(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) **1-0037966**

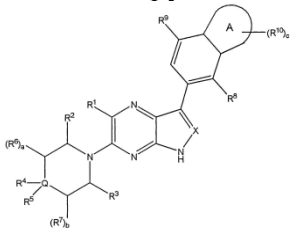
(51)[2020.01] **C07D 487/04**; A61K 31/4985; A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2020-05249 (22) 01/03/2019
(86) PCT/IB2019/051641 01/03/2019 (87) WO/2019/167000 06/09/2019
(30) 1803439.7 02/03/2018 GB; 1814135.8 30/08/2018 GB
(45) 25/12/2023 429 (43) 25/02/2021 395
(73) 1. OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
2-9, Kanda-Tsukasamachi, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan
2. TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 1018444, Japan
(72) Christopher Norbert JOHNSON (GB); Ildiko Maria BUCK (GB); Gianni CHESSARI (IT); James Edward Harvey DAY (GB); Hideto FUJIWARA (JP); Christopher Charles Frederick HAMLETT (GB); Steven Douglas HISCOCK (GB); Rhian Sara HOLVEY (GB); Steven HOWARD (GB); John Walter LIEBESCHUETZ (GB); Nicholas John PALMER (GB); Jeffrey David ST DENIS (CA); David Geoffrey TWIGG (GB); Andrew James WOODHEAD (GB).
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyến (INVENCO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT PYRAZIN, HỖN HỢP CHỨA HỢP CHẤT NÀY, DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT HOẶC HỖN HỢP NÀY VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất pyrazin có công thức (I):



(I)

hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó nhóm thế là như được nêu ở đây. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này dùng để điều trị bệnh, ví dụ, bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất pyrazin, dược phẩm chứa hợp chất này và sử dụng hợp chất này để điều trị bệnh, ví dụ, bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein chứa vùng tương đồng Src 2 (Src homology region 2-SH2) tyrosin phosphataza 2 (SHP2) là một protein tyrosin phosphataza biểu hiện ở khắp nơi được mã hóa bởi gen PTPN11. SHP2 chứa hai miền SH2 nối tiếp ở đầu tận cùng N (N-SH2, C-SH2), miền phosphataza xúc tác (PTP) và đuôi ở đầu tận cùng C với hai vị trí phosphoryl hóa tyrosin.

SHP2 có khả năng chuyển đổi giữa dạng "mở" có hoạt tính và dạng "đóng" không có hoạt tính do các tương tác tự ức chế giữa miền N-SH2 và miền PTP. Sự tự ức chế xảy ra trong tự nhiên này được diễn ra khi các peptit được bis-tyrosylphorphoryl hóa gắn kết với các miền N-SH2 và SHP2 theo cấu hình "mở", dẫn đến hoạt hóa enzym và để lộ miền PTP để xúc tác và nhận diện cơ chất.

Các đột biến PTPN11 có liên quan đến một vài bệnh ở người kể cả bệnh ung thư. Các đột biến PTPN11 dòng mầm có liên quan đến các rối loạn tiến triển như hội chứng Noonan và hội chứng Leopard, trong khi đó các đột biến soma xảy ra ở một vài typ của bệnh máu ác tính, như JMML và rất hiếm khi xảy ra ở các khối u rắn.

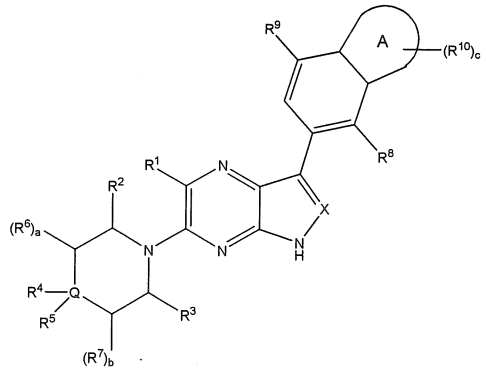
SHP2 là cần thiết để các thụ thể tyrosin kinaza truyền tín hiệu xuôi dòng (ví dụ, EGFR, ALK, PDGFR) và đóng một vai trò tích cực trong việc điều hòa nhiều quá trình tế bào như tăng sinh khi đáp ứng với yếu tố tăng trưởng và sự kích thích xytokin. Các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng SHP2 hoạt động ngược dòng Ras và cần để hoạt hóa đầy đủ, kéo dài con đường MAPK. Việc khử điều hòa RTK thường dẫn đến nhiều bệnh ung thư, khiến cho SHP2 trở thành một đích có giá trị ở các bệnh ung thư được hoạt hóa bởi RTK. SHP2 cũng được báo cáo là đóng một vai trò quan trọng trong việc điều hòa đáp ứng miễn dịch bằng cách điều hòa các con

đường kiểm tra điểm miễn dịch (ví dụ, PD-1) dưới dạng các motip ức chế trên cơ sở thụ thể miễn dịch tyrosin (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif-ITIM) gắn kết với các miền SH2 của SHP2 để điều hòa tín hiệu âm. Đã được báo cáo rằng một vài hợp chất ức chế SHP2 thể hiện tác dụng ức chế sự tăng sinh của các tế bào ung thư in vitro và sự tăng thể tích khối u ở mẫu chuột ghép ngoại lai (Nature (2016) 535: 148-152).

Sáng chế mô tả nhiều hợp chất mà ức chế chọn lọc SHP2 và có hoạt tính chống ung thư.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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



(I)

hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

X là CH hoặc N;

R^1 là hydro, $-CH_3$ hoặc $-CH_2OH$, tuy nhiên nếu X là N thì R^1 được chọn từ $-CH_3$ và $-CH_2OH$;

R^2 và R^3:

(i) độc lập được chọn từ hydro và C_{1-4}alkyl; hoặc

(ii) cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối có từ một đến ba cạnh được chọn từ C_{1-3}alkylen, C_{2-3}alkenylen, metylen-NR^q-metylen và metylen-O-metylen, trong đó nhóm cầu nối tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ C_{1-4}alkyl, hydroxyl và halogen và R^q được chọn từ hydro, C_{1-4}alkyl, hydroxyl và halogen;

Q là C hoặc N;

trong đó nếu Q là C thì:

(i) R^4 là hydro hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng amino (ví dụ, $-CH_2NH_2$);

R^5 là hydro, amino, hydroxyl hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ halogen, hydroxyl (ví dụ, $-CH_2OH$) hoặc amino;

miễn là R^4 và R^5 đều phải không được chọn từ amino và C_{1-4}alkyl được thế bởi amino; hoặc

(ii) R^4 và R^5 cùng với Q tạo thành vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có từ 4 đến 6 cạnh; và

trong đó nếu Q là N thì:

R^4 không có mặt;

R^5 là hydro; và

R^2 và R^3 cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối có từ 1 đến 3 cạnh;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ halogen (ví dụ, flo), C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$) và hydroxyl miễn là nếu Q là N thì R^6 hoặc R^7 không phải là halogen hoặc hydroxyl;

a được chọn từ 0, 1 và 2;

b được chọn từ 0, 1 và 2;

Vòng A là:

(i) vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có 5 cạnh (ví dụ, vòng thơm hoặc vòng không thơm) trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S, hoặc

(ii) vòng dị vòng thơm chứa nguyên tử nitơ có 6 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S; hoặc

(iii) vòng dị vòng không thơm chứa nguyên tử nitơ có 6 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N và S;

R^8 được chọn từ haloC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CF_3$), $-CH_3$ và halogen (ví dụ, clo hoặc flo);

R^9 được chọn từ hydro, C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$), haloC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CF_3$) và halogen (ví dụ, clo);

R^{10} độc lập được chọn từ halogen, xyano, xyanoC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_2-CN$), hydroxyl, =O (oxo), C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, và $-CH(CH_3)_2$), haloC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CHF_2$), C_{1-4}alkoxy (ví dụ, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ và $-OCH(CH_3)_2$), hydroxylC_{1-}

$_4$alkyl (ví dụ, -$CH_2C(CH_3)_2OH$, -$CH(CH_3)CH_2OH$, -$CH(CH_3)OH$, -CH_2CH_2OH hoặc -CH_2OH), C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkylen (ví dụ, -CH_2-O-CH_3 hoặc -CH_2-CH_2-O-CH_3), C_{1-4}alkylsulfon (ví dụ, -SO_2CH_3), amino, monoC_{1-4}alkylamino, diC_{1-4}alkylamino (ví dụ, -$N(CH_3)_2$), aminoC_{1-4}alkylen (ví dụ, -CH_2NH_2), -C_{0-4}alkylen-$C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6}$ alkyl)$_q$), -C_{1-4}alkylen-NHC(=O)C_{1-6} alkyl, sulfonamitC_{0-4}alkylen (ví dụ, -$SO_2NR^x_2$ hoặc -$CH_2SO_2NR^x_2$), trong đó R^x độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl), xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, nhóm dị vòng không no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, hoặc S, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, C_{1-4}alkyl được thế bằng nhóm dị vòng không no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, hoặc S, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng nhóm dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, hoặc S trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ C_{1-4}alkyl và nhóm dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, hoặc S trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ C_{1-4}alkyl;

q được chọn từ 0, 1 hoặc 2; và

c được chọn từ 0, 1, 2 và 3.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân hỗ biến, *N*-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:

X là CH hoặc N;

R^1 là hydro, -CH_3 hoặc -CH_2OH tuy nhiên nếu X là N thì R^1 được chọn từ -CH_3 và -CH_2OH;

R^2 và R^3:

(i) độc lập được chọn từ hydro và C_{1-4}alkyl; hoặc

(ii) cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối có từ một đến ba cạnh được chọn từ C_{1-3}alkylen, C_{2-3}alkenylen, metylen-NR^q-metylen và metylen-O-metylen, trong đó nhóm cầu nối tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ C_{1-4}alkyl, hydroxyl và halogen và R^q được chọn từ hydro, C_{1-4}alkyl, hydroxyl và halogen.

Q là C hoặc N;

trong đó nếu Q là C thì:

(i) R^4 là hydro hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng amino (ví dụ, $-CH_2NH_2$);

R^5 là hydro, amino, hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ halogen, hydroxyl (ví dụ, $-CH_2OH$) hoặc amino;

miễn là R^4 và R^5 đều phải không được chọn từ amino và C_{1-4}alkyl được thế bởi amino; hoặc

(ii) R^4 và R^5 cùng với Q tạo thành vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có từ 4 đến 6 cạnh; và

trong đó nếu Q là N thì:

R^4 không có mặt;

R^5 là hydro; và

R^2 và R^3 cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối có từ 1 đến 3 cạnh;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ halogen (ví dụ, flo), C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$) và hydroxyl miễn là nếu Q là N thì R^6 hoặc R^7 không phải là halogen hoặc hydroxyl;

a được chọn từ 0, 1 và 2;

b được chọn từ 0, 1 và 2;

Vòng A là:

(i) vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có 5 cạnh (ví dụ, vòng thơm hoặc vòng không thơm) trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S, hoặc

(ii) vòng dị vòng thơm chứa nguyên tử nitơ có 6 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S; hoặc

(iii) vòng dị vòng không thơm chứa nguyên tử nitơ có 6 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N và S;

R^8 được chọn từ haloC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CF_3$), $-CH_3$ và halogen (ví dụ, clo hoặc flo);

R^9 được chọn từ hydro, C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$), haloC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CF_3$) và halogen (ví dụ, clo);

R^{10} độc lập được chọn từ halogen, xyano, xyanoC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_2-CN$), hydroxyl, =O (oxo), C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$), haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy (ví dụ, $-OCH_3$), hydroxylC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, -

(i) R^4 là hydro hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng amino (ví dụ, $-CH_2NH_2$);

R^5 là hydro, amino, hydroxyl hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ halogen, hydroxyl (ví dụ, $-CH_2OH$) hoặc amino;

miễn là R^4 và R^5 đều phải không được chọn từ amino và C_{1-4}alkyl được thế bởi amino; hoặc

(ii) R^4 và R^5 cùng với Q tạo thành vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có từ 4 đến 6 cạnh; và

trong đó nếu Q là N thì:

R^4 không có mặt;

R^5 là hydro; và

R^2 và R^3 cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối có từ 1 đến 3 cạnh;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ halogen (ví dụ, flo), C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$) và hydroxyl miễn là nếu Q là N thì R^6 hoặc R^7 không phải là halogen hoặc hydroxyl;

a được chọn từ 0, 1 và 2;

b được chọn từ 0, 1 và 2;

Vòng A là:

(i) vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có 5 cạnh (ví dụ, vòng thơm hoặc vòng không thơm) trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S, hoặc

(ii) vòng dị vòng thơm chứa nguyên tử nitơ có 6 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S; hoặc

(iii) vòng dị vòng không thơm chứa nguyên tử nitơ có 6 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N và S;

R^8 được chọn từ haloC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CF_3$), $-CH_3$ và halogen (ví dụ, clo hoặc flo);

R^9 được chọn từ hydro, C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$), haloC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CF_3$) và halogen (ví dụ, clo);

R^{10} độc lập được chọn từ halogen, xyano, xyanoC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_2-CN$), hydroxyl, =O (oxo), C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$ và $-CH_2CH_3$), haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy (ví dụ, $-OCH_3$), hydroxylC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, -

$CH(CH_3)OH$, $-CH_2CH_2OH$ hoặc $-CH_2OH$), $C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkylen$ (ví dụ, $-CH_2-O-CH_3$ hoặc $-CH_2-CH_2-O-CH_3$), $C_{1-4}alkylsulfon$ (ví dụ, $-SO_2CH_3$), amino, $monoC_{1-4}alkylamino$, $diC_{1-4}alkylamino$ (ví dụ, $-N(CH_3)_2$), $aminoC_{1-4}alkylen$ (ví dụ, $-CH_2NH_2$),-$C_{1-4}alkylen-C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6}$ alkyl$)_q$), -$C_{1-4}alkylen-NHC(=O)C_{1-6}$ alkyl, $sulfonamitC_{0-4}alkylen$ (ví dụ, $-SO_2NR^x_2$ hoặc $-CH_2SO_2NR^x_2$, trong đó R^x độc lập được chọn từ H và $C_{1-6}alkyl$), xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, nhóm dị vòng không no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, hoặc S, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl$ được thế bằng xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, $C_{1-4}alkyl$ được thế bằng nhóm dị vòng không no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, hoặc S, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl$ được thế bằng nhóm dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, hoặc S, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ $C_{1-4}alkyl$ và nhóm dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, hoặc S, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ $C_{1-4}alkyl$;

q được chọn từ 0, 1 hoặc 2; và

c được chọn từ 0, 1, 2 và 3.

Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) dùng để phòng hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh như được mô tả ở đây, các phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh như được mô tả ở đây bao gồm cho bệnh nhân sử dụng hợp chất có công thức (I), dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I).

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Trừ khi được quy định theo cách khác, việc đề cập đến công thức (I) ở tất cả các phần của sáng chế (kể cả các phần đề cập đến việc sử dụng, các phần đề cập đến phương pháp và các khía cạnh khác của sáng chế) bao gồm đề cập đến tất cả các công thức phụ, các nhóm phụ, các phương án và các ví dụ khác như được mô tả ở đây.

"Hiệu lực" là số đo hoạt tính của dược chất được biểu thị dưới dạng lượng cần để thu được tác dụng có cường độ nhất định. Dược chất có hiệu lực cao tạo ra đáp ứng lớn hơn ở các nồng độ thấp. Hiệu lực tỷ lệ với ái lực và hiệu quả. Ái lực là khả năng dược chất gắn kết với thụ thể. Hiệu quả là mối quan hệ giữa sự chiếm giữ thụ thể và khả năng gây ra đáp ứng ở cấp độ phân tử, tế bào, mô hoặc cơ thể.

Thuật ngữ "chất ức chế" được dùng để chỉ chất ức chế enzym mà là một loại phối tử hoặc dược chất phong bế hoặc làm giảm các đáp ứng sinh học được gây ra bởi SHP2. Các chất ức chế điều hòa các tác dụng của chúng bằng cách gắn kết với vị trí có hoạt tính hoặc với các vị trí dị lập thể trên enzym, hoặc chúng có thể tương tác tại các vị trí gắn kết duy nhất thường không tham gia vào việc điều hòa sinh học hoạt tính của enzym. Sự ức chế này có thể nảy sinh trực tiếp hoặc gián tiếp, và có thể được điều hòa bởi cơ chế bất kỳ và ở mức sinh lý bất kỳ. Kết quả là, việc ức chế bằng các phối tử hoặc dược chất có thể tự bộc lộ trong các trường hợp khác nhau theo các cách khác nhau về chức năng. Hoạt tính ức chế có thể thuận nghịch hoặc không thuận nghịch tùy thuộc vào tuổi thọ của phức hợp chất ức chế-enzym, mà nói cách khác tùy thuộc vào bản chất của sự liên kết chất ức chế-enzym.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "gây ra", như được sử dụng ví dụ, kết hợp với SHP2 như được mô tả ở đây (và áp dụng cho ví dụ các quy trình sinh lý, bệnh, tình trạng, tình trạng bệnh, chất điều trị, phương pháp điều trị hoặc các phương pháp can thiệp) được dự định để thực hiện một cách giới hạn để các quy trình, bệnh, tình trạng, tình trạng bệnh, phương pháp điều trị và phương pháp can thiệp khác nhau mà thuật ngữ này được áp dụng là các quy trình, bệnh, tình trạng, tình trạng bệnh, phương pháp điều trị và phương pháp can thiệp trong đó protein này đóng một vai trò sinh học. Trong trường hợp trong đó thuật ngữ này được áp dụng cho bệnh, tình trạng hoặc tình trạng bệnh, vai trò sinh học của protein này có thể là trực tiếp hoặc gián tiếp và có thể cần và/hoặc đủ để bộc lộ các triệu chứng của bệnh, tình trạng hoặc tình trạng bệnh (hoặc bệnh căn hoặc tiến triển của nó). Do đó, chức năng protein (và cụ thể là mức chức năng bất thường, ví dụ, biểu hiện không đủ hoặc biểu hiện quá mức) không nhất thiết là nguyên nhân gây bệnh, tình trạng hoặc tình trạng bệnh: đúng hơn là, được dự tính rằng bệnh, tình trạng hoặc tình trạng bệnh được gây ra bao gồm bệnh, tình trạng hoặc tình trạng bệnh có bệnh căn

đa nhân tố và sự tiến triển phức tạp trong đó protein được đề cập chỉ có liên quan một phần. Trong các trường hợp mà thuật ngữ này được áp dụng để điều trị, phòng ngừa hoặc can thiệp, vai trò của protein có thể là trực tiếp hoặc gián tiếp và có thể cần và/hoặc đủ để tiến hành điều trị, phòng ngừa hoặc can thiệp. Do đó, tình trạng bệnh được gây ra bởi protein bao gồm sự phát triển tính kháng với bất kỳ dược chất hoặc phương pháp điều trị ung thư cụ thể.

