thêm dung dịch nước amoni clorua. Sau đó, chiết phẩm được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (etyl axetat : hexan = 1:1) để thu được N-(4-flo-3-hydroxyphenyl) acrylamit (1135,0 mg, 79,6%).

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,40-7,39 (m, 1H), 6,99-6,98 (m, 2H), 6,44-6,33 (m, 2H), 5,77-5,75 (m, 1H)

Bước 2) Điều chế N-(3-((2-clopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit

Sau khi N-(4-flo-3-hydroxyphenyl)acrylamit (505,9 mg, 1,1 đương lượng) và 2,4-diclopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin (500,0 mg, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10,0 mL), K_2CO_3 (385,9 mg, 1,1 đương lượng) được thêm vào đó. Dung

dịch phản ứng được khuấy ở 50°C trong 2 giờ, và sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bước chiết được thực hiện bằng cách thêm diclometan và sau đó thêm nước cất. Sau đó, chiết phẩm được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (etyl axetat : hexan = 1:1) để thu được N-(3-((2-clopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit (640,0 mg, 72,3%).

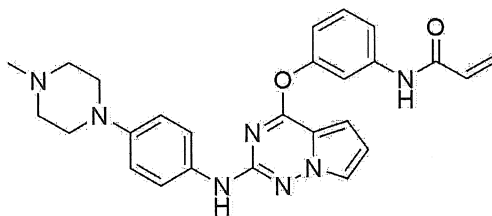
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,92-7,91 (m, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,14-7,13 (m, 1H), 6,96-6,95 (m, 1H), 6,44-6,34 (m, 2H), 5,79 (dd, 1H)

Bước 3) Điều chế N-(3-((2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit

Sau khi N-(3-((2-clopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit (30,0 mg, 1,0 đương lượng) và 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin (11,1 mg, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong 1,0 mL 1,4-dioxan. Sau khi thêm $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,0 mg, 0,05 đương lượng), Xanthphos (5,2 mg, 0,1 đương lượng) và Cs_2CO_3 (58,6 mg, 2,0 đương lượng), tiến hành sục khí N_2 trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cho phản ứng bằng cách sử dụng lò vi sóng (150°C, 30 phút, bình thường). Dung dịch phản ứng được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn cô đặc thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (etyl axetat : hexan = 1:1) để thu được N-(3-((2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit (3,5 mg, 9,3%).

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,80-7,78 (m, 2H), 7,66-7,65 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,44-6,34 (m, 2H), 5,79 (dd, 1H), 3,53-3,50 (m, 1H), 1,00-0,99 (m, 4H)

Ví dụ 2: Điều chế N-(3-((2-((4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit

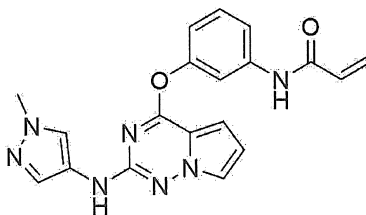


Hợp chất nêu trong tiêu đề (12,8 mg, hiệu suất: 28,6%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin, và 5-amino-phenol được sử dụng thay cho 5-amino-2-

flophenol trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,04-7,03 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 2H), 6,84-6,83 (m, 1H), 6,62-6,61 (m, 1H), 6,46-6,35 (m, 2H), 5,79-5,77 (m, 1H), 3,11-3,09 (m, 4H), 2,64-2,62 (m, 4H), 2,35 (s, 3H)

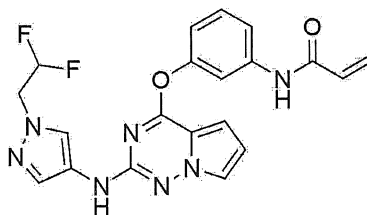
Ví dụ 3: Điều chế N-(3-((2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (3,7 mg, hiệu suất: 10,3%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin, và 5-amino-phenol được sử dụng thay cho 5-amino-2-flophenol trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (br s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,04-7,02 (m, 1H), 6,85-6,84 (m, 1H), 6,63-6,62 (m, 1H), 6,45-6,34 (m, 2H), 5,79-5,77 (m, 1H), 3,79 (s, 3H)

Ví dụ 4: Điều chế N-(3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit

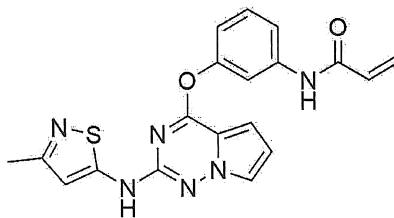


Hợp chất nêu trong tiêu đề (4,1 mg, hiệu suất: 10,1%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin, và 5-amino-phenol được sử dụng thay cho 5-amino-2-flophenol trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (br s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56-7,54 (m,

1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,05-7,03 (m, 1H), 6,86-6,85 (m, 1H), 6,64-6,63 (m, 1H), 6,45-6,34 (m, 2H), 6,21-5,98 (m, 1H), 5,78 (dd, 1H), 4,43 (td, 2H)

Ví dụ 5: Điều chế N-(3-((2-((3-metylisothiazol-5-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit

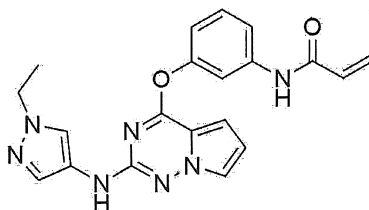


Chất trung gian N-(3-((2-N-clopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit được điều chế theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 5-amino-phenol được sử dụng thay cho 5-amino-2-flophenol trong ví dụ 1.

N-(3-((2-N-clopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit (50,0 mg, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong t-butanol/N,N-dimetylformamit (3,0 mL/0,6 mL). Sau khi thêm 3-metylisothiazol-5-amin (16,3 mg, 0,9 đương lượng), Pd₂(dba)₃ (7,3 mg, 0,05 đương lượng), Xphos (7,6 mg, 0,1 đương lượng) và K₂CO₃ (48,3 mg, 2,2 đương lượng), tiến hành sục khí N₂ trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 150°C trong 16 giờ và phản ứng được làm dừng. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Bước chiết được thực hiện bằng cách thêm etyl axetat và nước cất. Sau đó, chiết phẩm được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (etyl axetat : hexan = 1: 1) để thu được N-(3-((2-((3-metylisothiazol-5-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit (3,5 mg, 6,2%).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,75-7,74 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,06-7,05 (m, 1H), 6,99-6,98 (m, 1H), 6,76-6,75 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,45-6,34 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 2,28 (s, 3H)

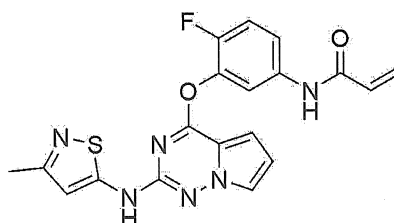
Ví dụ 6: Điều chế N-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (7,3 mg, hiệu suất: 19,7%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-ethyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin, và 5-amino-phenol được sử dụng thay cho 5-amino-2-flophenol trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (br s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,04-7,03 (m, 1H), 6,85-6,84 (m, 1H), 6,63-6,62 (m, 1H), 6,45-6,34 (m, 2H), 5,79-5,77 (m, 1H), 4,06-4,04 (m, 2H), 1,38 (t, 3H)

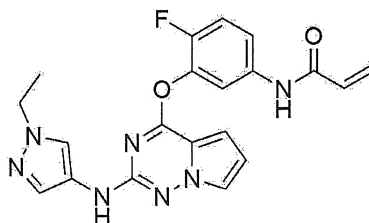
Ví dụ 7: Điều chế N-(4-flo-3-((2-((3-metylisothiazol-5-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (3,6 mg, hiệu suất: 6,5%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 5, ngoại trừ việc 5-amino-2-flophenol được sử dụng thay cho 5-amino-phenol trong ví dụ 5.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,86 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56-7,55 (m, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,03-7,02 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,44-6,35 (m, 2H), 5,79-5,78 (m, 1H), 2,28 (s, 3H)

Ví dụ 8: Điều chế N-(3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit

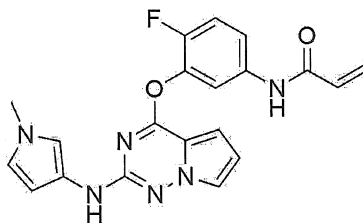


Hợp chất nêu trong tiêu đề (4,9 mg, hiệu suất: 13,3%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-ethyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,80-7,78 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H),

7,39 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 6,66-6,64 (m, 1H), 6,40-6,35 (m, 2H), 5,80-5,77 (m, 1H), 4,07 (q, 2H), 1,40 (t, 3H)

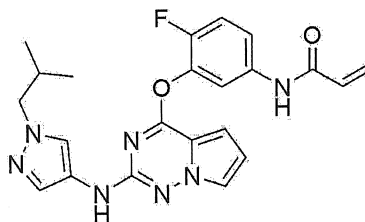
Ví dụ 9: Điều chế N-(4-flo-3-((2-((1-metyl-1H-pyrol-3-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (9,6 mg, hiệu suất: 20,0%) được điều chế theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-metyl-1H-pyrol-3-amin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,76-7,74 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,26 (t, 1H), 6,95 (br s, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,42-6,35 (m, 3H), 5,89-5,88 (m, 1H), 5,78 (dd, 1H), 3,57 (s, 3H)

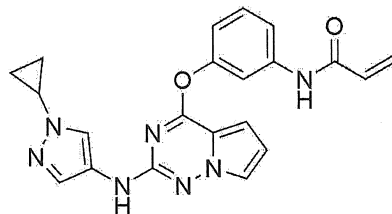
Ví dụ 10: Điều chế N-(4-flo-3-((2-((1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (2,0 mg, hiệu suất: 5,1%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-isobutyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,79-7,78 (m, 1H), 7,72-7,71 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,28 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,66-6,65 (m, 1H), 6,46-6,35 (m, 2H), 5,79 (dd, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,81 (d, 2H), 2,03-2,02 (m, 6H)

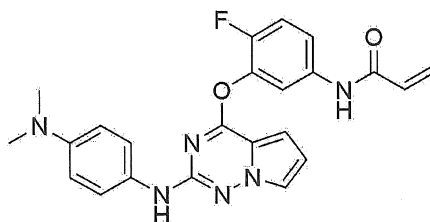
Ví dụ 11: Điều chế N-(3-((2-((1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (7,8 mg, hiệu suất: 15,3%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 5-amino-phenol được sử dụng thay cho 5-amino-2-flophenol trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,76 (br s, 1H), 7,70-7,69 (m, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,45-6,34 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 3,50-3,49 (m, 1H), 0,99-0,97 (m, 4H)

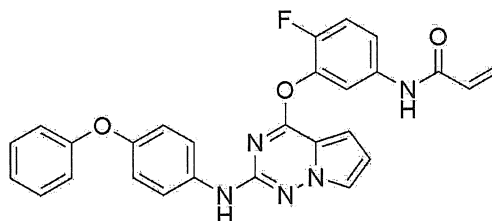
Ví dụ 12: Điều chế N-(3-((2-((4-(dimethylamino)phenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (5,3 mg, hiệu suất: 13,6%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc N^1, N^1 -dimetylbenzen-1,4-diamin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (dd, 1H), 7,60-7,59 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,26 (t, 1H), 6,87-6,86 (m, 1H), 6,77-6,74 (m, 2H), 6,64-6,63 (m, 1H), 6,44-6,35 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 2,84 (s, 6H)

Ví dụ 13: Điều chế N-(4-flo-3-((2-((4-phenoxyphenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit

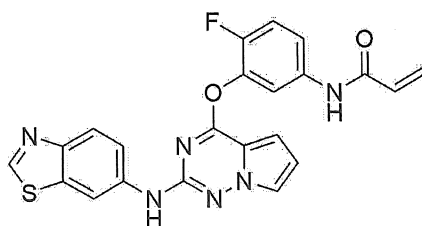


Hợp chất nêu trong tiêu đề (9,2 mg, hiệu suất: 21,2%) được thu nhận theo cách giống

như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 4-phenoxyanilin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,81-7,79 (m, 1H), 7,64-7,63 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 3H), 7,31-7,24 (m, 3H), 7,03 (t, 1H), 6,91-6,86 (m, 5H), 6,66 (dd, 1H), 6,40-6,34 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H)

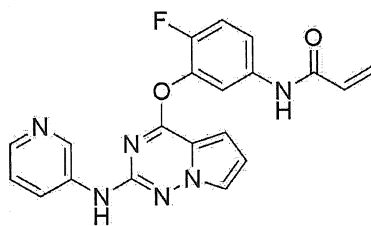
Ví dụ 14: Điều chế N-(3-((2-((benzo[d]thiazol-6-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (8,6 mg, hiệu suất: 21,4%) được điều chế theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 4-benzo[d]thiazol-6-amin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9,01 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,86-7,84 (m, 2H), 7,76-7,75 (m, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,41-6,35 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H)

Ví dụ 15: Điều chế N-(4-flo-3-((2-((pyridin-3-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



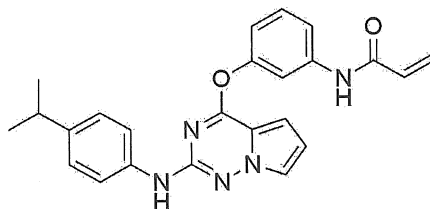
Các bước giống như trong ví dụ 1 được thực hiện, ngoại trừ việc bước 3 trong ví dụ 1 được thay bằng quy trình nêu dưới đây.