Thuật ngữ "điều trị" như được sử dụng ở đây trong ngữ cảnh điều trị tình trạng bệnh, tức là tình trạng, rối loạn hoặc bệnh, nói chung liên quan đến phương pháp điều trị và liệu pháp điều trị, cho dù là người hay động vật (ví dụ, trong các ứng dụng thú y), trong đó thu được tác dụng điều trị mong muốn nào đó, ví dụ, ức chế sự tiến triển của tình trạng bệnh, và bao gồm làm giảm tốc độ tiến triển bệnh, dừng tốc độ tiến triển bệnh, cải thiện tình trạng bệnh, làm giảm hoặc làm dịu ít nhất một triệu chứng có liên quan hoặc được gây ra bởi tình trạng bệnh được điều trị và chữa trị tình trạng bệnh. Ví dụ, phương pháp điều trị có thể là làm giảm một hoặc một vài triệu chứng của rối loạn hoặc chữa khỏi hoàn toàn rối loạn.

Thuật ngữ “phòng ngừa” (tức là sử dụng hợp chất như một biện pháp phòng ngừa) như được sử dụng ở đây trong ngữ cảnh điều trị tình trạng bệnh, tức là tình trạng, rối loạn hoặc bệnh, nói chung liên quan đến việc phòng ngừa hoặc ngăn ngừa, cho dù là người hay động vật (ví dụ, trong các ứng dụng thú y), trong đó thu được tác dụng phòng ngừa mong muốn nào đó, ví dụ, để ngăn ngừa sự xuất hiện bệnh hoặc đề phòng bệnh. Phòng ngừa bao gồm ngăn chặn toàn bộ và hoàn toàn tất cả các triệu chứng của rối loạn trong một khoảng thời gian không xác định, chỉ làm chậm sự khởi phát một hoặc một vài triệu chứng của bệnh, hoặc làm cho khả năng bệnh xảy ra thấp nhất.

Các viện dẫn đến việc phòng hoặc điều trị tình trạng bệnh như bệnh ung thư bao gồm làm dịu hoặc làm giảm tỷ lệ mắc bênh, ví dụ bệnh ung thư trong phạm vi của chúng.

Các hỗn hợp theo sáng chế có thể tạo ra tác dụng điều trị hiệu quả so với tác dụng điều trị của từng hợp chất/chất khi được sử dụng riêng.

Thuật ngữ ‘hiệu quả’ bao gồm các tác dụng có lợi, như tác dụng cộng tính, tác dụng hiệp đồng, tác dụng phụ giảm, độc tính giảm, tăng thời gian tiến triển, tăng

thời gian sống, tác dụng gây nhạy cảm hoặc tái nhạy cảm của tác nhân này với tác nhân khác hoặc cải thiện tỷ lệ đáp ứng. Có lợi nếu tác dụng hiệu quả có thể cho phép mỗi thành phần được sử dụng cho bệnh nhân với liều thấp hơn, nhờ đó làm giảm tính độc của liệu pháp hóa trị, trong khi đó vẫn tạo ra và/hoặc duy trì tác dụng điều trị tương tự. Tác dụng "hiệp đồng" trong phạm vi sáng chế được dùng để chỉ tác dụng điều trị được tạo ra bởi hỗn hợp này lớn hơn tổng tác dụng điều trị thu được của các chất trong hỗn hợp nếu được trình bày riêng. Tác dụng "bổ sung" theo sáng chế được dùng để chỉ tác dụng điều trị thu được bởi hỗn hợp lớn hơn tác dụng điều trị của chất bất kỳ trong số các chất trong hỗn hợp được trình bày riêng. Thuật ngữ "tỷ lệ đáp ứng" như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ, trong trường hợp khối u rắn, mức độ giảm kích thước khối u ở một thời điểm nhất định, ví dụ 12 tuần. Do đó, ví dụ, tỷ lệ đáp ứng 50% có nghĩa là kích thước khối u giảm 50%. Các tài liệu viện dẫn ở đây đề cập đến "đáp ứng lâm sàng" được dùng để chỉ tỷ lệ đáp ứng bằng 50% hoặc lớn hơn. "Đáp ứng một phần" được nêu ở đây là tỷ lệ đáp ứng nhỏ hơn 50%.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "hỗn hợp", như được áp dụng cho hai hoặc nhiều hợp chất và/hoặc chất, được dự định để chỉ nguyên liệu trong đó bao gồm hai hoặc nhiều chất. Thuật ngữ "được kết hợp" và "kết hợp" trong ngữ cảnh này được giải thích cho phù hợp.

Việc kết hợp hai hoặc nhiều hợp chất/chất trong hỗn hợp có thể là kết hợp vật lý hoặc phi vật lý. Ví dụ về các hợp chất/chất được kết hợp vật lý bao gồm:

- Chế phẩm (ví dụ, chế phẩm đơn nhất) chứa hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều hợp chất/chất (ví dụ trong cùng một liều đơn vị);
- Chế phẩm chứa nguyên liệu trong đó hai hoặc nhiều hợp chất/chất được liên kết với nhau bằng phương pháp hóa học/phương pháp lý hóa (ví dụ bằng cách liên kết ngang, kết tụ phân tử hoặc liên kết với gốc chất dẫn thông thường);
- Chế phẩm chứa nguyên liệu trong đó hai hoặc nhiều hợp chất/chất được đồng bao gói bằng phương pháp hóa học/phương pháp lý hóa (ví dụ, được bố trí trên hoặc trong các túi lipit, hạt (ví dụ, vi hạt hoặc hạt nano) hoặc các giọt nhũ hóa);

- Kit dược phẩm, gói dược phẩm hoặc gói dùng cho bệnh nhân trong đó hai hoặc nhiều hợp chất/chất được đồng bao gói hoặc đồng trình bày (ví dụ, dưới dạng một phần của mảng liều đơn vị);

Ví dụ về các hợp chất/chất được kết hợp với nhau bằng phương pháp phi vật lý bao gồm:

- nguyên liệu (ví dụ, chế phẩm không đơn nhất) chứa ít nhất một trong số hai hoặc nhiều hợp chất/chất cùng với hướng dẫn kết hợp ngay tức thì với ít nhất một hợp chất để tạo thành sự kết hợp vật lý của hai hoặc nhiều hợp chất/chất;
- nguyên liệu (ví dụ, chế phẩm không đơn nhất) chứa ít nhất một trong số hai hoặc nhiều hợp chất/chất cùng với hướng dẫn về liệu pháp kết hợp với hai hoặc nhiều hợp chất/chất;
- nguyên liệu chứa ít nhất một trong số hai hoặc nhiều hợp chất/chất cùng với hướng dẫn sử dụng cho nhóm bệnh nhân trong đó (các) chất còn lại trong số hai hoặc nhiều hợp chất/chất đã được (hoặc đang được) sử dụng;
- nguyên liệu chứa ít nhất một trong số hai hoặc nhiều hợp chất/chất với lượng hoặc ở dạng mà được điều chỉnh cụ thể để sử dụng kết hợp với (các) chất còn lại trong số hai hoặc nhiều hợp chất/chất.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "liệu pháp kết hợp" được dùng để chỉ các liệu pháp mà bao gồm sử dụng hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều hợp chất/chất (như nêu trên). Do đó, thuật ngữ "liệu pháp kết hợp", "hỗn hợp" và sử dụng hợp chất/chất "kết hợp" trong sáng chế có thể được dùng để chỉ hợp chất/chất mà được sử dụng như một phần của toàn bộ chế độ điều trị này. Vì thế, vai trò của mỗi trong số hai hoặc nhiều hợp chất/chất có thể khác nhau: mỗi hợp chất có thể được sử dụng ở cùng thời điểm hoặc ở các thời điểm khác nhau. Do đó, cần hiểu rằng hợp chất/chất trong hỗn hợp có thể được sử dụng liên tiếp (ví dụ, trước hoặc sau) hoặc đồng thời, trong cùng một dược phẩm (tức là, cùng nhau), hoặc trong các dược phẩm khác nhau (tức là, riêng rẽ). Đồng thời trong cùng một chế phẩm là một chế phẩm đơn nhất trong khi đó đồng thời trong các dược phẩm khác nhau là không đơn nhất. Vai trò của mỗi trong số hai hoặc nhiều hợp chất/chất trong liệu pháp kết hợp cũng có thể khác nhau về đường dùng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "kit dược phẩm" để chỉ một mảng gồm một hoặc nhiều liều đơn vị của dược phẩm cùng với dụng cụ dùng liều (ví dụ, dụng cụ đo liều) và/hoặc dụng cụ phân phối (ví dụ, dụng cụ xông hít hoặc bơm tiêm), tùy ý đều được đựng trong một bao gói ngoài thông thường. Trong kit dược phẩm chứa hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều hợp chất/chất, từng hợp chất/chất có thể là chế phẩm đơn nhất hoặc không đơn nhất. (Các) liều đơn vị có thể được chứa trong vỉ. Kit dược phẩm có thể tùy ý chứa thêm hướng dẫn sử dụng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "gói dược phẩm" để chỉ một mảng gồm một hoặc nhiều liều đơn vị của dược phẩm, tùy ý chứa trong bao gói ngoài thông thường. Trong gói dược phẩm chứa hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều hợp chất/chất, từng hợp chất/chất có thể là chế phẩm đơn nhất hoặc không đơn nhất. (Các) liều đơn vị có thể được chứa trong vỉ. Gói dược phẩm có thể tùy ý chứa thêm hướng dẫn sử dụng.

Thuật ngữ 'tùy ý được thế' như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ nhóm mà có thể không được thế hoặc được thế bằng nhóm thế như nêu ở đây.

Tiền tố "C_{x-y}" (trong đó x và y là các số nguyên) như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ số nguyên tử cacbon trong một nhóm nhất định. Do đó, nhóm C_{1-6} alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, nhóm C_{3-6} xycloalkyl chứa từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, nhóm C_{1-4} alkoxy chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và v.v..

Thuật ngữ 'amino' như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ nhóm $-NH_2$.

Thuật ngữ 'halo' hoặc 'halogen' như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ flo, clo, brom hoặc iot, cụ thể flo hoặc clo.

Mỗi và mọi hydro trong hợp chất (như trong nhóm alkyl hoặc trong đó được dùng để chỉ là hydro) bao gồm tất cả các đồng vị của hydro, cụ thể là ^1H và ^2H (đoteri).

Thuật ngữ 'oxo' như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ nhóm =O.

Thuật ngữ 'C_{1-4}alkyl' như được sử dụng ở đây là nhóm hoặc một phần của nhóm được dùng để chỉ nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon tương ứng. Ví dụ về các nhóm này bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert butyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ 'C_{2-4}alkenyl' hoặc 'C_{2-6}alkenyl' như được sử dụng ở đây là nhóm hoặc một phần của nhóm được dùng để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 2 đến 4, hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon, tương ứng, và chứa liên kết đôi cacbon cacbon. Ví dụ về các nhóm này bao gồm các nhóm C_{3-4}alkenyl hoặc C_{3-6}alkenyl, như ethenyl (vinyl), 1-propenyl, 2-propenyl (allyl), isopropenyl, butenyl, buta-1,4-dienyl, pentenyl, và hexenyl.

Thuật ngữ 'C_{2-4}alkynyl' hoặc 'C_{2-6}alkynyl' như được sử dụng ở đây là nhóm hoặc một phần của nhóm được dùng để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 4 hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon, tương ứng, và chứa liên kết ba cacbon cacbon. Ví dụ về các nhóm này bao gồm nhóm C_{3-4}alkynyl hoặc C_{3-6}alkynyl như các nhóm ethynyl và 2 propynyl (propargyl).

Thuật ngữ 'C_{1-4}alkoxy' như được sử dụng ở đây là nhóm hoặc một phần của nhóm được dùng để chỉ nhóm -O-C_{1-4}alkyl trong đó C_{1-4}alkyl như được nêu ở đây. Ví dụ về các nhóm này bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, và nhóm tương tự.

Thuật ngữ 'C_{3-6}xycloalkyl' như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ vòng hydrocacbon đơn vòng no có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm này bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ 'C_{3-6}xycloalkenyl' như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ vòng hydrocacbon đơn vòng no một phần có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon có một hoặc nhiều (thường là một) liên kết đôi cacbon cacbon. Ví dụ về các nhóm này bao gồm xyclopentenyl, xyclohexenyl, và xyclohexadienyl.

Thuật ngữ 'hydroxyC_{1-4}alkyl' như được sử dụng ở đây là nhóm hoặc một phần của nhóm được dùng để chỉ nhóm C_{1-4}alkyl như được nêu ở đây trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxyl. Do đó, thuật ngữ 'hydroxyC_{1-4}alkyl' bao gồm monohydroxyC_{1-4} alkyl, và cả polyhydroxyC_{1-4} alkyl. Có thể có một, hai, ba hoặc nhiều hơn ba nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxyl, vì thế hydroxyC_{1-4}alkyl có thể có một, hai, ba hoặc nhiều hơn ba nhóm hydroxyl. Ví dụ về các nhóm này bao gồm hydroxymetyl, hydroxyetyl, hydroxypropyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ 'haloC_{1-4}alkyl' như được sử dụng ở đây là nhóm hoặc một phần của nhóm được dùng để chỉ nhóm C_{1-4}alkyl như được nêu ở đây trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen. Do đó, thuật ngữ 'haloC_{1-4}alkyl' bao gồm monohaloC_{1-4}alkyl và cả polyhaloC_{1-4}alkyl. Có thể có một, hai, ba hoặc nhiều hơn ba nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen, vì thế haloC_{1-4}alkyl có thể có một, hai, ba, hoặc nhiều hơn ba halogen. Ví dụ về các nhóm này bao gồm floetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl hoặc trifloetyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ 'haloC_{1-4}alkoxy' như được sử dụng ở đây là nhóm hoặc một phần của nhóm được dùng để chỉ nhóm -O-C_{1-4}alkyl như được nêu ở đây trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen. Do đó, thuật ngữ 'haloC_{1-4}alkoxy' bao gồm monohaloC_{1-4}alkoxy, và cả polyhaloC_{1-4}alkoxy. Có thể có một, hai, ba hoặc nhiều hơn ba nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen, vì thế haloC_{1-4}alkoxy có thể có một, hai, ba hoặc nhiều hơn ba halogen. Ví dụ về các nhóm này bao gồm floetyloxy, diflometoxy hoặc triflometoxy và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "nhóm heteroxyclyl" như được sử dụng ở đây, trừ khi được quy định theo cách khác, bao gồm cả hệ vòng thơm và không thơm. Do đó, ví dụ, thuật ngữ "nhóm heteroxyclyl" bao gồm trong phạm vi của chúng, các hệ vòng heteroxyclyl thơm, không thơm, không no, no một phần và no. Nói chung, trừ khi được quy định theo cách khác, các nhóm này có thể là một vòng hoặc hai vòng (kể cả các nhóm hai vòng ngưng tụ, spiro và có cầu nối) và có thể chứa, ví dụ, 3 đến 12 cạnh trong vòng, thông thường hơn là 5 đến 10 cạnh trong vòng. Thuật ngữ 4 đến 7 cạnh trong vòng bao gồm 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử trong vòng và thuật ngữ 4 đến 6 cạnh trong vòng bao gồm 4, 5, hoặc 6 nguyên tử trong vòng. Ví dụ về các nhóm một vòng là các nhóm có 3, 4, 5, 6, 7 và 8 cạnh trong vòng, thông thường hơn 3 đến 7, hoặc 4 đến 7 và tốt hơn là 5, 6 hoặc 7 cạnh trong vòng, tốt hơn nữa là 5 hoặc 6 cạnh trong vòng. Ví dụ về các nhóm hai vòng là các nhóm chứa 8, 9, 10, 11 và 12 cạnh trong vòng, và thông thường hơn là 9 hoặc 10 cạnh trong vòng. Các nhóm heteroxyclyl có thể là các nhóm heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh trong vòng, thông thường hơn là từ 5 đến 10 cạnh trong vòng. Trong đó, khi viện dẫn ở đây đến nhóm

heteroxyclyl, vòng heteroxyclyl có thể, trừ khi được quy định theo cách khác, tùy ý được thế tức là không được thế hoặc được thế, bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4 cụ thể là một hoặc hai) nhóm thế như được nêu ở đây.

Nhóm heteroxyclyl có thể là, ví dụ, vòng một vòng có năm cạnh hoặc sáu cạnh hoặc cấu trúc hai vòng được tạo thành từ các vòng năm cạnh và sáu cạnh ngưng tụ hoặc hai vòng có sáu cạnh ngưng tụ, hoặc hai vòng có năm cạnh ngưng tụ. Mỗi vòng có thể chứa tối đa năm nguyên tử khác loại cụ thể là được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy và các dạng oxy hóa của nitơ hoặc lưu huỳnh. Cụ thể là vòng heteroxyclyl sẽ chứa tối đa 4 nguyên tử khác loại, cụ thể hơn tối đa 3 nguyên tử khác loại, thông thường hơn tối đa 2, ví dụ một nguyên tử khác loại. Theo một phương án, vòng heteroxyclyl sẽ chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của N hoặc S. Theo một phương án, vòng heteroxyclyl chứa ít nhất một nguyên tử nitơ trong vòng. Các nguyên tử nitơ trong vòng heteroxyclyl có thể là bazơ, như trường hợp imidazol hoặc pyridin, hoặc về cơ bản không bazơ như trong trường hợp nitơ trong vòng indol hoặc pyrrol. Nói chung, số nguyên tử nitơ bazơ có mặt trong nhóm heteroxyclyl, bao gồm nhóm thế amino bất kỳ trong vòng, sẽ nhỏ hơn năm nguyên tử.