N-(3-((2-clopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit (20,0 mg, 1,0 đương lượng) và pyridin-3-amin (9,6 mg, 1,7 đương lượng) được hòa tan trong 2,0 mL 1,4-dioxan. Sau khi thêm $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,2 mg, 0,09 đương lượng), BINAP (6,4 mg, 0,2 đương lượng) và Cs_2CO_3 (50,9 mg, 2,6 đương lượng), dung dịch phản ứng được để cho phản ứng

trong điều kiện hồi lưu trong 24 giờ. Bước chiết được thực hiện bằng cách thêm etyl axetat và sau đó thêm nước cất. Sau đó, chiết phẩm được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (etyl axetat : hexan = 1:1) để thu được N-(4-flo-3-((2-((pyridin-3-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit (3,0 mg, 12,8%).

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,70 (s, 1H), 8,20-8,19 (m, 1H), 8,07-8,06 (m, 1H), 7,83-7,82 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,96-6,95 (m, 1H), 6,74-6,73 (m, 1H), 6,44-6,35 (m, 2H), 5,79 (dd, 1H)

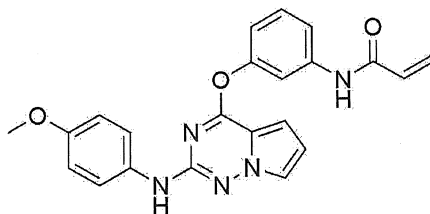
Ví dụ 16: Điều chế N-(3-((2-((4-isopropylphenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (6,2 mg, hiệu suất: 15,7%) được điều chế theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 4-isopropylanilin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin, và 3-aminophenol được sử dụng thay cho 5-amino-2-flo phenol trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,71-7,70 (m, 1H), 7,62-7,61 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,46 (t, 1H), 7,08-7,04 (m, 3H), 6,86 (dd, 1H), 6,65-6,63 (m, 1H), 6,46-6,35 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 2,85-2,79 (m, 1H), 1,20 (d, 6H)

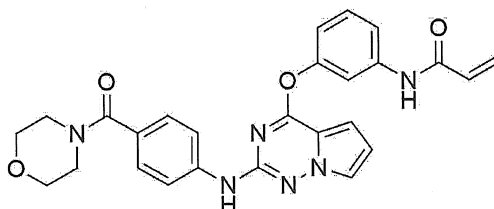
Ví dụ 17: Điều chế N-(3-((2-((4-metoxyphenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (3,5 mg, hiệu suất: 24,8%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 4-metoxylanilin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin, và 5-amino-phenol được sử dụng thay cho 5-amino-2-flophenol trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,62-6,61 (m, 1H), 6,46-6,35 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 3,74 (s, 3H)

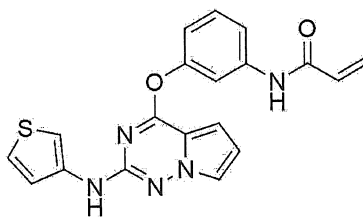
Ví dụ 18: Điều chế N-(3-((2-((4-(morpholin-4-cacbonyl)phenyl)amino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (4,0 mg, hiệu suất: 8,7%) được điều chế theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc (4-aminophenyl)(morpholino)metanon được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin, và 5-amino-phenol được sử dụng thay cho 5-amino-2-flophenol trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,72-7,68 (m, 4H), 7,55 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,06 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,70-6,68 (m, 1H), 6,46-6,35 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 3,67-3,34 (m, 8H)

Ví dụ 19: Điều chế N-(3-((2-((thiophen-3-yl)amino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit

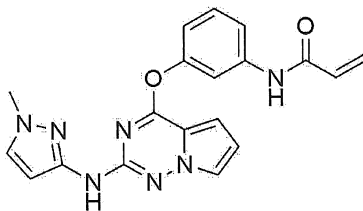


Hợp chất nêu trong tiêu đề (7,8 mg, hiệu suất: 21,7%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc thiophen-3-amin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin, và 5-amino-phenol được sử dụng thay cho 5-amino-2-flophenol trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,46-6,34 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H)

Ví dụ 20: Điều chế N-(3-((2-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrrolo[2,1-

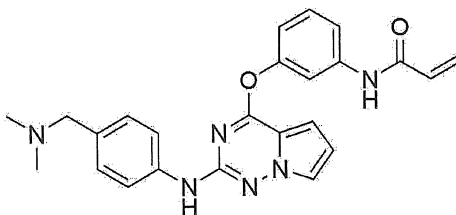
f[[1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (8,6 mg, hiệu suất: 24,0%) được điều chế theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-metyl-1H-pyrazol-3-amin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin, và 5-amino-phenol được sử dụng thay cho 5-amino-2-flophenol trong ví dụ 1.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,70 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,87-6,86 (m, 1H), 6,65-6,64 (m, 1H), 6,45-6,34 (m, 3H), 5,77 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H)

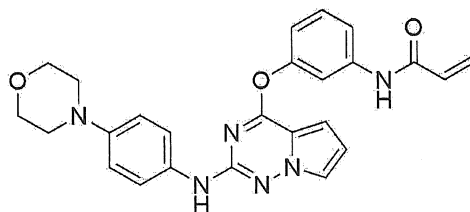
Ví dụ 21: Điều chế N-(3-((2-((4-((dimethylamino)methyl)phenyl)amino)pyrolo[2,1-f[1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (4,3 mg, hiệu suất: 10,5%) được điều chế theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 4-((dimethylamino)metyl)anilin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin, và 5-amino-phenol được sử dụng thay cho 5-amino-2-flophenol trong ví dụ 1.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,72-7,70 (m, 1H), 7,66-7,63 (m, 3H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,46-6,35 (m, 2H), 5,79 (dd, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,46 (s, 6H)

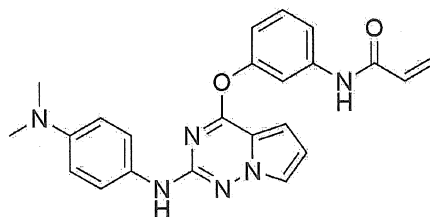
Ví dụ 22: Điều chế N-(3-((2-((4-morpholinophenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (3,9 mg, hiệu suất: 9,0%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 4-morpholinoanilin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin, và 5-amino-phenol được sử dụng thay cho 5-amino-2-flophenol trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (t, 1H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,88-6,84 (m, 3H), 6,63 (dd, 1H), 6,43-6,35 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 3,81 (t, 4H), 3,04 (t, 4H)

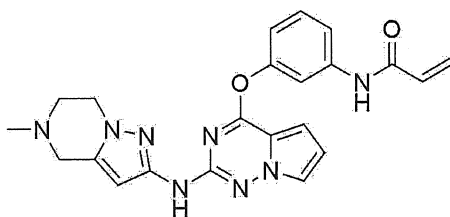
Ví dụ 23: Điều chế N-(3-((2-((4-(dimethylamino)phenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (1,8 mg, hiệu suất: 4,6%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc N^1, N^1 -dimetylbenzen-1,4-diamin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin, và 5-amino-phenol được sử dụng thay cho 5-amino-2-flophenol trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (t, 1H), 7,57-7,55 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 3H), 7,04 (dd, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,46-6,35 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 2,84 (s, 6H)

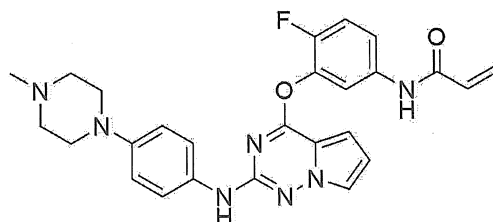
Ví dụ 24: Điều chế N-(3-((2-((5-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (6,7 mg, hiệu suất: 16,3%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 5-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-amin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin, và 5-amino-phenol được sử dụng thay cho 5-amino-2-flophenol trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,68-7,67 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,43-6,38 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 5,79 (dd, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,47 (s, 3H)

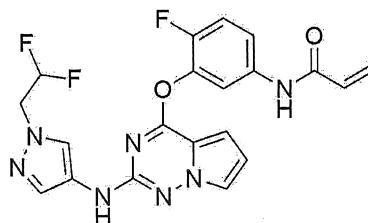
Ví dụ 25: Điều chế N-(4-flo-3-((2-((4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (14,6 mg, hiệu suất: 33,2%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 4-(4-metylpiperazin-1-yl)anilin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (dd, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,26 (t, 1H), 6,89-6,87 (m, 3H), 6,65-6,64 (m, 1H), 6,44-6,34 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 3,12 (t, 4H), 2,64 (t, 4H), 2,36 (s, 3H)

Ví dụ 26: Điều chế N-(3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit

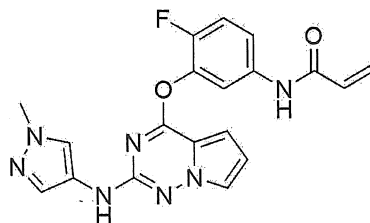


Hợp chất nêu trong tiêu đề (16,7 mg, hiệu suất: 14,8%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,66-7,65 (m, 1H), 7,56-

7,53 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,26 (t, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,44-6,34 (m, 2H), 6,10 (td, 1H), 5,79 (dd, 1H), 4,44 (td, 2H)

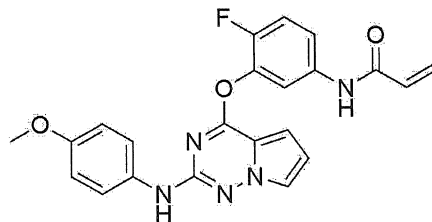
Ví dụ 27: Điều chế N-(4-flo-3-((2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (12,6 mg, hiệu suất: 35,5%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,79-7,77 (m, 2H), 7,65-7,64 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,26 (t, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,44-6,34 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H)

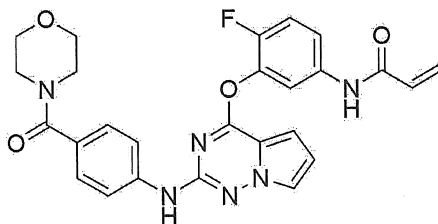
Ví dụ 28: Điều chế N-(4-flo-3-((2-((4-metoxyphephenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (9,0 mg, hiệu suất: 23,8%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 4-metoxyanilin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (dd, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,66-6,64 (m, 1H), 6,44-6,35 (m, 2H), 5,79 (dd, 1H), 3,74 (s, 3H)

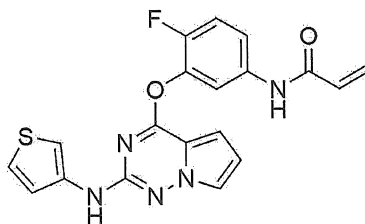
Ví dụ 29: Điều chế N-(4-flo-3-((2-((4-(morpholin-4-cacbonyl)phenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (14,2 mg, hiệu suất: 31,3%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc (4-aminophenyl)(morpholino)metanon được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (dd, 1H), 7,71-7,67 (m, 3H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,39-7,27 (m, 3H), 6,94 (dd, 1H), 6,73-6,71 (m, 1H), 6,44-6,35 (m, 2H), 5,79 (dd, 1H), 3,70-3,62 (m, 8H)

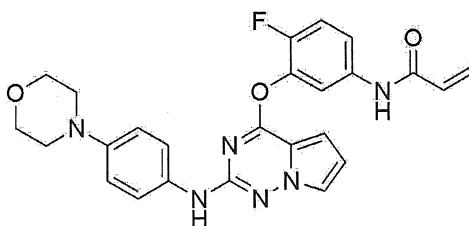
Ví dụ 30: Điều chế N-(4-flo-3-((2-((thiophen-3-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (8,2 mg, hiệu suất: 22,7%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc thiophen-3-amin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,79 (dd, 1H), 7,69-7,56 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,92 (qd, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,44-6,34 (m, 2H), 5,77 (dd, 1H)

Ví dụ 31: Điều chế N-(4-flo-3-((2-((4-morpholinophenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit

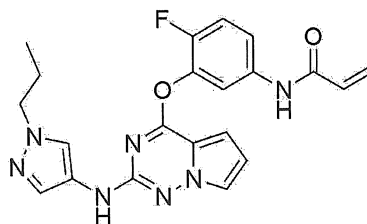


Hợp chất nêu trong tiêu đề (5,6 mg, hiệu suất: 13,1%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 4-morpholinoanilin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-

pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (dd, 1H), 7,62-7,61 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 6,89-6,86 (m, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,44-6,35 (m, 2H), 5,79 (dd, 1H), 3,81 (t, 4H), 3,04 (t, 4H)

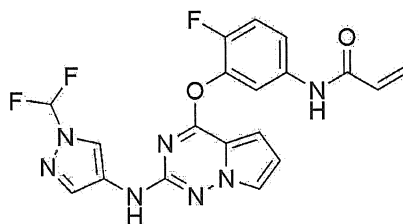
Ví dụ 32: Điều chế N-(4-flo-3-((2-((1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (6,5 mg, hiệu suất: 17,1%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-propyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,79 (dd, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65-7,64 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,44-6,35 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 3,98 (t, 2H), 1,80 (q, 2H), 0,88 (t, 3H)

Ví dụ 33: Điều chế N-(3-((2-((1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit

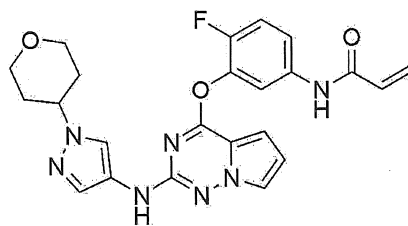


Hợp chất nêu trong tiêu đề (6,1 mg, hiệu suất: 15,8%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-(difluorometyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,26 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,44-6,31 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H)

Ví dụ 34: Điều chế N-(4-flo-3-((2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-