Nhóm heteroxyclyl có thể được gắn kết thông qua nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại (ví dụ, nitơ). Tương tự, nhóm heteroxyclyl có thể được thế trên nguyên tử cacbon hoặc trên nguyên tử khác loại (ví dụ, nitơ).

Ví dụ về các nhóm heteroxyclyl thơm có năm cạnh bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các nhóm pyrrolyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, furazanyl, oxazolyl, oxadiazolyl, oxatriazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, triazolyl và tetrazolyl.

Ví dụ về các nhóm dị vòng thơm có sáu cạnh bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl và triazinyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" được sử dụng ở đây để chỉ nhóm heteroxyclyl có đặc tính thơm. Thuật ngữ "heteroaryl" bao gồm các hệ vòng đa vòng (ví dụ, hai vòng), trong đó một hoặc nhiều vòng là không thơm, miễn là ít nhất một vòng là thơm. Trong các hệ đa vòng này, nhóm này có thể được gắn kết bởi vòng thơm, hoặc bởi vòng không thơm.

Ví dụ về các nhóm heteroaryl là các nhóm một vòng và hai vòng chứa từ 5 đến 12 cạnh trong vòng, và thông thường là chứa từ 5 đến 10 cạnh trong vòng.

Ví dụ về nhóm heteroaryl có năm cạnh bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các nhóm pyrrol, furan, thiophen, imidazol, furazan, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, thiazol, thiadiazol, isothiazol, pyrazol, triazol và tetrazol.

Ví dụ về các nhóm heteroaryl có sáu cạnh bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở pyridin, pyrazin, pyridazin, pyrimidin và triazin.

Nhóm heteroaryl hai vòng có thể là, ví dụ, nhóm được chọn từ:

a) vòng benzen được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng;

b) vòng pyridin được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng;

c) vòng pyrimidin được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng;

d) vòng pyrrol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng;

e) vòng pyrazol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng;

f) vòng imidazol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng;

g) vòng oxazol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng;

h) vòng isoxazol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng;

i) vòng thiazol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng;

j) vòng isothiazol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trong vòng;

k) vòng thiophen được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng;

l) vòng furan được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng;

m) vòng xyclohexyl được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng; và

n) vòng xyclopentyl được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng.

Các ví dụ cụ thể về các nhóm heteroaryl hai vòng chứa vòng có 5 cạnh được ngưng tụ với vòng có năm cạnh khác bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở imidazothiazol (ví dụ, imidazo[2,1-b]thiazol) và imidazoimidazol (ví dụ, imidazo[1,2-a]imidazol).

Các ví dụ cụ thể về các nhóm heteroaryl hai vòng chứa vòng có 6 cạnh được ngưng tụ với vòng có 5 cạnh bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các nhóm benzofuran, benzothiophen, benzimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, benzisoxazol, benzothiazol, benzisothiazol, isobenzofuran, indol, isoindol, indolizin, indolin, isoindolin, purin (ví dụ, adenin, guanin), indazol, pyrazolopyrimidin (ví dụ, pyrazolo[1,5-a]pyrimidin), triazolopyrimidin (ví dụ, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin), benzodioxol, imidazopyridin và pyrazolopyridin (ví dụ, pyrazolo[1,5-a]pyridin).

Các ví dụ cụ thể về các nhóm heteroaryl hai vòng bao gồm hai vòng có 6 cạnh ngưng tụ với nhau bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các nhóm quinolin, isoquinolin, chroman, thiochroman, isochroman, chromene, isochromene, benzodioxan, quinolizin, benzoxazin, pyridopyridin, quinoxalin, quinazolin, xinnolin, phthalazin, naphthyridin và pteridin.

Ví dụ về các nhóm heteroaryl đa vòng chứa vòng thơm và vòng không thơm bao gồm, các nhóm tetrahydroisoquinolin, tetrahydroquinolin, dihydrobenzthiophen, dihydrobenzofuran, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran, tetrahydrotriazolopyrazin (ví dụ, 5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin), chroman, thiochroman, isochroman, chromen, isochromen, benzodioxan, benzoxazin, benzodiazepin, và indolin.

Vòng heteroaryl chứa nitơ phải chứa ít nhất một nguyên tử nitơ trong vòng. Vòng heteroaryl chứa nitơ có thể được liên kết với N hoặc được liên kết với C. Ngoài ra, mỗi vòng có thể chứa tối đa bốn nguyên tử khác loại khác cụ thể là được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Cụ thể là vòng heteroaryl sẽ chứa tối đa 3 nguyên tử khác loại, ví dụ 1, 2 hoặc 3, thông thường hơn tối đa 2 nguyên tử nitơ, ví dụ một nguyên tử nitơ. Các nguyên tử nitơ trong vòng heteroaryl có thể có tính bazơ, như trong trường hợp imidazol hoặc pyridin, hoặc về cơ bản không có tính bazơ như trong trường hợp nguyên tử nitơ trong vòng indol hoặc pyrrol. Nói chung, số nguyên tử nitơ có tính bazơ có mặt trong nhóm heteroaryl, kể cả các nhóm thế amino trong vòng, sẽ là ít hơn năm.

Ví dụ về các nhóm heteroaryl chứa nitơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm một vòng như pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, oxatriazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, furazanyl, pyrazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, triazolyl (ví dụ, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl), tetrazolyl, và các nhóm hai vòng như quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazol, benzothiazolyl và benzisothiazol, indolyl, 3H-indolyl, isoindolyl, indolizinyl, isoindolinyl, purinyl (ví dụ, adenin [6-aminopurin], guanin [2-amino-6-hydroxypurin]), indazolyl, quinolizinyl, benzoxazinyl, benzodiazepinyl, pyridopyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, xinnolinyl, phthalazinyl, naphthyridinyl và pteridinyl.

Ví dụ về các nhóm heteroaryl đa vòng chứa nitơ bao gồm vòng thơm và vòng không thơm là tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, và indolinyl.

Thuật ngữ "không thơm" có nghĩa là, trừ khi được quy định theo cách khác, các hệ vòng không no không có đặc tính thơm, các hệ vòng heteroxyclyl no và no một phần. Thuật ngữ "không no" và "no một phần" được dùng để chỉ vòng trong đó (các) cấu trúc vòng chứa các nguyên tử có chung nhiều hơn một liên kết hóa trị, tức là vòng chứa ít nhất một liên kết đa ví dụ, liên kết C=C, C≡C hoặc N=C. Thuật ngữ "no" được dùng để chỉ các vòng trong đó không có các liên kết đa giữa các nguyên tử trong vòng. Các nhóm heteroxyclyl no bao gồm piperidinyl, morpholinyl, và thiomorpholinyl. Các nhóm heteroxyclyl no một phần bao gồm pyrazolinyl, ví dụ pyrazolin-2-yl và pyrazolin-3-yl.

Ví dụ về các nhóm heteroxyclyl không thơm là các nhóm có từ 3 đến 12 nguyên tử trong vòng, thông thường hơn là có từ 5 đến 10 nguyên tử trong vòng. Các nhóm như vậy có thể là một vòng hoặc hai vòng, ví dụ, có 3 đến 7 nguyên tử trong vòng cụ thể là có từ 4 đến 6 nguyên tử trong vòng. Cụ thể là, các nhóm như vậy có từ 1 đến 5 hoặc 1 đến 4 nguyên tử khác loại trong vòng (thông thường hơn là 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng), thường được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh và các dạng oxy hóa của chúng. Các nhóm heteroxyclyl có thể chứa, ví dụ, các gốc ete vòng (ví dụ, như trong tetrahydrofuran và dioxan), các gốc thioete vòng (ví dụ, như trong tetrahydrothiophen và dithian), các gốc amin vòng (ví dụ, như trong pyrrolidin), các gốc amit vòng (ví dụ, như trong pyrrolidon), thioamit vòng, thioeste vòng, ure vòng (ví dụ, như trong imidazolidin-2-on), các gốc este vòng (ví dụ, như trong butyrolacton), các sulfon vòng (ví dụ, như trong sulfolan và sulfolen), sulfoxit vòng, sulfonamit vòng và các dạng kết hợp của chúng (ví dụ, thiomorpholin).

Các ví dụ cụ thể bao gồm morpholinyl, piperidinyl (ví dụ, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl và piperidin-4-yl), piperidinonyl, pyrrolidinyl (ví dụ, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl và pyrrolidin-3-yl), pyrrolidonyl, azetidinyl, pyranyl (2H-pyran hoặc 4H-pyran), dihydrothienyl, dihydropyranyl, dihydrofuranyl, dihydrothiazolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, dioxanyl, oxanyl (cũng được biết đến dưới dạng tetrahydropyranyl) (ví dụ, oxan-4-yl), imidazolinyl, imidazolidinonyl, oxazolinyl, thiazolinyl, pyrazolin-2-yl, pyrazolidinyl, piperazinonyl, piperazinyl, và N-alkyl piperazin như N-metyl piperazinyl. Nói chung, các nhóm heteroxyclyl không thơm điển hình bao gồm các nhóm no như piperidinyl, pyrrolidinyl, azetidinyl, morpholinyl, piperazinyl và N-alkyl piperazin như N-metyl piperazinyl.

Trong vòng heteroxyclyl không thơm chứa nitơ, vòng này phải chứa ít nhất một nguyên tử nitơ trong vòng. Vòng heteroxyclyl chứa nitơ có thể được liên kết với N hoặc được liên kết với C. Các nhóm dị vòng có thể chứa, ví dụ, các gốc amin vòng (ví dụ, như trong pyrrolidinyl), các amit vòng (như pyrrolidinonyl, piperidinonyl hoặc caprolactamyl), sulfonamit vòng (như isothiazolidinyl 1,1-

dioxit, [1,2]thiazinanyl 1,1-dioxit hoặc [1,2]thiazepanyl 1,1-dioxit) và các dạng kết hợp của chúng.

Các ví dụ cụ thể về các nhóm heteroxyclyl không thơm chứa nitơ bao gồm aziridinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl (ví dụ, piperidin-1-yl, piperidin-2yl, piperidin-3-yl và piperidin-4-yl), pyrrolidinyl; (ví dụ, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl và pyrrolidin-3-yl), pyrrolidonyl, dihydrothiazolyl, imidazolinyl, imidazolidinonyl, oxazolinyl, thiazolinyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, pyrazolin-2-yl, pyrazolin-3-yl, pyrazolidinyl, piperazinyl, và N-alkyl piperazin như N-metyl piperazinyl.

Các nhóm heteroxyclyl có thể là hệ vòng ngưng tụ đa vòng hoặc hệ vòng có cầu nối như các phân tử tương tự oxa- và aza của bixycloalkan, trixyxloalkan (ví dụ, adamantan và oxa-adamantan). Để biết thêm về sự khác biệt giữa các hệ vòng ngưng tụ và có cầu nối, xem tài liệu Advanced Organic Chemistry, của Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992.

Trong đó, theo định nghĩa về nhóm dạng vòng hoặc vòng, đã chỉ ra rằng nhóm dạng vòng chứa một số nguyên tử khác loại nhất định trong vòng, ví dụ, như trong cụm từ "vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ trong vòng", được hiểu là một phần từ số nguyên tử khác loại nhất định trong vòng được chỉ rõ, các nguyên tử còn lại trong vòng là các nguyên tử cacbon.

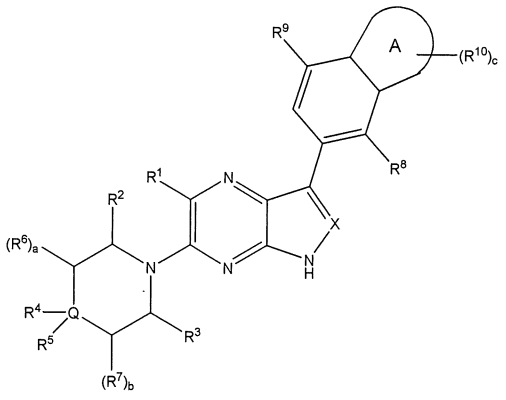
Hợp chất có công thức (I) có thể chứa các nhóm dạng vòng no mà có thể được liên kết với phần còn lại của phân tử bằng một hoặc nhiều liên kết. Nếu nhóm dạng vòng được liên kết với phần còn lại của phân tử bằng hai hoặc nhiều liên kết, các liên kết này (hoặc hai trong số các liên kết này) có thể được tiến hành với cùng một nguyên tử (thường là nguyên tử cacbon) của vòng hoặc các nguyên tử khác của vòng. Trong đó các liên kết được tiến hành với cùng một nguyên tử của vòng, điều này dẫn đến nhóm dạng vòng có một nguyên tử (thường là cacbon bậc bốn) được liên kết với hai nhóm. Nói cách khác, nếu hợp chất có công thức (I) bao gồm nhóm dạng vòng có thể được liên kết với phần còn lại của phân tử bởi một liên kết hoặc nhóm dạng vòng và phần còn lại của phân tử nói chung có thể có một nguyên tử ví dụ, hợp chất spiro.

Mỗi nhóm heteroxyclyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm thế. Ví dụ, các nhóm heteroxyclyl hoặc carboxyclyl có thể không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nhóm thế và cụ thể là nhóm này không được thế hoặc có 1, 2 hoặc 3 nhóm thế như được nêu ở đây. Trong đó nhóm dạng vòng là no có thể là 2 nhóm thế được liên kết với cùng một nguyên tử carbon (trong đó các nhóm thế là giống nhau được gọi là sự thế kép sinh đôi hoặc "gem").

Sự kết hợp các nhóm thế chỉ được phép nếu như sự kết hợp này tạo ra một hợp chất ổn định hoặc có lợi về mặt hóa học (tức là, một hợp chất mà không bị thay đổi đáng kể khi được giữ ở nhiệt độ 40°C hoặc thấp hơn trong ít nhất một tuần).

Các nhóm chức khác nhau và các nhóm thế tạo nên các hợp chất theo sáng chế đặc biệt được lựa chọn sao cho khối lượng phân tử của hợp chất theo sáng chế không vượt quá 1000. Thông thường hơn, khối lượng phân tử của hợp chất sẽ nhỏ hơn 750, ví dụ nhỏ hơn 700, hoặc nhỏ hơn 650, hoặc nhỏ hơn 600, hoặc nhỏ hơn 550. Cụ thể hơn, khối lượng phân tử nhỏ hơn 525 và, ví dụ, bằng 500 hoặc nhỏ hơn.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



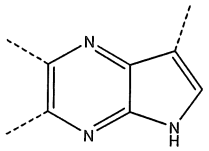
(I)

hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó X, Q, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, a, b, c và A là như được nêu ở đây.

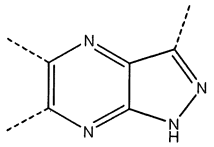
X

X là CH hoặc N.

Do đó, vòng hai vòng trong hợp chất có công thức (I) là pyrrolopyrazin hoặc pyrazolopyrazin:



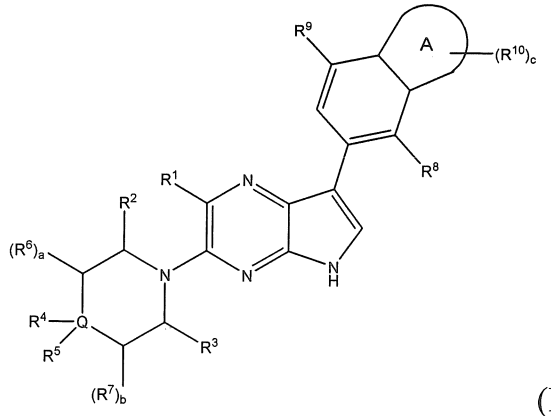
Pyrrolopyrazin



Pyrazolopyrazin

Theo một phương án, X là CH và hợp chất này là pyrrolopyrazin. Theo một phương án, X là N và hợp chất này là pyrazolopyrazin.

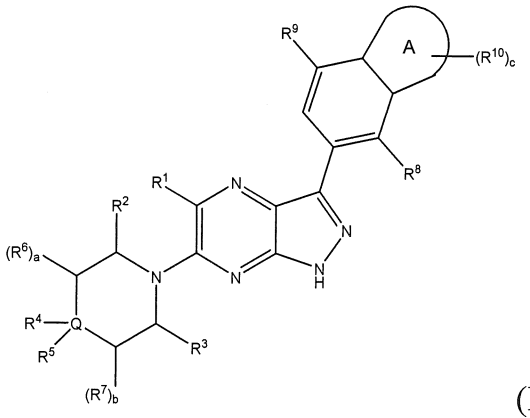
Cụ thể là, X là CH, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (II) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(II)

trong đó Q, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, a, b, c và A là như được nêu ở đây.

Cụ thể là, X là N, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (IIa) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(IIa)

trong đó Q, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, a, b, c và A là như được nêu ở đây và R^1 là $-CH_3$ hoặc $-CH_2OH$.

R^1

R^1 là hydro, $-CH_3$ hoặc $-CH_2OH$ tuy nhiên nếu X là N thì R^1 được chọn từ $-CH_3$ và $-CH_2OH$.

Theo một phương án, R^1 là hydro hoặc -CH_3.

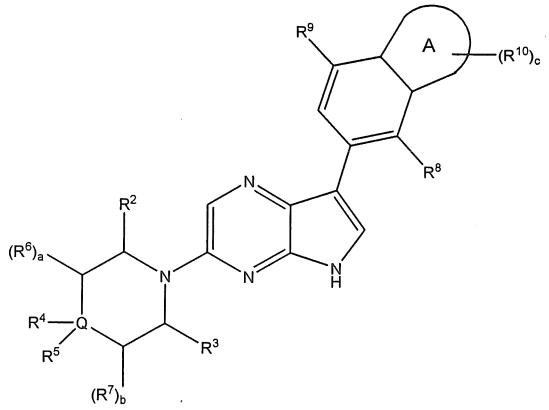
Theo một phương án, R^1 là hydro hoặc -CH_2OH.

Theo một phương án, R^1 là -CH_3 hoặc -CH_2OH.

Theo một phương án, R^1 là -CH_3.

Theo một phương án, R^1 là -CH_2OH.

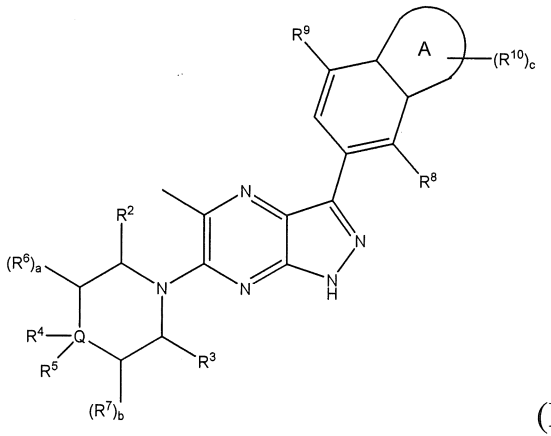
Cụ thể là, R^1 là hydro và X là CH, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (III) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(III)

trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, R^8, R^9, R^{10}, a, b, c và A là như được nêu ở đây.

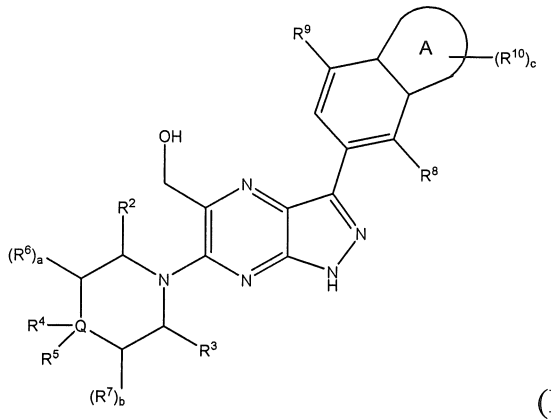
Cụ thể là, X là N, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (IIIa) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(IIIa)

trong đó Q, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, a, b, c và A là như được nêu ở đây.

Cụ thể là, X là N, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (IIIb) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(IIIb)

trong đó Q, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, a, b, c và A là như được nêu ở đây.

R^2 và R^3

R^2 và R^3 là:

(i) độc lập được chọn từ hydro và C_{1-4}alkyl; hoặc

(ii) cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối có từ một đến ba cạnh được chọn từ C_{1-3}alkylen, C_{2-3}alkenylen, metylen-NR^q-metylen và metylen-O-metylen, trong đó nhóm cầu nối tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ C_{1-4}alkyl, hydroxyl và halogen và R^q được chọn từ hydro, C_{1-4}alkyl, hydroxyl và halogen (ví dụ hydro và C_{1-4}alkyl).

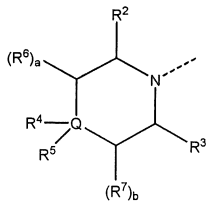
Theo một phương án, nhóm cầu nối tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ C_{1-4}alkyl, hydroxyl và halogen. Cụ thể là, nhóm cầu nối tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ C_{1-4}alkyl, hydroxyl và halogen, nhưng ngoại trừ các hợp chất trong đó hydroxyl hoặc halogen là ở vị trí α so với nguyên tử N hoặc O và ngoại trừ các hợp chất trong đó nhóm hydroxyl được liên kết với cacbon alken.

Theo một phương án, R^2 và R^3 cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối có từ một đến ba cạnh được chọn từ C_{1-3}alkylen (ví dụ, -CH_2-, -CH_2-CH_2- hoặc -$CH_2CH_2CH_2$-), C_{2-3}alkenylen (ví dụ, -CH=CH-), metylen-NH-metylen (ví dụ, -CH_2-NH-CH_2-) và metylen-O-metylen (ví dụ, -CH_2-O-CH_2-), trong đó nhóm cầu nối tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ C_{1-4}alkyl, hydroxyl và halogen nhưng ngoại trừ các hợp chất trong đó hydroxyl hoặc halogen là ở vị trí α so với nguyên tử N hoặc O và ngoại trừ các hợp chất trong đó nhóm hydroxyl được liên kết với cacbon alken.

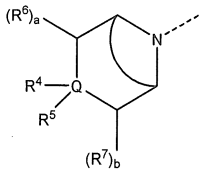
Theo một phương án, R^2 và R^3 cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối có từ một đến ba cạnh được chọn từ C_{1-3}alkylen (ví dụ, -CH_2-, -CH_2-CH_2- hoặc -$CH_2CH_2CH_2$-

), C_{2-3}alkenylen (ví dụ, -CH=CH-), metylen-NH-metylen (ví dụ, $-CH_2-NH-CH_2-$) và metylen-O-metylen (ví dụ, $-CH_2-O-CH_2-$), trong đó C_{1-3}alkylen (ví dụ, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ hoặc $-CH_2CH_2CH_2-$) hoặc nhóm cầu nối C_{2-3}alkenylen (ví dụ, -CH=CH-) tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ C_{1-4}alkyl và halogen. Theo một phương án, nhóm thế halogen không ở vị trí alpha so với nguyên tử O hoặc N có mặt trong nhóm cầu nối.

Do đó, gốc



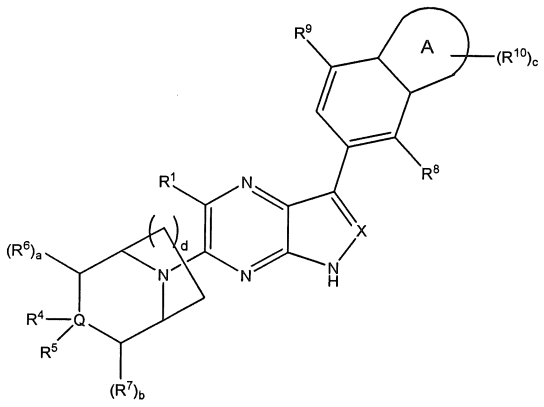
là một gốc như sau, trong đó nhóm cầu nối có từ 1 đến ba cạnh được thể hiện bằng đường cong:



Nhóm cầu nối có thể bao gồm một, hai hoặc ba cạnh trong vòng. Do đó, cùng với hai nguyên tử cacbon mà nhóm cầu nối gắn vào và nguyên tử nitơ giữa hai nguyên tử cacbon này trên vòng dị vòng, nhóm cầu nối tạo thành một phần của vòng có bốn cạnh (khi nhóm cầu nối bao gồm một cạnh trong vòng), vòng năm cạnh (khi nhóm cầu nối bao gồm hai cạnh trong vòng), hoặc vòng sáu cạnh (khi nhóm cầu nối bao gồm ba cạnh trong vòng).

Theo một phương án, nhóm cầu nối là C_{1-3}alkylen, ví dụ $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ hoặc $-CH_2CH_2CH_2-$ trong đó nhóm cầu nối tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ C_{1-4}alkyl, hydroxyl và halogen.

Theo một phương án, nhóm cầu nối là C_{1-3}alkylen, ví dụ $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ hoặc $-CH_2CH_2CH_2-$ và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (IV) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(IV)

trong đó Q, R^1, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, a, b, c và A là như được nêu ở đây, và d là 0, 1 hoặc 2.

Theo một phương án, nhóm cầu nối là C_{2-3}alkenylen, ví dụ -CH=CH- hoặc -CH_2-CH=CH-, trong đó nhóm cầu nối tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ C_{1-4}alkyl, hydroxyl và halogen nhưng ngoại trừ các hợp chất trong đó nhóm hydroxyl được liên kết với cacbon alken (tức là ngoại trừ các enol). Theo một phương án, nhóm cầu nối là C_{2-3}alkenylen, ví dụ -CH=CH- hoặc -CH_2-CH=CH-, trong đó nhóm cầu nối tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ C_{1-4}alkyl, và halogen.

Theo một phương án, nhóm cầu nối là C_{2-3}alkenylen, ví dụ -CH=CH- hoặc -CH_2-CH=CH-.

Theo một phương án, nhóm cầu nối là metylen-NR^q-metylen, ví dụ -CH_2-NH-CH_2-, trong đó nhóm cầu nối tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ C_{1-4}alkyl và R^q được chọn từ hydro và C_{1-4}alkyl.

Theo một phương án, nhóm cầu nối là metylen-NR^q-metylen, ví dụ -CH_2-NH-CH_2-, tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ C_{1-4}alkyl và R^q được chọn từ hydro và C_{1-4}alkyl.

Theo một phương án, nhóm cầu nối là metylen-NR^q-metylen, ví dụ -CH_2-NH-CH_2-, và R^q được chọn từ hydro và C_{1-4}alkyl.

Theo một phương án, nhóm cầu nối là metylen-NH-metylen, ví dụ -CH_2-NH-CH_2-.

Theo một phương án, nhóm cầu nối là metylen-O-metylen, ví dụ -CH_2-O-CH_2-, trong đó nhóm cầu nối tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ C_{1-4}alkyl.

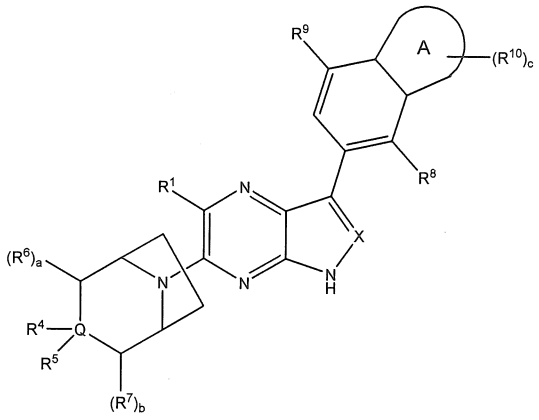
Theo một phương án, nhóm cầu nối là metylen-O-metylen, ví dụ -CH_2-O-CH_2.

Nhóm cầu nối tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ C_{1-4}alkyl, hydroxyl và halogen, ví dụ $-CH_3$, đặc biệt ngoại trừ các hợp chất trong đó hydroxyl hoặc halogen là ở vị trí α so với nguyên tử N hoặc O và ngoại trừ các hợp chất trong đó nhóm hydroxyl được liên kết với cacbon alken.

Cụ thể là, nhóm cầu nối không được thế.

Cụ thể là, nhóm cầu nối là alkylen, ví dụ $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ hoặc $-CH_2CH_2CH_2-$, ví dụ, $-CH_2-CH_2-$ hoặc $-CH_2CH_2CH_2-$. Cụ thể là, nhóm cầu nối không được thế alkylen, ví dụ $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ hoặc $-CH_2CH_2CH_2-$, ví dụ, $-CH_2-CH_2-$ hoặc $-CH_2CH_2CH_2-$.

Cụ thể là, nhóm cầu nối là $-CH_2-CH_2-$, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (V) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(V)

trong đó X, Q, R^1, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, a, b, c và A là như được nêu ở đây.

Theo một phương án khác, R^2 và R^3 độc lập được chọn từ hydro và C_{1-4}alkyl.

Theo một phương án, R^2 và R^3 độc lập được chọn từ hydro và $-CH_3$.

Theo một phương án, R^2 và R^3 là hydro.

Theo một phương án, R^2 và R^3 là:

(i) hydro; hoặc

(ii) cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối alkylen có từ một đến ba cạnh (ví dụ, $-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2-$).

Q, R^4 và R^5

Q là C hoặc N;

trong đó nếu Q là C thì:

(i) R^4 là hydro hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng amino (ví dụ, $-CH_2NH_2$);

R^5 là hydro, amino, hydroxyl hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ halogen, hydroxyl (ví dụ, $-CH_2OH$) hoặc amino;

miễn là R^4 và R^5 đều phải không được chọn từ amino và C_{1-4}alkyl được thế bởi amino; hoặc

(ii) R^4 và R^5 cùng với Q tạo thành vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có từ 4 đến 6 cạnh; và

trong đó nếu Q là N thì:

R^4 không có mặt;

R^5 là hydro; và

R^2 và R^3 cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối có từ 1 đến 3 cạnh.

Theo một phương án nếu Q là C, thì R^2 và R^3:

(i) độc lập được chọn từ hydro và C_{1-4}alkyl; hoặc

(ii) cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối có từ một đến ba cạnh được chọn từ C_{1-3}alkylen, C_{2-3}alkenylen, metylen-NR^q-metylen và metylen-O-metylen, trong đó nhóm cầu nối tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ C_{1-4}alkyl, hydroxyl và halogen và R^q được chọn từ hydro, C_{1-4}alkyl, hydroxyl và halogen.

Theo một phương án nếu Q là N thì:

R^4 không có mặt;

R^5 là hydro; và

R^2 và R^3 cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối có từ 1 đến 3 cạnh như được nêu ở đây, tức là nhóm cầu nối có từ 1 đến 3 cạnh được chọn từ C_{1-3}alkylen, C_{2-3}alkenylen, metylen-NR^q-metylen và metylen-O-metylen, trong đó nhóm cầu nối tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ C_{1-4}alkyl, hydroxyl và halogen và R^q được chọn từ hydro, C_{1-4}alkyl, hydroxyl và halogen.

Theo một phương án, Q là C hoặc N;

trong đó nếu Q là C thì:

(i) R^4 là hydro hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng amino (ví dụ, $-CH_2NH_2$);

R^5 là hydro, amino hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ halogen, hydroxyl (ví dụ, $-CH_2OH$) hoặc amino;

miễn là R^4 và R^5 đều phải không được chọn từ amino và C_{1-4}alkyl được thế bởi amino; hoặc

(ii) R^4 và R^5 cùng với Q tạo thành vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có từ 4 đến 6 cạnh; và

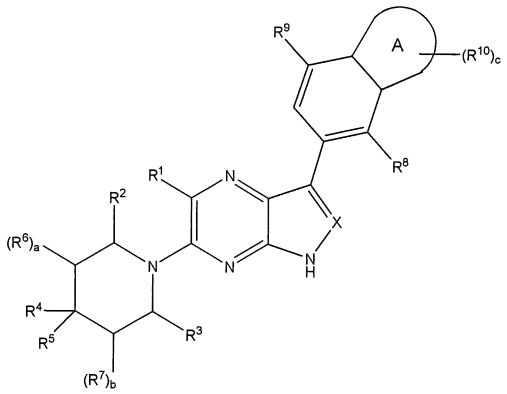
trong đó nếu Q là N thì:

R^4 không có mặt;

R^5 là hydro; và

R^2 và R^3 cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối có từ 1 đến 3 cạnh.

Theo một phương án, Q là C và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (VI) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(VI)

trong đó X, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, a, b, c và A là như được nêu ở đây.

Theo một phương án Q là C và:

(i) R^4 là hydro hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng amino (ví dụ, $-CH_2NH_2$);

R^5 là hydro, amino, hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ halogen, hydroxyl (ví dụ, $-CH_2OH$) hoặc amino;

miễn là R^4 và R^5 đều phải không được chọn từ amino và C_{1-4}alkyl được thế bởi amino hoặc

(ii) R^4 và R^5 cùng với Q tạo thành vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có từ 4 đến 6 cạnh.

Nếu Q là C, theo một phương án R^4 là hydro hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl).

Nếu Q là C, cụ thể là R^4 là hydro hoặc $-CH_3$, ví dụ hydro.

Nếu Q là C, theo một phương án R^5 là hydro, amino, hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$) tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ halogen, hydroxyl (ví dụ, $-CH_2OH$) hoặc amino.

Nếu Q là C, theo một phương án R^5 là C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$) tùy ý được thế bằng hydroxyl (ví dụ, $-CH_2OH$) hoặc amino (ví dụ, CH_2NH_2).

Nếu Q là C, theo một phương án R^5 là amino, hydroxyl hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$) được thế bởi amino hoặc hydroxyl.

Nếu Q là C, theo một phương án R^5 là amino hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$) được thế bởi amino.

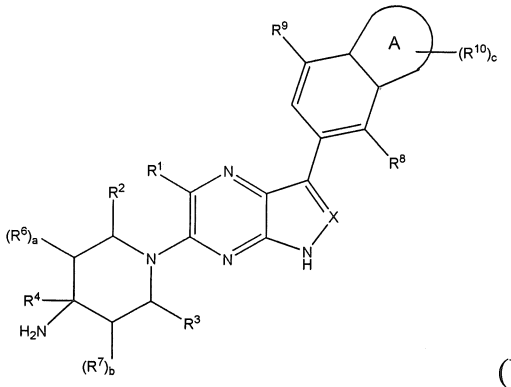
Nếu Q là C, cụ thể là R^5 là amino hoặc $-CH_3$.

R^4 và R^5 đều phải không được chọn từ amino và C_{1-4}alkyl được thế bởi amino. Theo một phương án nếu Q là C, chỉ một trong số R^4 và R^5 là amino hoặc C_{1-4}alkyl được thế bởi amino, tức là một trong số R^4 và R^5 là amino hoặc C_{1-4}alkyl được thế bởi amino và một trong số R^4 và R^5 không phải là amino và C_{1-4}alkyl được thế bởi amino.

Theo một phương án nếu Q là C, một trong số R^4 là C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$) được thế bởi amino hoặc R^5 là amino hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$) được thế bởi amino.

Theo một phương án nếu Q là C, R^4 là hydro và R^5 là amino hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$) được thế bởi amino.

Nếu Q là C, cụ thể là R^5 là amino và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (VII) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(VII).

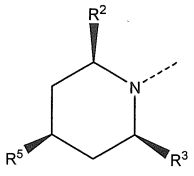
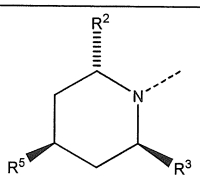
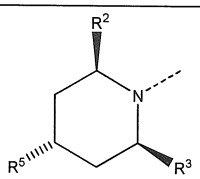
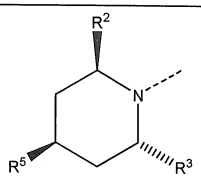
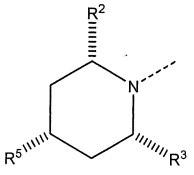
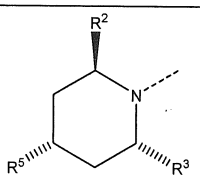
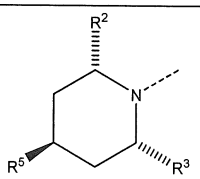
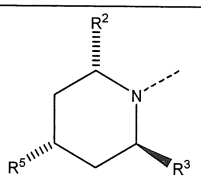
trong đó X, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, a, b, c và A là như được nêu ở đây.

Nếu Q là C, theo một phương án R^4 là hydro hoặc $-CH_3$ và R^5 là amino hoặc $-CH_3$.

Nếu Q là C, cụ thể là R^4 là hydro và R^5 là amino.

Nếu Q là C, theo một phương án R^4 là $-CH_3$ và R^5 là amino.