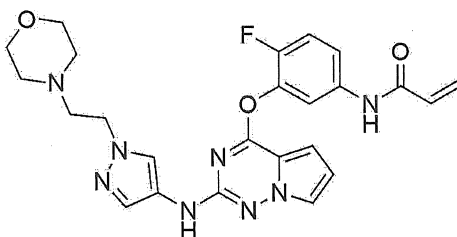
yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (3,5 mg, hiệu suất: 8,4%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,81-7,79 (m, 2H), 7,65-7,64 (m, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,66-6,64 (m, 1H), 6,44-6,34 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 4,04-4,02 (m, 2H), 3,56-3,50 (m, 2H), 1,99-1,94 (m, 4H)

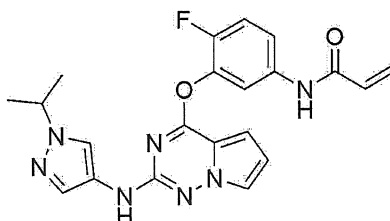
Ví dụ 35: Điều chế N-(4-flo-3-((2-((1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (5,4 mg, hiệu suất: 12,2%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,44-6,34 (m, 2H), 5,79 (dd, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,67 (t, 4H), 2,75 (t, 2H), 2,46 (t, 4H)

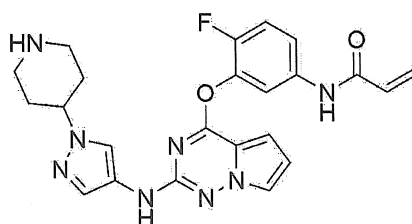
Ví dụ 36: Điều chế N-(4-flo-3-((2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (16,6 mg, hiệu suất: 43,7%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-isopropyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,80-7,78 (m, 2H), 7,65-7,64 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,26 (t, 1H), 6,88-6,87 (m, 1H), 6,65-6,64 (m, 1H), 6,44-6,35 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 4,41-4,38 (m, 1H), 1,43 (d, 6H)

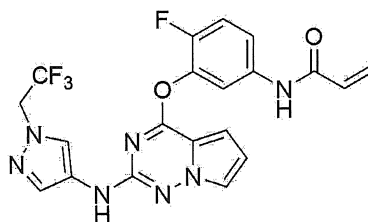
Ví dụ 37: Điều chế N-(4-flo-3-((2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (1,0 mg, hiệu suất: 2,4%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc tert-butyl 4-(4-amino-1H-pyrazol-1-yl) piperidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,81-7,80 (m, 1H), 7,75-7,74 (m, 1H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 6,90-6,89 (m, 1H), 6,67-6,66 (m, 1H), 6,44-6,35 (m, 2H), 5,79 (dd, 1H), 4,17-4,16 (m, 1H), 3,20-3,16 (m, 4H), 2,78-2,73 (m, 4H)

Ví dụ 38: Điều chế N-(4-flo-3-((2-((1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit

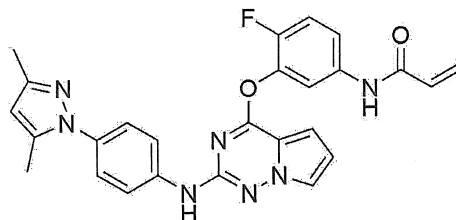


Hợp chất nêu trong tiêu đề (7,5 mg, hiệu suất: 18,0%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (br s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,68-7,67 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,91-6,90 (m, 1H), 6,68-6,66 (m, 1H), 6,44-6,34 (m,

2H), 5,79 (dd, 1H), 4,82-4,79 (m, 2H)

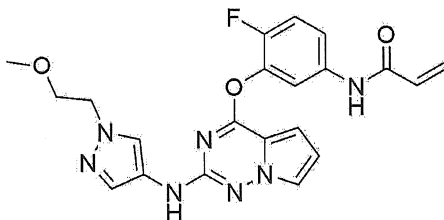
Ví dụ 39: Điều chế N-(3-((2-((4-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)amino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (6,0 mg, hiệu suất: 13,7%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 4-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)anilin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,83-7,81 (m, 1H), 7,73-7,70 (m, 3H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,23-7,22 (m, 2H), 6,94-6,93 (m, 1H), 6,72-6,70 (m, 1H), 6,45-6,34 (m, 2H), 6,01 (s, 1H), 5,79-5,77 (m, 1H), 2,22-2,21 (m, 6H)

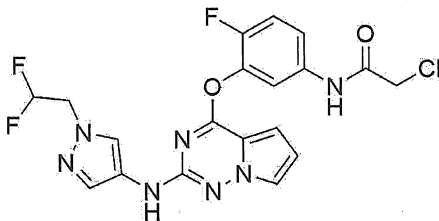
Ví dụ 40: Điều chế N-(4-flo-3-((2-((1-(2-metoxetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (1,8 mg, hiệu suất: 4,6%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-(2-metoxetyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,82-7,77 (m, 2H), 7,66-7,65 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 6,66-6,65 (m, 1H), 6,44-6,34 (m, 2H), 5,79 (dd, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,69 (t, 2H), 2,01 (s, 3H)

Ví dụ 41: Điều chế 2-clo-N-(3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)axetamit



Bước 1) Điều chế 2-clo-4-(2-flo-5-nitrophenoxy)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin

Sau khi 2,4-diclopyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin (500,0 mg, 1,0 đương lượng) và 2-flo-5-nitrophenol (438,7 mg, 1,05 đương lượng) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10,0 mL), K₂CO₃ (385,9 mg, 1,05 đương lượng) được thêm vào đó. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 50°C trong 2 giờ, và sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bước chiết được thực hiện bằng cách thêm diclometan và sau đó thêm nước cất. Sau đó, chiết phẩm được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (etyl axetat : hexan = 1:1) để thu được 2-clo-4-(2-flo-5-nitrophenoxy)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin (800,7 mg, 97,6%).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,44-8,42 (m, 1H), 8,36-8,33 (m, 1H), 7,96-7,95 (m, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,20-7,19 (m, 1H), 6,70-6,99 (m, 1H)

Bước 2) Điều chế N-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-4-(2-flo-5-nitrophenoxy)pyrolo[1,2-b]triazin-2-amin

2-clo-4-(2-flo-5-nitrophenoxy)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin (200,0 mg, 1,0 đương lượng) và 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin (95,3 mg, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong 9,0 mL 1,4-dioxan. Sau khi thêm Pd(OAc)₂ (7,3 mg, 0,05 đương lượng), Xanthphos (37,5 mg, 0,1 đương lượng) và Cs₂CO₃ (422,3 mg, 2,0 đương lượng), tiến hành sục khí N₂ trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cho phản ứng bằng cách sử dụng lò vi sóng (150°C, 30 phút, bình thường). Dung dịch phản ứng được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn cô đặc thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (etyl axetat : hexan = 1:1) để thu được N-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-4-(2-flo-5-nitrophenoxy)pyrolo[1,2-b]triazin-2-amin (210,0 mg, 77,5%).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,40-8,39 (m, 1H), 8,32-8,30 (m, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,94-6,93 (m, 1H), 6,69-6,68 (m, 1H), 6,24-6,01 (m, 1H), 4,47 (td, 2H)

Bước 3) Điều chế 4-(5-amino-2-flophenoxy)-N-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-

yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-amin

N-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-4-(2-flo-5-nitrophenoxy)pyrolo[1,2-b]triazin-2-amin (210,0 mg, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong 1,4-dioxan/nước cất (3,0 mL/3,0 mL), và sau đó NH₄Cl (214,7 mg, 8,0 đương lượng) được thêm vào đó. Dung dịch phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và bột Zn (262,6 mg, 8,0 đương lượng) được thêm vào đó. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, dung dịch phản ứng được lọc. Bước chiết được thực hiện bằng cách thêm diclometan vào dịch lọc và sau đó thêm nước cất. Sau đó, chiết phẩm được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (etyl axetat : hexan = 1:1) để thu được 4-(5-amino-2-flophenoxyl)-N-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-amin (145,4 mg, 74,6%).

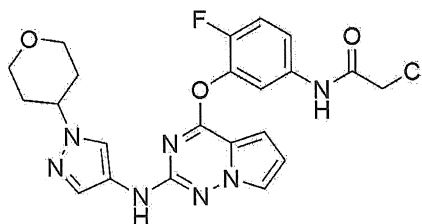
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,90 (br s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,88-6,85 (m, 2H), 6,72-6,63 (m, 1H), 6,23-5,99 (m, 1H), 4,45 (td, 2H)

Bước 4) Điều chế 2-clo-N-(3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)axetamit

4-(5-amino-2-flophenoxyl)-N-(1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-amin (20,0 mg, 1,0 đương lượng) và axit 2-cloaxetic (6,7 mg, 1,2 đương lượng) được hòa tan trong 5,0 mL THF. O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylruroni hexaflophosphat (O-HATU, 27,0 mg, 1,2 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (15,3 mg, 2,0 đương lượng) được thêm vào đó. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ và sau đó phản ứng được làm dừng. Bước chiết được thực hiện bằng cách thêm etyl axetat và sau đó thêm nước cất. Sau đó, chiết phẩm được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (etyl axetat : hexan = 1:1) để thu được 2-clo-N-(3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)axetamit (9,3 mg, 33,8%).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7,90 (br s, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,66-7,65 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 6,66-6,65 (m, 1H), 6,11 (tt, 1H), 4,45 (td, 2H), 4,18 (s, 2H)

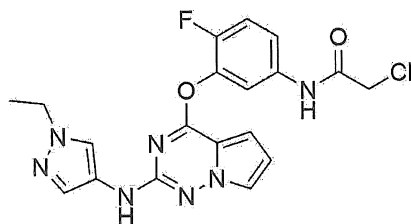
Ví dụ 42: Điều chế 2-clo-N-(4-flo-3-((2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)axetamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (9,0 mg, hiệu suất: 37,9%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 41, ngoại trừ việc 1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 41.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,79-7,71 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 6,66-6,65 (m, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,06-4,04 (m, 2H), 3,58-3,53 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 4H)

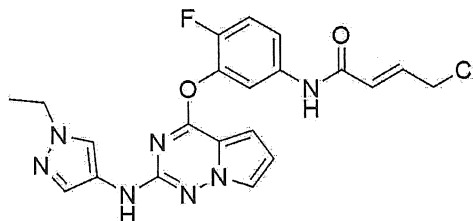
Ví dụ 43: Điều chế 2-clo-N-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)axetamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (9,1 mg, hiệu suất: 43.3%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 41, ngoại trừ việc 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 41.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,77 (br s, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,66-7,65 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 6,89-6,87 (m, 1H), 6,65-6,64 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,08 (q, 2H), 1,40 (t, 3H)

Ví dụ 44: Điều chế (E)-4-clo-N-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)but-2-enamit

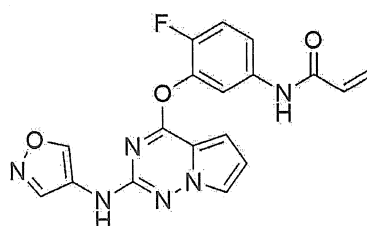


Hợp chất nêu trong tiêu đề (8,1 mg, hiệu suất: 36,4%) được thu nhận theo cách giống

như trong ví dụ 41, ngoại trừ việc 1-ethyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin, và axit (E)-4-clobut-2-enoic được sử dụng thay cho axit 2-cloaxetic.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,77 (s, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,65-7,64 (m, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (t, 1H), 6,88-6,87 (m, 1H), 6,65-6,64 (m, 1H), 6,35-3,33 (m, 1H), 6,13-6,10 (m, 1H), 4,07 (q, 2H), 3,39-3,37 (m, 2H), 1,40 (t, 3H)

Ví dụ 45: Điều chế N-(4-flo-3-(2-(isoxazol-4-ylamino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yloxy)phenyl)acrylamit

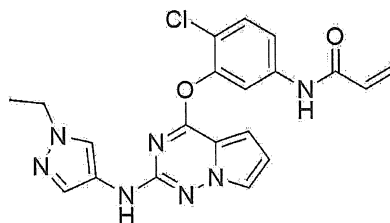


Chất trung gian N-(4-(5-amino-2-flophenoxy)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)isoxazol-4-amin được điều chế theo cách giống như trong ví dụ 41, ngoại trừ việc isoxazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin trong ví dụ 41.

N-(4-(5-amino-2-flophenoxy)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)isoxazol-4-amin (7,5 mg, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong 1,0 mL diclometan và sau đó được làm lạnh xuống 0°C . N,N-diisopropyletylamin (5,9 mg, 2,0 đương lượng) được thêm vào và sau đó acryloyl clorua (2,2 mg, 1,05 đương lượng) được thêm từng giọt vào. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút để làm dừng phản ứng. Bước chiết được thực hiện bằng cách thêm etyl axetat và sau đó thêm nước cất. Sau đó, chiết phẩm được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (diclometan : metanol = 10:1) để thu được N-(4-flo-3-(2-(isoxazol-4-ylamino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yloxy)phenyl)acrylamit (1,7 mg, 19,5%).

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,95 (br s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,74-7,73 (m, 1H), 7,54-7,53 (m, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,94-6,93 (m, 1H), 6,71-6,70 (m, 1H), 6,44-6,35 (m, 2H), 5,79 (dd, 1H)

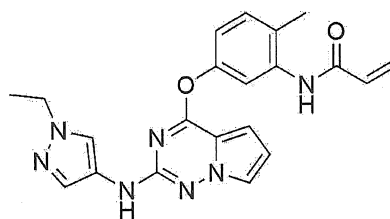
Ví dụ 46: Điều chế N-(4-clo-3-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (1,4 mg, hiệu suất: 3,8%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc ethyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin, và 5-amino-2-clophenol được sử dụng thay cho 5-amino-2-flophenol trong ví dụ 1.