Nếu Q là C và ít nhất một trong số R^2 và R^3 không phải là hydro, thì hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở nhiều hơn một dạng đồng phân lập thể, ví dụ (để đơn giản R^4, R^6 và R^7 không được thể hiện):

 (a)	 (b)	 (c)	 (d)
 (e)	 (f)	 (g)	 (h)

Các chất đồng phân lập thể nhất định trong số các chất đồng phân lập thể này là các cặp các chất đồng phân đối ảnh:

(a) và (e) (nếu R^2 và R^3 khác nhau, nếu không thì là dạng meso);

(b) và (f);

(c) và (g) (nếu R^2 và R^3 khác nhau, nếu không thì là dạng meso); và

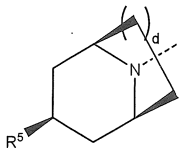
(d) và (h).

Theo một phương án hợp chất có công thức (I) là hỗn hợp raxemic. Cụ thể là, hợp chất có công thức (I) không phải là raxemic. Thông thường, ít nhất 55% (ví dụ, ít nhất 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% hoặc 95%) hợp chất có công thức (I) có mặt dưới dạng một chất đồng phân lập thể. Cụ thể là, 97% (ví dụ, 99%) hoặc lớn hơn (ví dụ, gần như là toàn bộ) của tổng lượng hợp chất có công thức (I) có thể có mặt dưới dạng chất đồng phân lập thể đơn.

Theo một phương án, R^5 là amino.

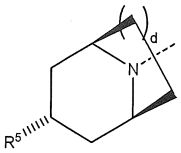
Nếu Q là C, R^5 không phải là hydro, và R^2 và R^3 cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối, thì R^5 có thể được định hướng về phía nhóm cầu nối hoặc cách xa nhóm cầu nối.

Theo một phương án, R^5 được định hướng về phía nhóm cầu nối (để cho rõ ràng R^4, R^6 và R^7 không được thể hiện):



trong đó d là 0, 1 hoặc 2, cụ thể là d là 1.

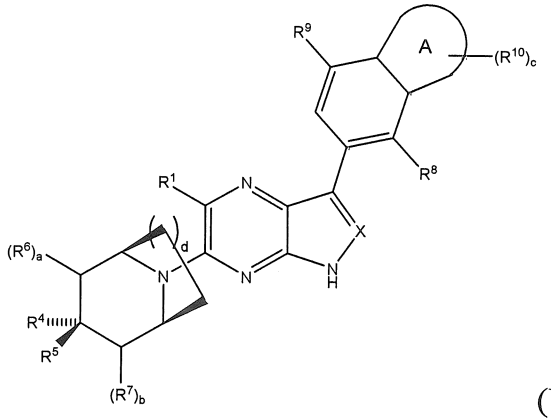
Theo một phương án, R^5 được định hướng cách xa nhóm cầu nối (để rõ ràng R^4, R^6 và R^7 không được thể hiện):



, trong đó d là 0, 1 hoặc 2, cụ thể là d là 1.

Theo một phương án nếu Q là C, R^5 là amino. Theo một phương án nếu Q là C, R^5 là amino và R^4 là hydro.

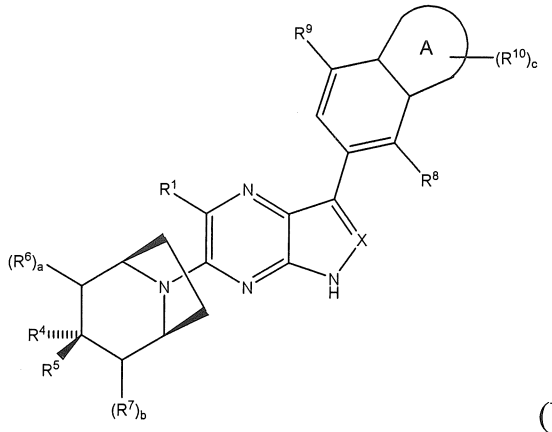
Cụ thể là, R^5 được định hướng về phía nhóm cầu nối, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (VIII) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(VIII)

trong đó X, R^1, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, a, b, c và A là như được nêu ở đây, và d là 0, 1 hoặc 2.

Cụ thể là, R^5 được định hướng về phía nhóm cầu nối, d là 1, và hợp chất có công thức (VIII) là hợp chất có công thức (VIIIa) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(VIIIa)

trong đó X, R^1, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, a, b, c và A là như được nêu ở đây.

Nếu Q là C, theo một phương án R^4 và R^5 cùng với Q tạo thành vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có từ 4 đến 6 cạnh, ví dụ azetidinyl, pyrrolidinyl hoặc piperidinyl, như azetidinyl hoặc pyrrolidinyl, và cụ thể là azetidinyl.

Theo một phương án, Q là N và R^4 không có mặt, R^5 là hydro, và R^2 và R^3 cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối có từ 1 đến 3 cạnh.

Theo một phương án, Q là C hoặc N;

trong đó nếu Q là C thì:

(i) R^4 là hydro hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng amino (ví dụ, $-CH_2NH_2$);

R^5 là hydro, amino, hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng amino;

miễn là R^4 và R^5 đều phải không được chọn từ amino và C_{1-4}alkyl được thế bởi amino; hoặc

(ii) R^4 và R^5 cùng với Q tạo thành vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có từ 4 đến 6 cạnh (ví dụ, azetidin); và

trong đó nếu Q là N thì:

R^4 không có mặt, R^5 là hydro và R^2 và R^3 cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối alkylen có từ 1 đến 3 cạnh (ví dụ, $-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2-$).

R^6, R^7, a và b

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ halogen (ví dụ, flo), C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$) và hydroxyl miễn là nếu Q là N thì R^6 hoặc R^7 không phải là halogen hoặc hydroxyl;

a được chọn từ 0, 1 và 2; và

b được chọn từ 0, 1 và 2.

a là 0, 1 hoặc 2. Nếu a là 0, nhóm CH_2 có mặt giữa Q và CHR^2. Nếu a là 1, nhóm CHR^6 có mặt giữa Q và CHR^2. Nếu a là 2, nhóm $C(R^6)_2$ có mặt giữa Q và CHR^2.

Theo một phương án, a là 0 hoặc 1. Cụ thể là, a là 0. Theo một phương án khác, a là 1.

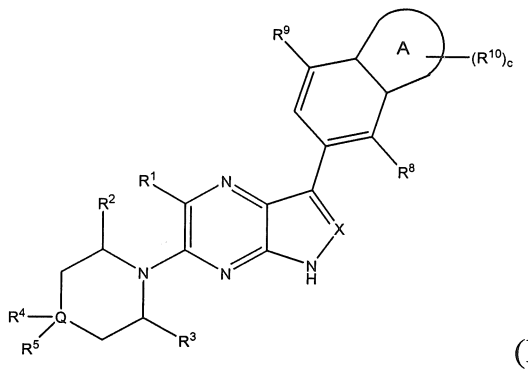
b là 0, 1 hoặc 2. Nếu b là 0, nhóm CH_2 có mặt giữa Q và CHR^3. Nếu b là 1, nhóm CHR^7 có mặt giữa Q và CHR^3. Nếu b là 2, nhóm $C(R^7)_2$ có mặt giữa Q và CHR^3.

Theo một phương án, b là 0 hoặc 1. Cụ thể là, b là 0. Theo một phương án khác, b là 1.

Theo một phương án, a là 1 và b là 0. Theo một phương án khác, a là 0 và b là 1.

Theo một phương án, Q là C và R^7 là halogen (ví dụ, flo) hoặc hydroxyl.

Cụ thể là, a là 0 và b là 0, tức là nhóm CH_2 có mặt giữa Q và CHR^2 và nhóm CH_2 có mặt giữa Q và CHR^3, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (IX) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(IX)

trong đó X, Q, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^8, R^9, R^{10}, a, b, c và A là như được nêu ở đây.

Theo một phương án, R^6 và R^7 độc lập được chọn từ halogen (ví dụ, flo), và hydroxyl;

a được chọn từ 0, 1 và 2; và

b được chọn từ 0 và 1;

miễn là nếu Q là N thì a và b là 0.

Theo một phương án, nếu có mặt R^6 và R^7 là halogen (ví dụ, flo);

a được chọn từ 0, 1 và 2; và

b được chọn từ 0 và 1;

miễn là nếu Q là N thì a và b là 0.

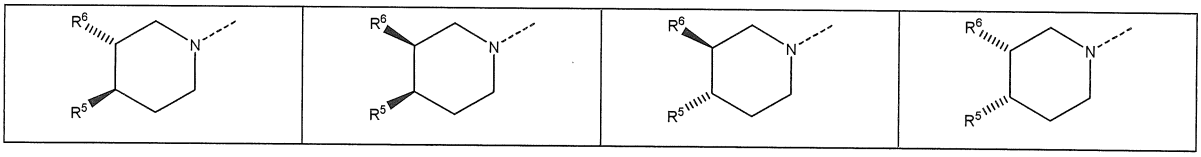
Theo một phương án, a là 1 và R^6 là halogen (ví dụ, flo) hoặc hydroxyl. Cụ thể là, a là 1 và R^6 là flo.

Theo một phương án, a là 1 và R^7 là halogen (ví dụ, flo) hoặc hydroxyl. Cụ thể là, b là 1 và R^6 là flo.

Theo một phương án, a là 1 và b là 1 và R^6 và R^7 độc lập được chọn từ halogen (ví dụ, flo) và hydroxyl.

Nếu Q là C, R^4 và/hoặc R^5 không phải là hydro, và a và/hoặc b không phải là 0, thì hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại dưới dạng nhiều hơn một chất đồng phân lập thể.

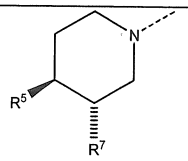
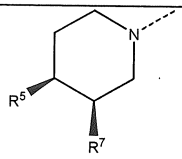
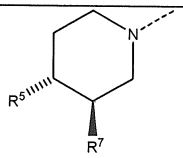
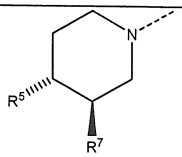
Ví dụ trong trường hợp nếu R^5 không phải là hydro, a là 1 và b là 0 (để đơn giản R^2 và R^3 không được thể hiện):



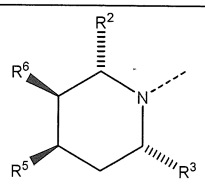
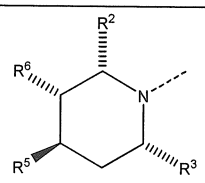
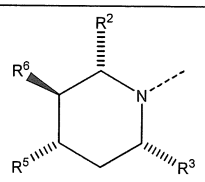
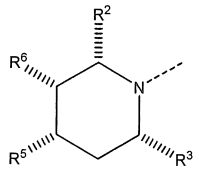
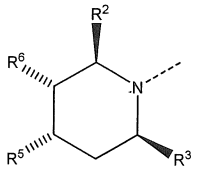
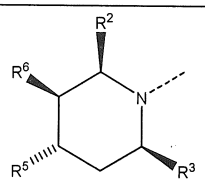
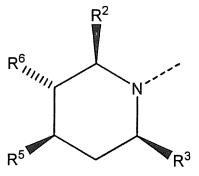
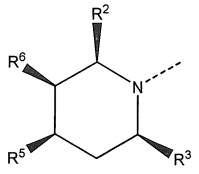
(a)	(b)	(c)	(d)

Cụ thể là, theo một phương án hợp chất này là chất đồng phân lập thể (a).

Ví dụ trong trường hợp mà R^5 không phải là hydro, a là 1 và b là 0 (để đơn giản R^2 và R^3 không được thể hiện):

 (a')	 (b')	 (c')	 (d')

Trong trường hợp mà R^2 và R^3 không phải là hydro, các chất đồng phân lập khác là có thể có. Cụ thể là, chất đồng phân lập thể sau đây là có thể có, ví dụ trong đó R^2 và R^3 cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối có từ 1 đến 3 cạnh được nêu ở đây ví dụ, C_{1-3}alkylen và cụ thể là $-CH_2CH_2-$:

 (e)	 (f)	 (g)	 (h)
 (e')	 (f')	 (g')	 (h')

Cụ thể là, theo một phương án hợp chất này là chất đồng phân lập thể (h) hoặc chất đồng phân lập thể (e').

Cụ thể là, theo một phương án hợp chất này là chất đồng phân lập thể (h) hoặc chất đồng phân lập thể (e') và R^6 là flo và R^5 là amino.

Cụ thể là, theo một phương án hợp chất này là chất đồng phân lập thể (h) hoặc chất đồng phân lập thể (e') và R^2 và R^3 cùng nhau tạo thành nhóm $-CH_2CH_2-$.

Cụ thể là, theo một phương án hợp chất này là chất đồng phân lập thể (h) hoặc chất đồng phân lập thể (e') và R^6 là flo và R^5 là amino và R^2 và R^3 cùng nhau tạo thành nhóm $-CH_2CH_2-$.

Cụ thể là, theo một phương án hợp chất này là chất đồng phân lập thể (h) hoặc chất đồng phân lập thể (e'), ví dụ trong đó R^6 là flo.

Cụ thể là, theo một phương án hợp chất này là chất đồng phân lập thể (h) hoặc chất đồng phân lập thể (e') và R^6 là flo.

Cụ thể là, theo một phương án hợp chất này là chất đồng phân lập thể (h) hoặc chất đồng phân lập thể (e') và R^6 là flo và R^2 và R^3 cùng nhau tạo thành nhóm $-CH_2CH_2-$.

Cụ thể là, theo một phương án hợp chất này là chất đồng phân lập thể (e'), ví dụ trong đó R^6 là flo và R^5 là amino.

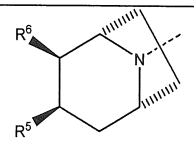
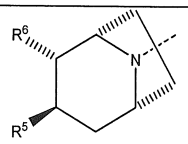
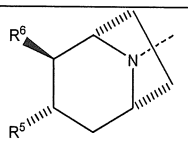
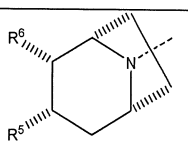
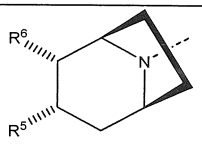
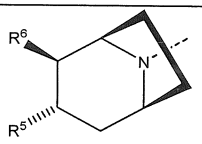
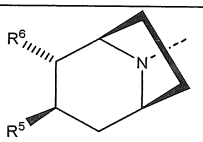
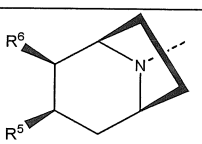
Cụ thể là, theo một phương án hợp chất này là chất đồng phân lập thể (e') và R^6 là flo và R^5 là amino và R^2 và R^3 cùng nhau tạo thành nhóm $-CH_2CH_2-$.

Cụ thể là, theo một phương án hợp chất này là chất đồng phân lập thể (e'), ví dụ trong đó R^6 là flo.

Cụ thể là, theo một phương án hợp chất này là chất đồng phân lập thể (e') và R^6 là flo.

Cụ thể là, theo một phương án hợp chất này là chất đồng phân lập thể (e') và R^6 là flo và R^2 và R^3 cùng nhau tạo thành nhóm $-CH_2CH_2-$.

Cụ thể là, chất đồng phân lập thể dưới đây là có thể có:

 (e)	 (f)	 (g)	 (h)
 (e')	 (f')	 (g')	 (h')

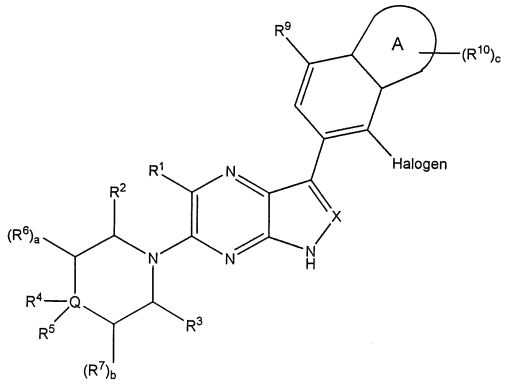
Theo một phương án R^5 là amino và R^4 là halogen (ví dụ, flo).

R^8

R^8 được chọn từ haloC_{1-4}alkyl (ví dụ, -CF_3), -CH_3 và halogen (ví dụ, clo hoặc flo).

Theo một phương án, R^8 được chọn từ -CH_3, clo và flo.

Theo một phương án, R^8 là halogen, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (X) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(X)

trong đó X, Q, R^1,R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^9, R^{10}, a, b, c và A là như được nêu ở đây, cụ thể là trong đó halogen là clo.

Theo một phương án, R^8 được chọn từ metyl, clo và flo.

Theo một phương án, R^8 được chọn từ clo và flo.

Cụ thể là, R^8 là metyl.

Cụ thể là, R^8 là clo.

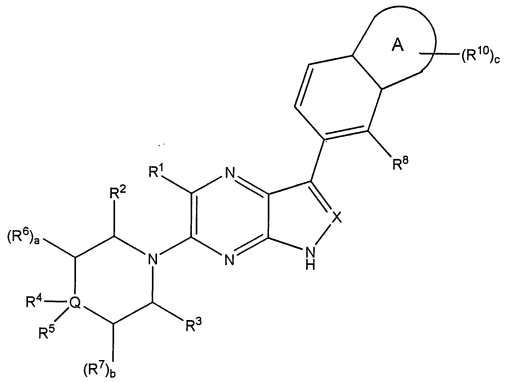
R^9

R^9 được chọn từ hydro, C_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_3), haloC_{1-4}alkyl (ví dụ, -CF_3) và halogen (ví dụ, clo).

Theo một phương án, R^9 được chọn từ hydro, -CH_3, -CF_3 và clo.

Theo một phương án, R^9 được chọn từ hydro, -CH_3, -CF_3, clo và flo.

Cụ thể là, R^9 là hydro và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (XI) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XI)

trong đó X, Q, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{10}, a, b, c và A là như được nêu ở đây.

Vòng A, R^{10} và c

Vòng A là:

(i) vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có 5 cạnh (ví dụ, vòng thơm hoặc vòng không thơm) trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S, hoặc

(ii) vòng dị vòng thơm chứa nguyên tử nitơ có 6 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S; hoặc

(iii) vòng dị vòng không thơm chứa nguyên tử nitơ có 6 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N và S.

Theo một phương án, vòng A là vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có 5 cạnh (ví dụ, vòng thơm hoặc vòng không thơm), hoặc vòng dị vòng thơm chứa nguyên tử nitơ có 6 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S.

Theo một phương án, vòng A là pyrazolyl, thiazolyl, pyrazinyl, và pyridyl. Vòng này sau đó cùng với gốc benzo đã ngưng tụ lần lượt tạo thành indazolyl, benzothiazolyl, quinoxalinyl hoặc quinolinyl.

Theo một phương án, vòng A là vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có 5 cạnh (ví dụ, vòng thơm hoặc vòng không thơm), trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S.

Theo một phương án, vòng A là vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có 5 cạnh (ví dụ, vòng thơm hoặc vòng không thơm), hoặc vòng dị vòng thơm chứa nguyên tử

nitơ có 6 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S.

Theo một phương án, vòng A là vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có 5 cạnh trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S.

Theo một phương án, vòng A là vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có 5 cạnh trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S.

Theo một phương án, vòng A là vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có 5 cạnh trong đó vòng dị vòng chứa một nguyên tử khác loại khác mà là N hoặc S.

Theo một phương án, vòng A là vòng dị vòng thơm chứa nguyên tử nitơ có 5 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N và S.

Theo một phương án, vòng A là vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có 5 cạnh trong đó vòng dị vòng chứa một nguyên tử khác loại khác mà là N.

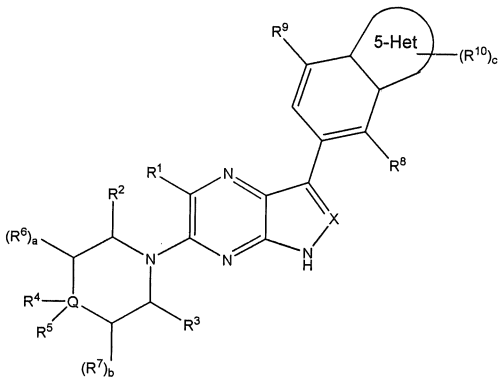
Theo một phương án, vòng A là vòng dị vòng thơm chứa nguyên tử nitơ có 5 cạnh trong đó vòng dị vòng chứa một nguyên tử khác loại khác mà là N.

Theo một phương án, vòng A là vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có 5 cạnh trong đó vòng dị vòng chứa một nguyên tử khác loại khác mà là S.

Theo một phương án, vòng A là vòng dị vòng thơm chứa nguyên tử nitơ có 5 cạnh trong đó vòng dị vòng chứa một nguyên tử khác loại khác mà là S.

Theo một phương án, vòng A là pyrrolyl, imidazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl và triazolyl, ví dụ trong đó vòng A là thiazolyl hoặc pyrazolyl.

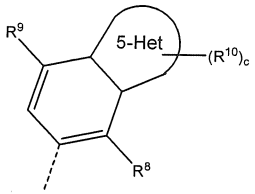
Theo một phương án, vòng A là vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có 5 cạnh (ví dụ, vòng thơm hoặc vòng không thơm), trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (XII) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XII)

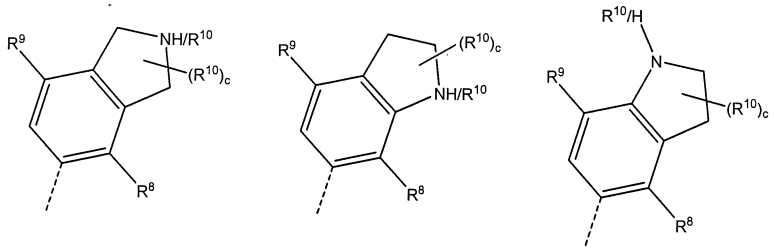
trong đó X, Q, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, a, b, và c là như được nêu ở đây, và 5-Het là vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có 5 cạnh (ví dụ, vòng thơm hoặc vòng không thơm), trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S.

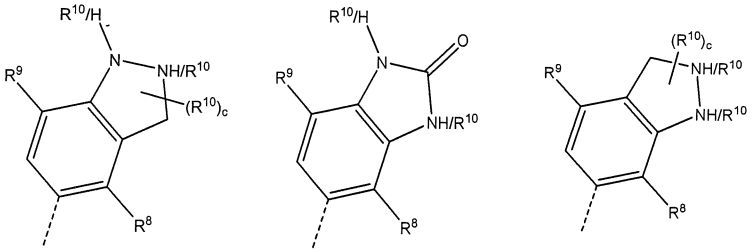
Theo một phương án, gốc

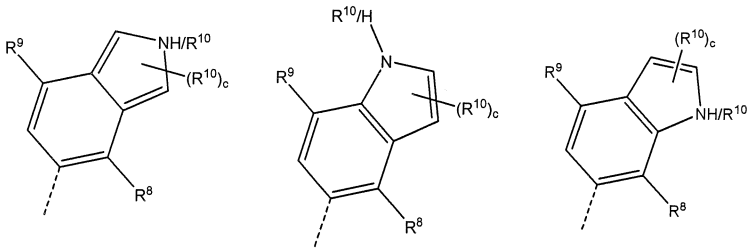


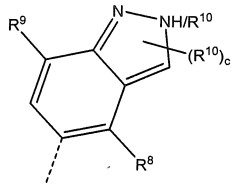
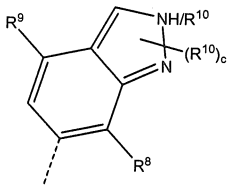
được chọn từ các lựa chọn sau trong bảng I:

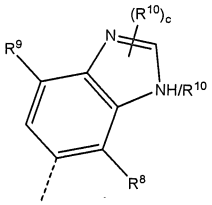
Bảng I

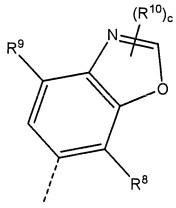
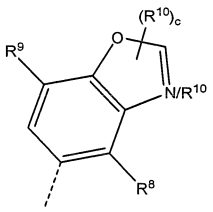
A 

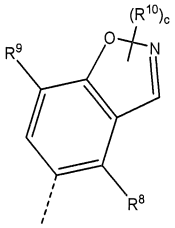
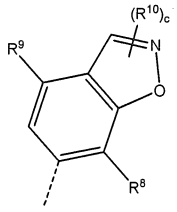
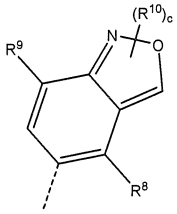
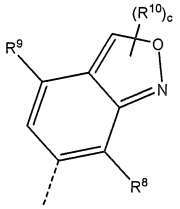
B 

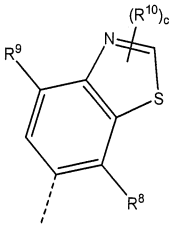
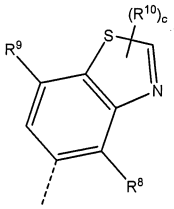
C 

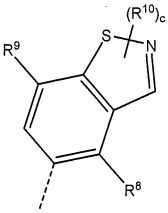
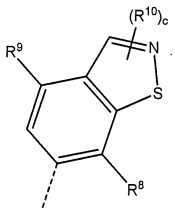
D  

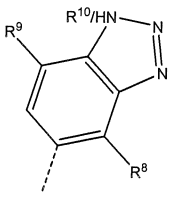
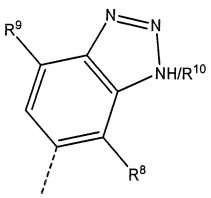
E 

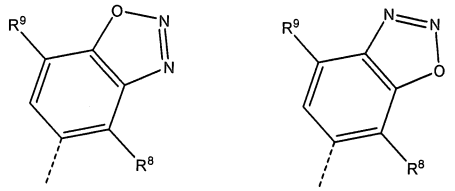
F  

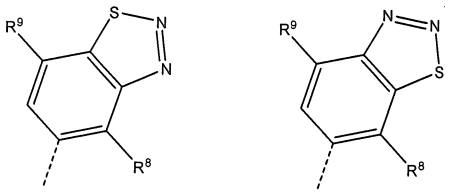
G    

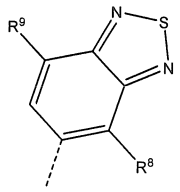
H  

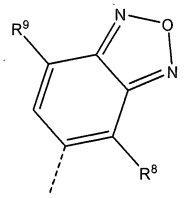
I  

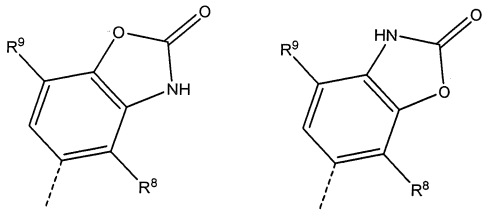
J  

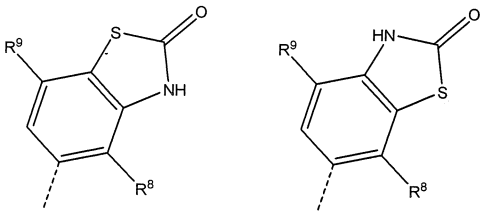
K 

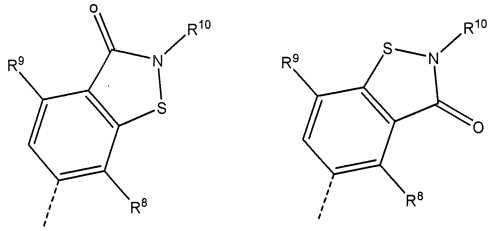
L 

M 

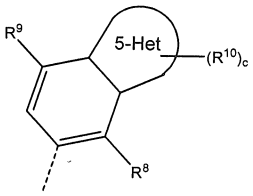
N 

O 

P 

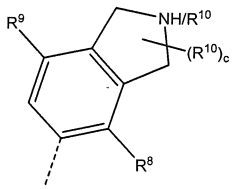
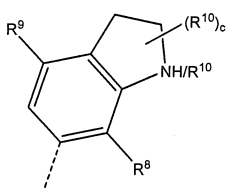
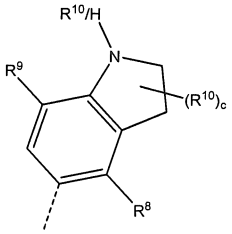
Q 

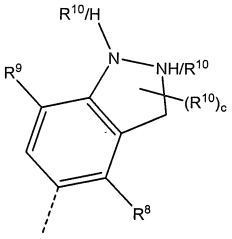
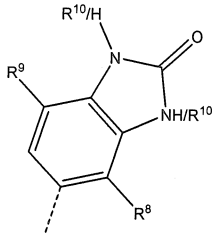
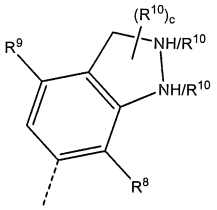
Theo một phương án, gốc

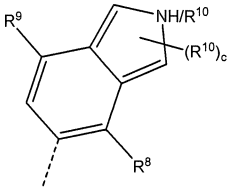
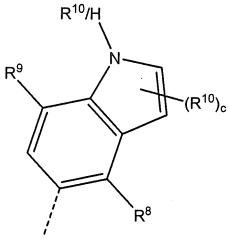
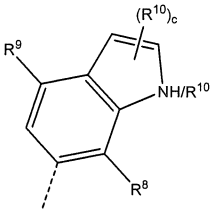


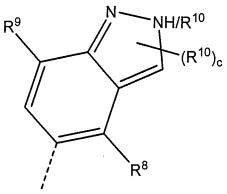
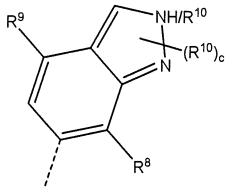
được chọn từ các lựa chọn sau trong bảng I':

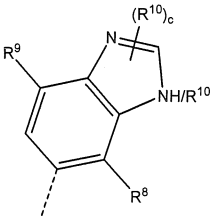
Bảng I'

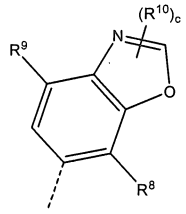
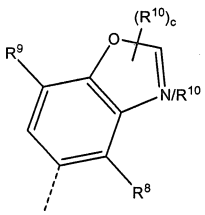
A 



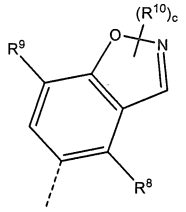
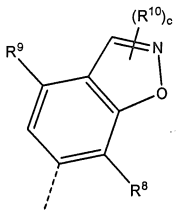
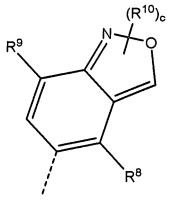
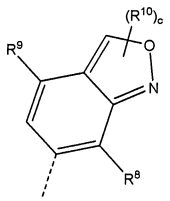
B 



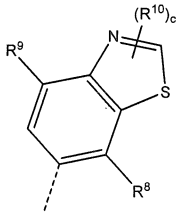
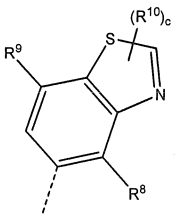
C 



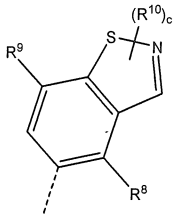
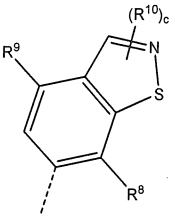
D 


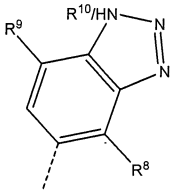
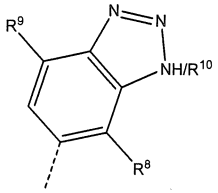
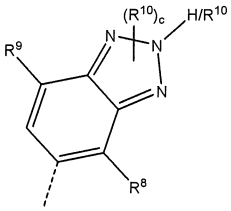
E 

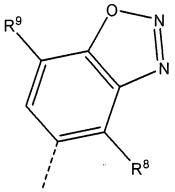
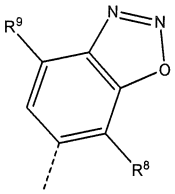
F  

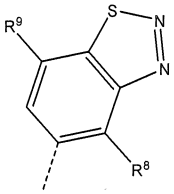
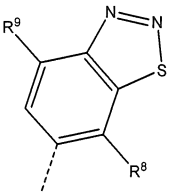
G    

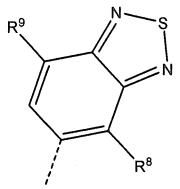
H  

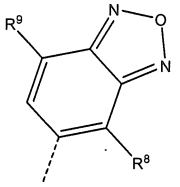
I  

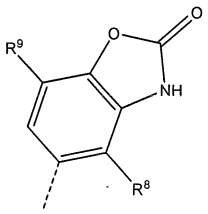
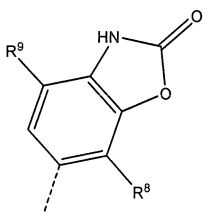
J   

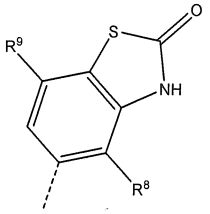
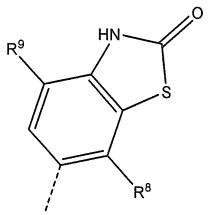
K  

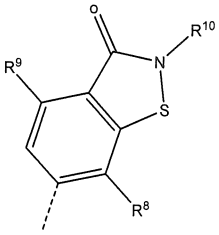
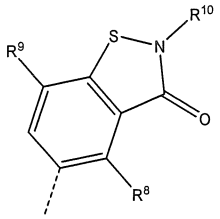
L  

M 

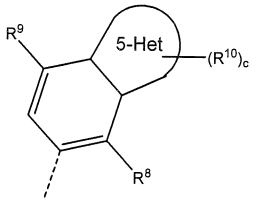
N 

O  

P  

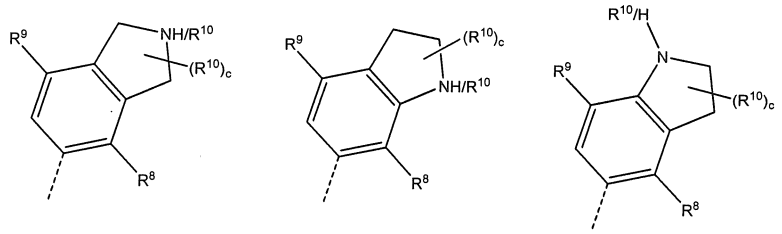
Q  

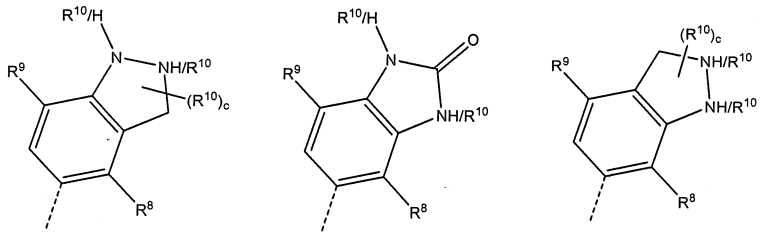
Theo một phương án, gốc

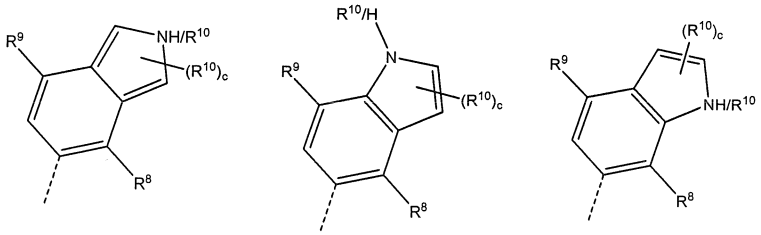


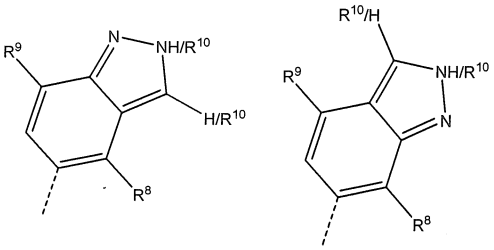
được chọn từ các lựa chọn sau trong bảng I'':

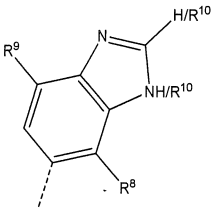
Bảng I''