^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7,83-7,81 (m, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,66-7,65 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,51-7,50 (m, 1H), 7,37-7,36 (m, 1H), 6,90-6,89 (m, 1H), 6,66-6,65 (m, 1H), 6,44-6,36 (m, 2H), 5,80 (dd, 1H), 4,09-4,05 (m, 2H), 1,44-1,41 (m, 3H)

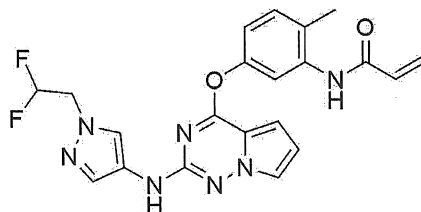
Ví dụ 47: Điều chế N-(5-((2-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-2-methylphenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (3,4 mg, hiệu suất: 9,2%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-ethyl-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin, và 3-amino-4-methylphenol được sử dụng thay cho 5-amino-2-flophenol trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,77 (br s, 1H), 7,61-7,60 (m, 1H), 7,49-7,48 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,35-7,34 (m, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 6,84-6,83 (m, 1H), 6,62-6,61 (m, 1H), 6,53-6,51 (m, 1H), 6,39-6,35 (m, 1H), 5,79 (dd, 1H), 4,07 (q, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,39 (t, 3H)

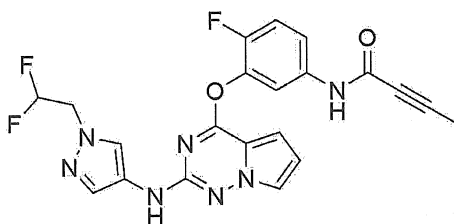
Ví dụ 48: Điều chế N-(5-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-2-methylphenyl)acrylamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (6,3 mg, hiệu suất: 15,7%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 1, ngoại trừ việc 1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-amin được sử dụng thay cho 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin, và 3-amino-4-metylphenol được sử dụng thay cho 5-amino-2-flophenol trong ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,87 (br s, 1H), 7,62-7,61 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 6,85-6,84 (m, 1H), 6,63-6,62 (m, 1H), 6,56-6,51 (m, 1H), 6,39-6,35 (m, 1H), 6,20-5,98 (m, 1H), 5,80-5,78 (m, 1H), 4,43 (td, 2H), 2,31 (s, 3H)

Ví dụ 49: Điều chế N-(3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)pent-2-ynamit



Hợp chất nêu trong tiêu đề (2,1 mg, hiệu suất: 7,6%) được thu nhận theo cách giống như trong ví dụ 41, ngoại trừ việc axit pent-2-enoic được sử dụng thay cho axit 2-cloaxetic trong ví dụ 41.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (br s, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,25 (t, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,68-6,65 (m, 1H), 6,23-5,99 (m, 1H), 4,45 (td, 2H), 2,41 (q, 2H), 1,23 (t, 3H)

Ví dụ thử nghiệm: Xác định hoạt tính ức chế enzym JAK3 và BTK

Hoạt tính ức chế JAK3 và BTK kinaza được xác định cho các hợp chất được điều chế trong các ví dụ nêu trên thông qua việc phân tích *in vitro* trên nền tảng ADP Glow (Glo).

Cụ thể, hoạt tính ức chế JAK3 và BTK kinaza được xác định bằng cách sử dụng bộ kit thử nghiệm JAK3 kinaza (Promega, V9441) và bộ kit thử nghiệm BTK kinaza (Promega, V9071) được mua từ Promega. JAK3 và BTK tái tổ hợp của người đã được tinh chế được pha

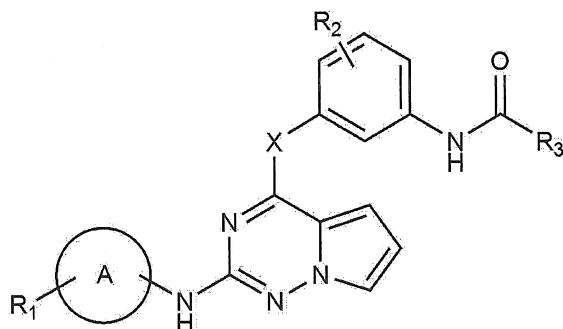
loãng bằng 1 x đệm phản ứng kinaza (JAK3: Tris-Cl 40 mM, độ pH = 7,5, MgCl₂ 20 mM, BSA 0,1 mg/mL và DTT 50 uM / BTK: Tris-Cl 40 mM, độ pH = 7,5, MgCl₂ 20 mM, BSA 0,1 mg/mL, MnCl₂ 2 mM và DTT 50 uM) và được cho vào đĩa loại 96 lỗ (JAK3: nồng độ cuối là 4 ng trong mỗi phản ứng / BTK: nồng độ cuối là 8 ng trong mỗi phản ứng). Các hợp chất này được xử lý sao cho cuối cùng là dung dịch nước DMSO 1%, và dung dịch hỗn hợp cơ chất chứa ATP (JAK3: nồng độ cuối là 5 uM / BTK: nồng độ cuối là 10 uM) và 0,2 ug/uL Poly(Glu4, Tyr1)peptit (nồng độ cuối của JAK3 và BTK) trong tổng cộng 25 uL chất phản ứng được thêm vào đĩa loại 96 lỗ để bắt đầu phản ứng enzym. Sau khi ủ (30°C) trong 1 giờ, thể tích tương đương (25 uL mỗi phản ứng) của ADP Glo được thêm vào và được ủ (30°C) trong 40 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, thuốc thử dùng để phát hiện kinaza (50 uL mỗi phản ứng) được thêm vào và được ủ (30°C) trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hoạt tính kinaza được xác định bằng phương pháp phát quang hóa học theo hướng dẫn của bộ kit thử nghiệm kinaza ADP Glo, và hoạt tính ức chế của các hợp chất theo sáng chế được tính toán. Để phân tích kết quả của mỗi hợp chất, Microsoft Excel được sử dụng, và giá trị IC₅₀ được tính toán bằng phần mềm SigmaPlot. Kết quả được thể hiện trong bảng 1 dưới đây.

Bảng 1

Ví dụ	JAK3 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	JAK3 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	JAK3 IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)
1	1,1	13,6	21	11,7	103,8	41	0,7	1,2
2	2,8	22,7	22	5,3	35,4	42	0,5	1,3
3	0,6	12,7	23	10,4	60,2	43	0,7	1,2
4	0,7	13,4	24	18,8	166,4	44	99,5	114,2
5	0,6	8,7	25	1,4	7,9	45	32	205,8
6	0,5	10,0	26	0,9	6,2	46	56,8	269,1
7	0,5	10,7	27	0,7	5,0	47	13,0	52,2
8	0,6	7,7	28	9,2	52,0	48	13,8	73,4
9	16,8	243,4	29	2,0	23,1	49	>400	30
10	9,6	112,9	30	7,6	66,6	Tofacitinib	1,1~3,3	-
11	10,3	107,2	31	4,5	27,4	Ibrutinib	-	0,5~2,7
12	0,7	7,5	32	1,4	9,1			
13	41,7	622,4	33	2,8	15,3			
14	9,8	43,3	34	0,5	2,4			
15	15,5	103,5	35	0,7	3,5			
16	20,0	123,1	36	1,1	4,4			
17	5,9	68,6	37	11,5	63,6			
18	2,2	37,8	38	1,8	16,5			
19	5,3	62,9	39	23,5	111,3			
20	57,7	647,3	40	2,8	23,0			

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1 nêu dưới đây, hoặc muối được dụng của nó:



Công thức hóa học 1

trong công thức hóa học 1,

X là O hoặc NH,

A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm benzothiazol, isothiazol, isoxazol, pyrazol, pyrol, thiazol, thiophen, và 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin,

R₁ là hydro; C₁₋₄ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkoxy, N(C₁₋₄ alkyl)₂, xyano và (C₁₋₄ alkyl)-NHCO; C₁₋₄ alkoxy; C₁₋₄ haloalkyl; C₃₋₆ xycloalkyl; N(C₁₋₄ alkyl)₂; benzoyl; pyrazolyl không được thế hoặc được thế

bằng một hoặc hai C₁₋₄ alkyl; hoặc

trong đó Y₁ là NH, N(C₁₋₄ alkyl) hoặc O; Y₂ là CH hoặc N; L là liên kết, C₁₋₄ alkylen hoặc CO,

R₂ là hydro, C₁₋₄ alkyl hoặc halogen, và

R₃ là C₁₋₄ alkyl được thế bằng halogen hoặc xyano; C₂₋₄ alkenyl không được thế hoặc được thế bằng halogen; hoặc C₂₋₄ alkynyl.

2. Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó R₁ là hydro, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, metoxyetyl, dimetylaminometyl, dietylaminooetyl, xyanometyl, metylaminocacbonymetyl, metoxy, diflometyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, xyclopropyl, dimetylamino, benzoyl hoặc 3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl.

3. Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó R₁ là piperidin-4-yl, 1-methyl-piperidin-4-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, tetrahydro-2H-pyran-4-yl, morpholino, 2-morpholinoethyl hoặc morpholin-4-carbonyl.

4. Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó R₂ là hydro, methyl, clo hoặc flo.

5. Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó R₃ là -CH₂-Cl, -CH=CH₂, -CH=CHCH₂CH₃, -CH=CHCH₂Cl hoặc -C≡CCH₂CH₃.

6. Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học 1 là hợp chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm:

1) N-(3-((2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit,

3) N-(3-((2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

4) N-(3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

5) N-(3-((2-((3-methylisothiazol-5-yl)amino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

6) N-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

7) N-(4-flo-3-((2-((3-methylisothiazol-5-yl)amino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

8) N-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit,

9) N-(4-flo-3-((2-((1-methyl-1H-pyrol-3-yl)amino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

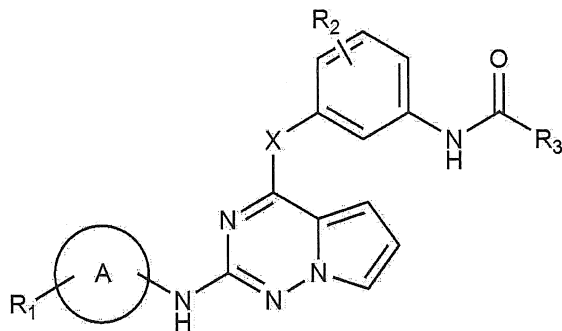
10) N-(4-flo-3-((2-((1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

11) N-(3-((2-((1-cyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

- 14) N-(3-((2-((benzo[d]thiazol-6-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit,
- 19) N-(3-((2-((thiophen-3-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,
- 20) N-(3-((2-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,
- 24) N-(3-((2-((5-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,
- 26) N-(3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit,
- 27) N-(4-flo-3-((2-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,
- 30) N-(4-flo-3-((2-((thiophen-3-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,
- 32) N-(4-flo-3-((2-((1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,
- 33) N-(3-((2-((1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit,
- 34) N-(4-flo-3-((2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,
- 35) N-(4-flo-3-((2-((1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,
- 36) N-(4-flo-3-((2-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,
- 37) N-(4-flo-3-((2-((1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,
- 38) N-(4-flo-3-((2-((1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

- 40) N-(4-flo-3-((2-((1-(2-metoxetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,
- 41) 2-clo-N-(3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)axetamit,
- 42) 2-clo-N-(4-flo-3-((2-((1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)axetamit,
- 43) 2-clo-N-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)axetamit,
- 44) (E)-4-clo-N-(3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)but-2-enamit,
- 45) N-(4-flo-3-(2-(isoxazol-4-ylamino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yloxy)phenyl)acrylamit,
- 46) N-(4-clo-3-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,
- 47) N-(5-((2-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-2-metylphenyl)acrylamit,
- 48) N-(5-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-2-metylphenyl)acrylamit, và
- 49) N-(3-((2-((1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)pent-2-ynamit.

7. Hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1 sau, hoặc muối được dụng của nó:



Công thức hóa học 1

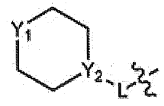
trong Công thức hóa học 1,

X là O, hoặc NH,

A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm benzen và pyridin,

R₁ là hydro; C₁₋₄ alkyl không được thế hoặc được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkoxy, N(C₁₋₄ alkyl)₂, xyano, và (C₁₋₄ alkyl)-NHCO; C₁₋₄ alkoxy; C₁₋₄ haloalkyl; C₃₋₆ xycloalkyl; N(C₁₋₄ alkyl)₂; benzoyl; pyrazolyl không

được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai C₁₋₄ alkyl; hoặc



trong đó Y₁ là NH, N(C₁₋₄ alkyl), hoặc O; Y₂ là CH hoặc N; L là liên kết, C₁₋₄ alkylen, hoặc CO,

R₂ là halogen, và

R₃ là C₁₋₄ alkyl được thế bằng halogen hoặc xyano; C₂₋₄ alkenyl không được thế hoặc được thế bằng halogen; hoặc C₂₋₄ alkynyl.

8. Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó theo điểm 7, trong đó hợp chất được biểu diễn bằng Công thức hóa học 1 là hợp chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm:

12) N-(3-((2-((4-(dimethylamino)phenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit,

13) N-(4-flo-3-((2-((4-phenoxyphenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

15) N-(4-flo-3-((2-((pyridin-3-yl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

25) N-(4-flo-3-((2-((4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

28) N-(4-flo-3-((2-((4-metoxyphephenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

29) N-(4-flo-3-((2-((4-(morpholin-4-cacbonyl)phenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)phenyl)acrylamit,

31) N-(4-flo-3-((2-((4-morpholinophenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-

yl)oxy)phenyl)acrylamit,

39) N-(3-((2-((4-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)amino)pyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-yl)oxy)-4-flophenyl)acrylamit.

9. Dược phẩm dùng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh tăng sinh, bệnh quá tăng sinh, bệnh được điều tiết bởi miễn dịch, bệnh ung thư hoặc khối u, chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 hoặc muối dược dụng của nó.