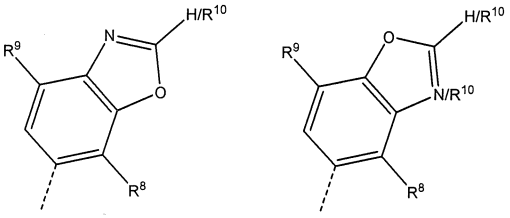
A 

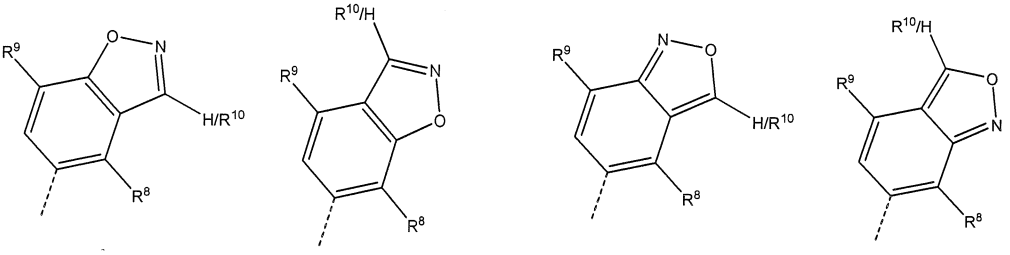
B 

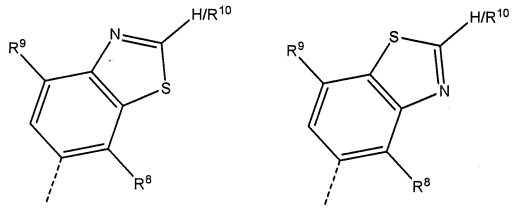
C 

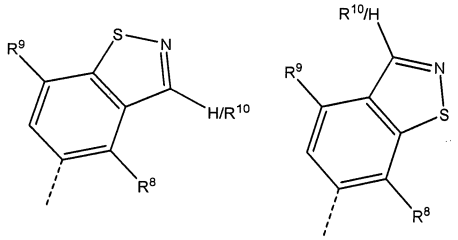
D 

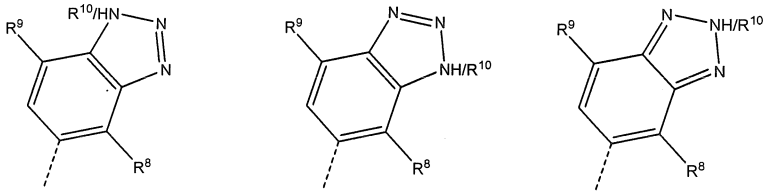
E 

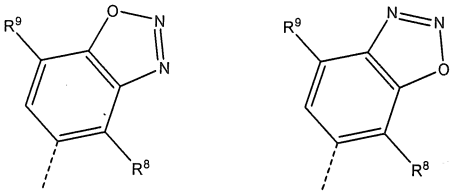
F 

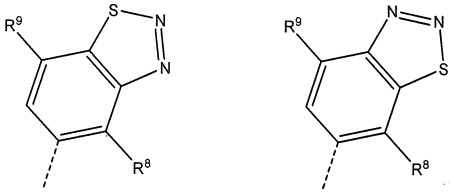
G 

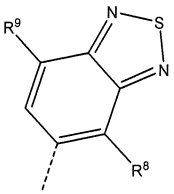
H 

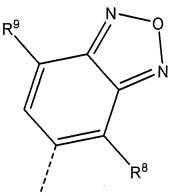
I 

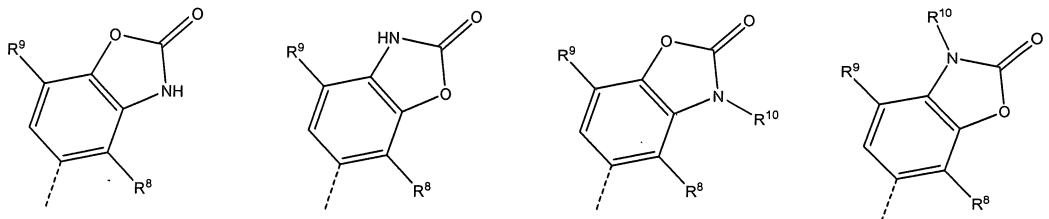
J 

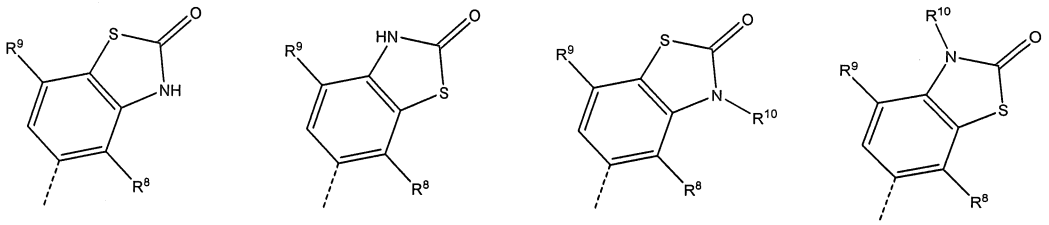
K 

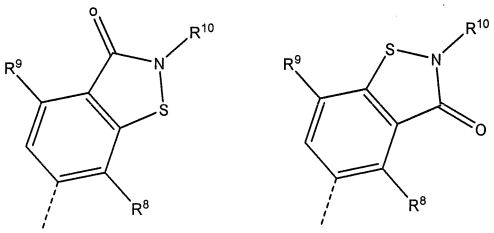
L 

M 

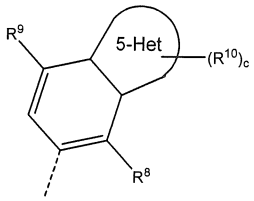
N 

O 

P 

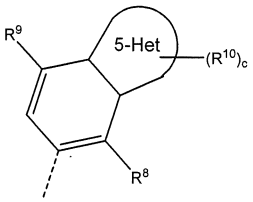
Q 

Ví dụ, gốc



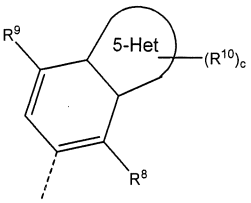
được chọn từ các lựa chọn A, B, C, D, E, F, G, H, I, O, P và Q trong bảng I.

Cụ thể là, gốc



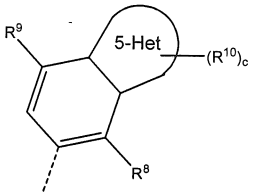
được chọn từ các lựa chọn C, D, E, F, G, H, I, O, P và Q trong bảng I.

Cụ thể là, gốc

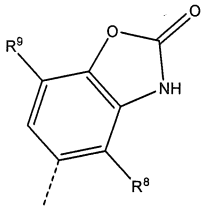
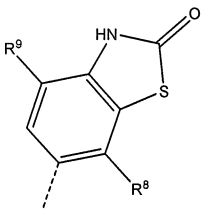
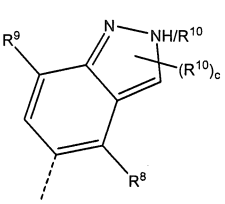
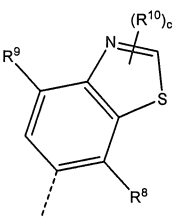


được chọn từ các lựa chọn D, H, P và Q trong bảng I. Theo một phương án gốc được chọn từ D và H.

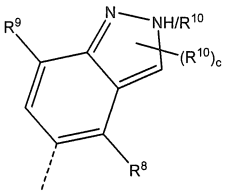
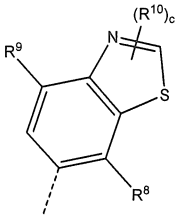
Cụ thể là, gốc



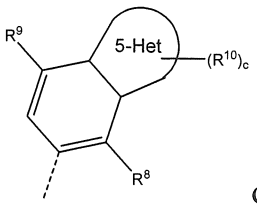
được chọn từ:

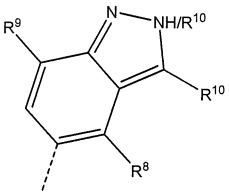
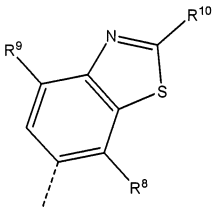
, ví dụ

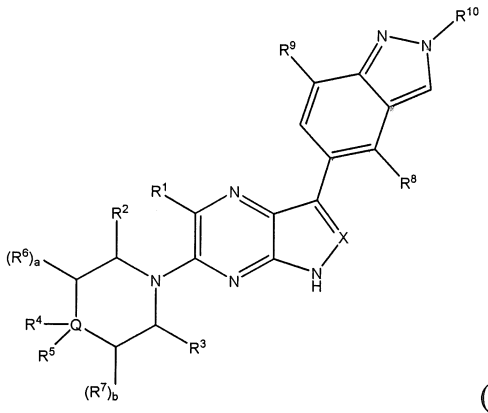
Cụ thể là, gốc



được chọn từ

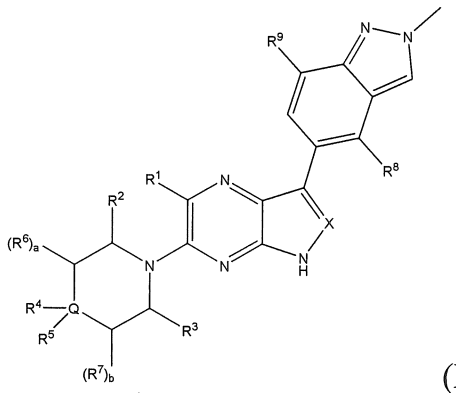
Cụ thể là, hợp chất có công thức (XII) là hợp chất có công thức (XIIa) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XIIa)

trong đó X, Q, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, a và b là như được nêu ở đây, ví dụ trong đó R^{10} là C_{1-4} alkyl.

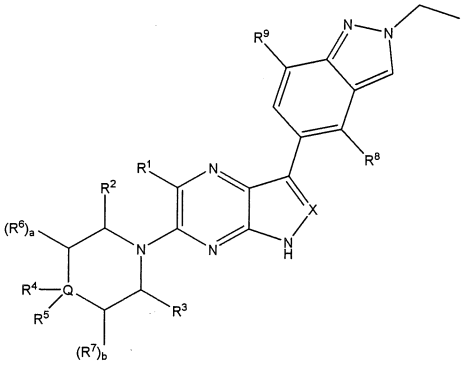
Cụ thể là, hợp chất có công thức (XIIa) là hợp chất có công thức (XIIb) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XIIb)

trong đó X, Q, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, a và b là như được nêu ở đây.

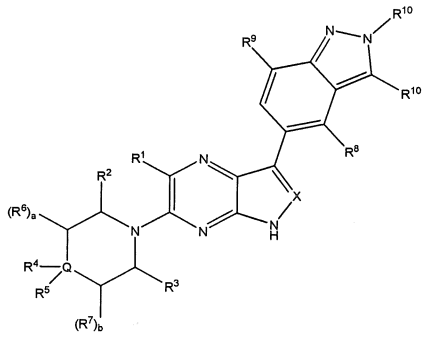
Cụ thể là, hợp chất có công thức (XII) là hợp chất có công thức (XIIc) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XIIc)

trong đó X, Q, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, a và b là như được nêu ở đây.

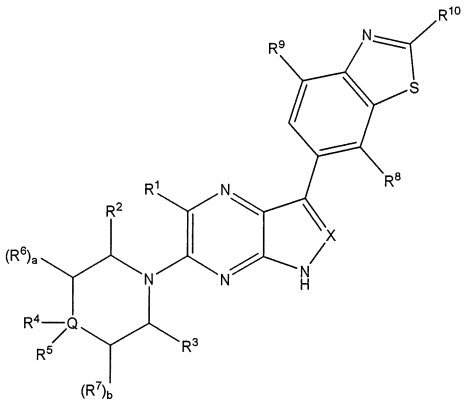
Cụ thể là, hợp chất có công thức (XII) là hợp chất có công thức (XIId) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XIId)

trong đó X, Q, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, a và b là như được nêu ở đây, ví dụ trong đó một nhóm R^{10} là C_{1-4} alkyl và nhóm còn lại là halogen (ví dụ clo).

Cụ thể là, hợp chất có công thức (XII) là hợp chất có công thức (XIIe) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XIIe)

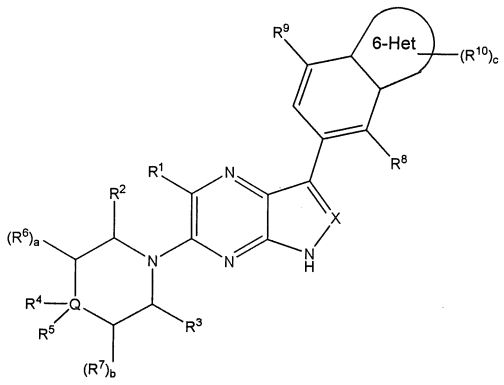
trong đó X, Q, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, a và b là như được nêu ở đây.

Theo một phương án, vòng A là:

(i) vòng dị vòng thơm chứa nguyên tử nitơ có 6 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S; hoặc

(ii) vòng dị vòng không thơm chứa nguyên tử nitơ có 6 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N và S.

Theo một phương án, vòng A là vòng dị vòng thơm chứa nguyên tử nitơ có 6 cạnh, và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (XIII) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XIII)

trong đó X, Q, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, a, b, và c là như được nêu ở đây, và 6-Het là:

(i) vòng dị vòng thơm chứa nguyên tử nitơ có 6 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S; hoặc

(iii) vòng dị vòng không thơm chứa nguyên tử nitơ có 6 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N và S.

Nếu vòng A là vòng chứa nguyên tử nitơ có sáu cạnh, nếu vòng này là vòng thơm thì vòng này có thể tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S. Tuy nhiên, nếu vòng chứa nguyên tử nitơ có sáu cạnh là vòng không thơm thì vòng này có thể tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N và S tức là vòng này không bao gồm nguyên tử khác loại khác mà là O.

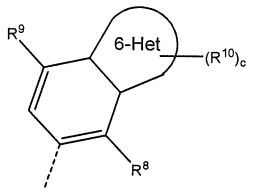
Theo một phương án, 6-Het là vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có sáu cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N và S.

Cụ thể là, 6-Het là vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có sáu cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N.

Cụ thể là, 6-Het là vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có sáu cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một nguyên tử khác loại khác được chọn từ N.

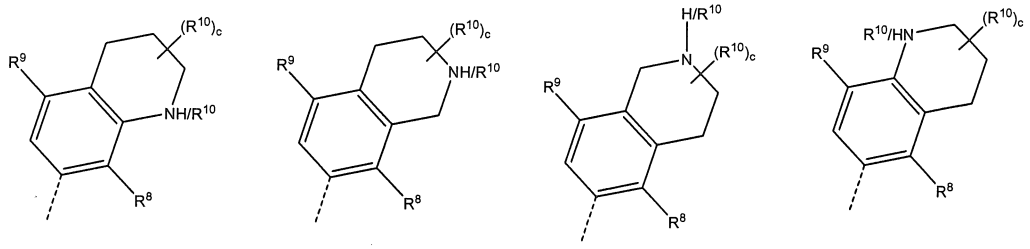
Cụ thể là, 6-Het là vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có sáu cạnh, trong đó vòng dị vòng chứa một nguyên tử khác loại khác mà là N.

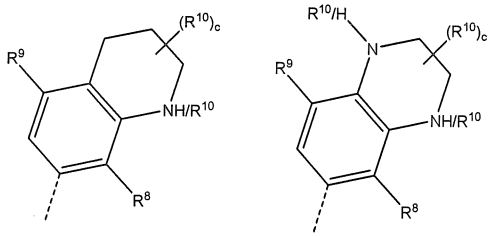
Theo một phương án, gốc

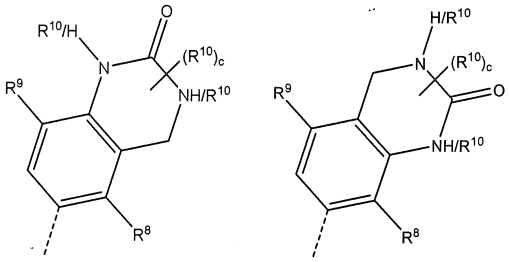


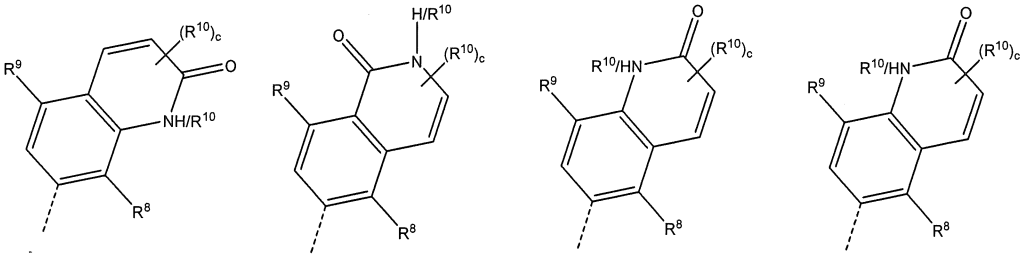
được chọn từ các lựa chọn sau trong bảng II:

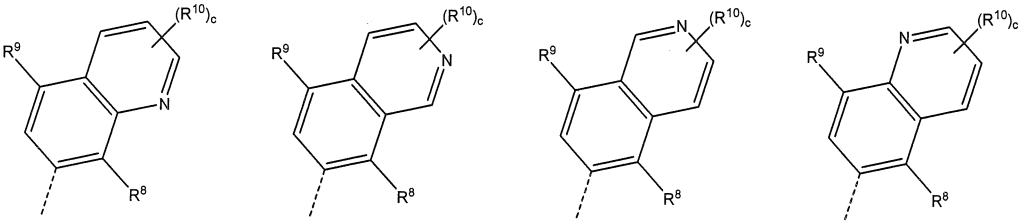
Bảng II

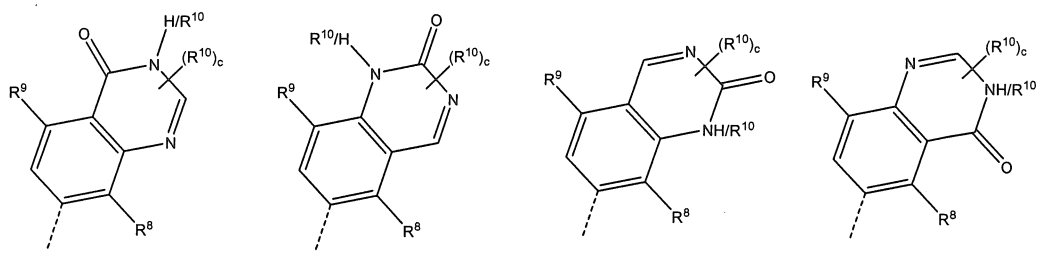
A 

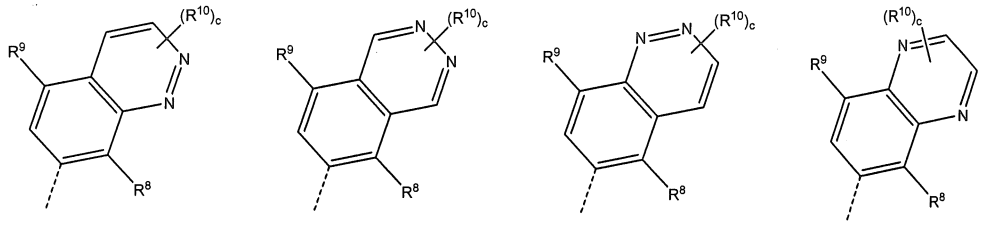
B 

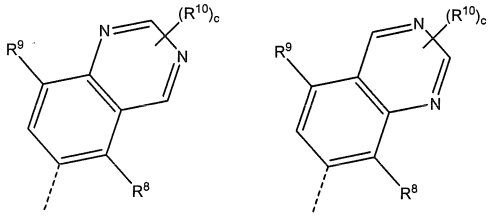
C 

D 

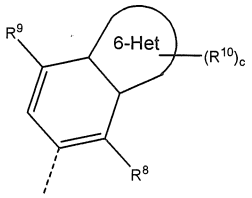
E 

F 

G 

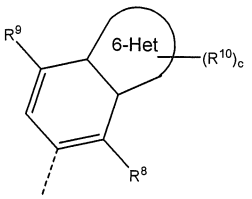
H 

Cụ thể là, gốc

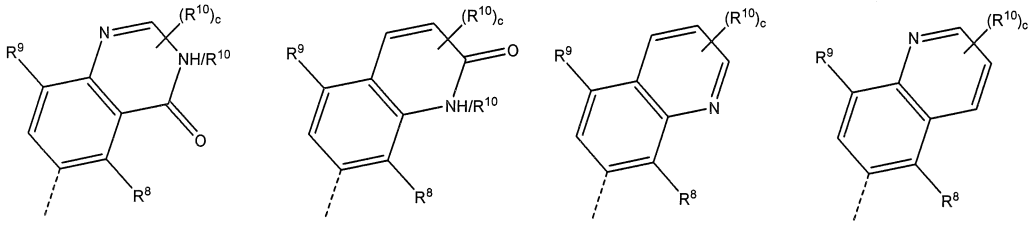


được chọn từ các lựa chọn D, E và H trong Bảng II, ví dụ D.

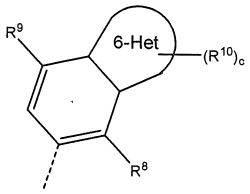
Cụ thể là, gốc



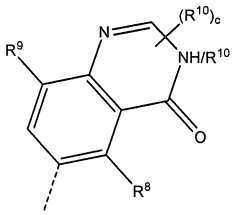
được chọn từ:



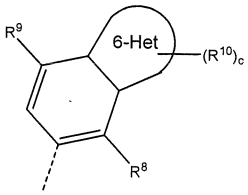
Cụ thể là, gốc



là:

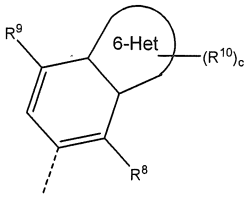


Cụ thể là, gốc

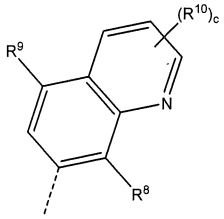


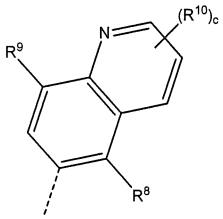
được chọn từ các lựa chọn E và G trong bảng II, cụ thể là lựa chọn G.

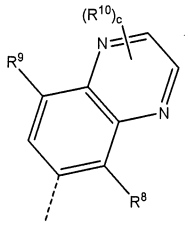
Cụ thể là, gốc



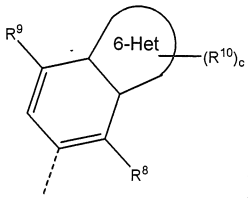
được chọn từ:



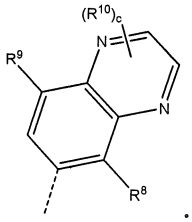




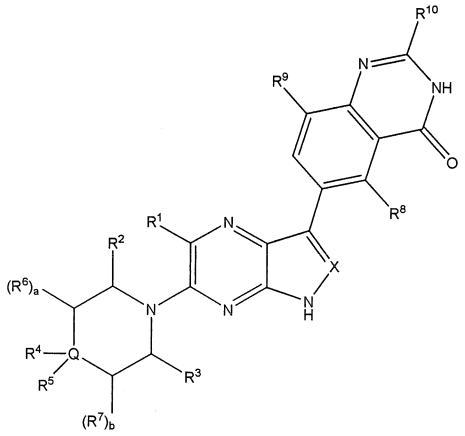
Cụ thể là gốc



là:



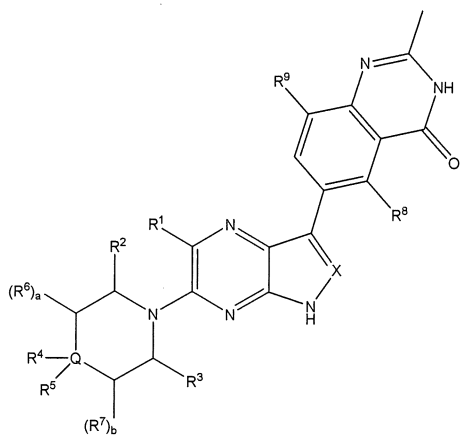
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (XIIIa) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XIIIa)

trong đó X, Q, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, a và b là như được nêu ở đây.

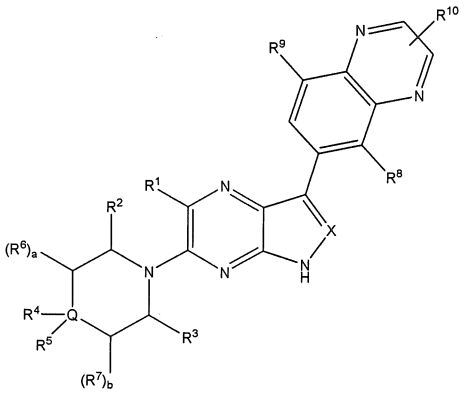
Theo một phương án, hợp chất có công thức (XIIIa) là hợp chất có công thức (XIIIb) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XIIIb)

trong đó X, Q, R^1,R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, a và b là như được nêu ở đây.

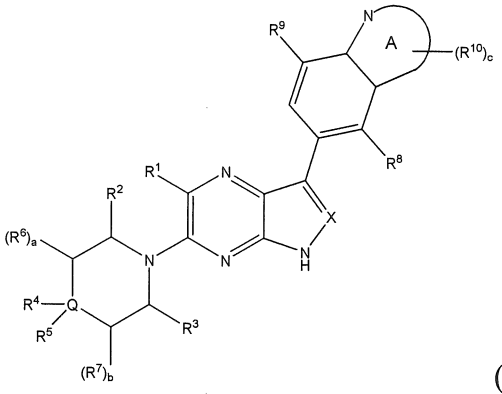
Theo một phương án, hợp chất có công thức (XIII) là hợp chất có công thức (XIIIc) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



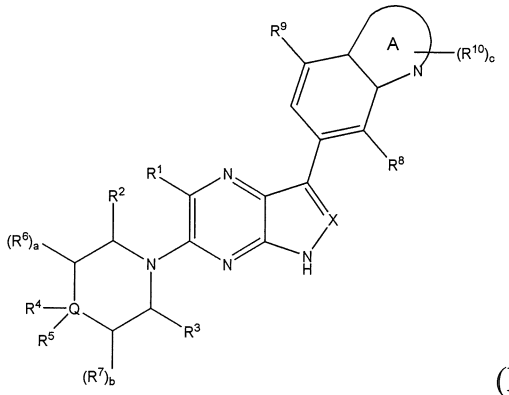
(XIIIc)

trong đó X, Q, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, a và b là như được nêu ở đây.

Theo một phương án, vòng A bao gồm nguyên tử nitơ liền kề với (tức là liên kết trực tiếp với) vòng benzen và hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (XIVa) hoặc (XIVb) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng, tức là:



(XIVa) hoặc



(XIVb)

trong đó X, Q, R^1,R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9,R^{10}, a, b, c và A là như được nêu ở đây.

R^{10} độc lập được chọn từ halogen, xyano, xyanoC_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_2-CN), hydroxyl, =O (oxo), C_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_3 hoặc -CH_2CH_3), haloC_{1-4}alkyl, C_{1-}

$_4$alkoxy (ví dụ, -OCH_3), hydroxylC_{1-4}alkyl (ví dụ, -$CH_2C(CH_3)_2OH$, -$CH(CH_3)CH_2OH$, -$CH(CH_3)OH$, -CH_2CH_2OH hoặc -CH_2OH), C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkylen (ví dụ, -CH_2-O-CH_3 hoặc -CH_2-CH_2-O-CH_3), C_{1-4}alkylsulfon (ví dụ, -SO_2CH_3), amino, monoC_{1-4}alkylamino, diC_{1-4}alkylamino (ví dụ, -$N(CH_3)_2$), aminoC_{1-4}alkylen (ví dụ, -CH_2NH_2), -C_{1-4}alkylen-$C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6}$ alkyl$)_q$), -C_{1-4}alkylen-NHC(=O)C_{1-6} alkyl, sulfonamitC_{0-4}alkylen (ví dụ, -$SO_2NR^x_2$ hoặc -$CH_2SO_2NR^x_2$, trong đó R^x độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl), xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, nhóm dị vòng không no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, hoặc S, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, C_{1-4}alkyl được thế bằng nhóm dị vòng không no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, hoặc S, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng nhóm dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, hoặc S, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ C_{1-4}alkyl và nhóm dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, hoặc S, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ C_{1-4}alkyl;

q được chọn từ 0, 1 hoặc 2; và

c được chọn từ 0, 1, 2 và 3.

Theo một phương án, R^{10} độc lập được chọn từ halogen, xyano, xyanoC_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_2-CN), hydroxyl, =O (oxo), C_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_3 hoặc -CH_2CH_3), haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy (ví dụ, -OCH_3), hydroxylC_{1-4}alkyl (ví dụ, -$CH_2C(CH_3)_2OH$, -$CH(CH_3)CH_2OH$, -$CH(CH_3)OH$, -CH_2CH_2OH hoặc -CH_2OH), C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkylen (ví dụ, -CH_2-O-CH_3 hoặc -CH_2-CH_2-O-CH_3), C_{1-4}alkylsulfon (ví dụ, -SO_2CH_3), amino, monoC_{1-4}alkylamino, diC_{1-4}alkylamino (ví dụ, -$N(CH_3)_2$), aminoC_{1-4}alkylen (ví dụ, -CH_2NH_2), -C_{1-4}alkylen-$C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6}$ alkyl$)_q$), -C_{1-4}alkylen-NHC(=O)C_{1-6} alkyl, sulfonamitC_{0-4}alkylen (ví dụ, -$SO_2NR^x_2$ hoặc -$CH_2SO_2NR^x_2$, trong đó R^x độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl), và nhóm dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, hoặc S, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ C_{1-4}alkyl;

q được chọn từ 0, 1 hoặc 2; và

c được chọn từ 0, 1, và 2.

Theo một phương án, R^{10} độc lập được chọn từ halogen, xyano, xyanoC_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_2-CN), hydroxyl, =O (oxo), C_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_3 hoặc -CH_2CH_3), haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy (ví dụ, -OCH_3), hydroxylC_{1-4}alkyl (ví dụ, -$CH_2C(CH_3)_2OH$, -$CH(CH_3)CH_2OH$, -$CH(CH_3)OH$, -CH_2CH_2OH hoặc -CH_2OH), -C_{1-4}alkylenC_{1-4}alkoxy (ví dụ, -CH_2-O-CH_3 hoặc -CH_2-CH_2-O-CH_3), C_{1-4}alkylsulfon (ví dụ, -SO_2CH_3), amino, monoC_{1-4}alkylamino, diC_{1-4}alkylamino (ví dụ, -$N(CH_3)_2$), -C_{1-4}alkylenamino (ví dụ, -CH_2NH_2), -C_{1-4}alkylen-$C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6}$ alkyl$)_q$), -C_{1-4}alkylen-NHC(=O)C_{1-6} alkyl, -C_{0-4}alkylensulfonamit (ví dụ, -$SO_2NR^x_2$ hoặc -$CH_2SO_2NR^x_2$, trong đó R^x độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl), và nhóm dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, hoặc S, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ C_{1-4}alkyl.

Theo một phương án c là 2; một nhóm R^{10} là =O (oxo) và một nhóm R^{10} độc lập được chọn từ halogen, xyano, xyanoC_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_2-CN), hydroxyl, C_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_3 hoặc -CH_2CH_3), haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy (ví dụ, -OCH_3), hydroxylC_{1-4}alkyl (ví dụ, -$CH_2C(CH_3)_2OH$, -$CH(CH_3)CH_2OH$, -$CH(CH_3)OH$, -CH_2CH_2OH hoặc -CH_2OH), C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkylen (ví dụ, -CH_2-O-CH_3 hoặc -CH_2-CH_2-O-CH_3), C_{1-4}alkylsulfon (ví dụ, -SO_2CH_3), amino, monoC_{1-4}alkylamino, diC_{1-4}alkylamino (ví dụ, -$N(CH_3)_2$), aminoC_{1-4}alkylen (ví dụ, -CH_2NH_2), -C_{1-4}alkylen-$C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6}$ alkyl$)_q$), -C_{1-4}alkylen-NHC(=O)C_{1-6} alkyl, sulfonamitC_{0-4}alkylen (ví dụ, -$SO_2NR^x_2$ hoặc -$CH_2SO_2NR^x_2$, trong đó R^x độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl), và nhóm dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, hoặc S, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ C_{1-4}alkyl.

Theo một phương án, q là 0 hoặc 1. Cụ thể là, q là 1. Cụ thể là, q là 2.

Theo một phương án, c là 0 hoặc 1. Cụ thể là, c là 1.

Cụ thể là, c là 2. Cụ thể là, c là 0.

Theo một phương án, R^{10} độc lập được chọn từ halogen, xyano, xyanoC_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_2-CN), hydroxyl, =O (oxo), C_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_3 hoặc -CH_2CH_3), haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy (ví dụ, -OCH_3), hydroxylC_{1-4}alkyl (ví dụ, -$CH(CH_3)CH_2OH$, -$CH(CH_3)OH$, -CH_2CH_2OH hoặc -CH_2OH), diC_{1-4}alkylamino (ví

dụ, -$N(CH_3)_2$), và C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkylen (ví dụ, -CH_2-O-CH_3), ví dụ trong đó R^{10} độc lập được chọn từ halogen, xyano, hydroxyl, =O (oxo), và C_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_3 hoặc -CH_2CH_3).

Theo một phương án, R^{10} độc lập được chọn từ halogen, xyano, xyanoC_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_2-CN), hydroxyl, =O (oxo), C_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_3 hoặc -CH_2CH_3), haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy (ví dụ, -OCH_3), hydroxylC_{1-4}alkyl (ví dụ, -$CH(CH_3)CH_2OH$, -$CH(CH_3)OH$, -CH_2CH_2OH hoặc -CH_2OH) và C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkylen(ví dụ, -CH_2-O-CH_3), ví dụ trong đó R^{10} độc lập được chọn từ halogen, xyano, hydroxyl, =O (oxo), và C_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_3 hoặc -CH_2CH_3).

Theo một phương án, R^{10} độc lập được chọn từ halogen, xyano, xyanoC_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_2-CN), hydroxyl, =O (oxo), C_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_3 hoặc -CH_2CH_3), haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy (ví dụ, -OCH_3), hydroxylC_{1-4}alkyl (ví dụ, -$CH(CH_3)CH_2OH$, -$CH(CH_3)OH$, -CH_2CH_2OH hoặc -CH_2OH) và C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkylen (ví dụ, -CH_2-O-CH_3), ví dụ trong đó R^{10} độc lập được chọn từ halogen, xyano, hydroxyl, =O (oxo), và C_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_3 hoặc -CH_2CH_3).

Theo một phương án, R^{10} độc lập được chọn từ halogen, xyano, hydroxyl, =O (oxo), và C_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_3 hoặc -CH_2CH_3), ví dụ trong đó R^{10} độc lập được chọn từ hydroxyl, =O (oxo) và C_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_3).

Theo một phương án, R^{10} độc lập được chọn từ halogen (ví dụ, clo hoặc flo), =O (oxo), C_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$), C_{1-4}alkoxy (ví dụ, -OCH_3), và diC_{1-4}alkylamino (ví dụ, -$N(CH_3)_2$, ví dụ trong đó R^{10} độc lập được chọn từ halogen, =O (oxo), và C_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_3 hoặc -CH_2CH_3).

Theo một phương án, R^{10} độc lập được chọn từ halogen (ví dụ, clo), xyano, xyanoC_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_2-CN), C_{1-4}alkoxy (ví dụ, -OCH_3, -OCH_2CH_3 và -$OCH(CH_3)_2$), =O (oxo), C_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_3, -CH_2CH_3 và -$CH(CH_3)_2$), hydroxylC_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_2OH, -CH_2CH_2OH hoặc -$CH_2C(CH_3)_2OH$), haloC_{1-4}alkyl (ví dụ, -CHF_2), diC_{1-4}alkylamino (ví dụ, -$N(CH_3)_2$), C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkylen (ví dụ, -CH_2-O-CH_3 hoặc -CH_2-CH_2-O-CH_3), -C_{0-4}alkylen-$C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6}$ alkyl$)_q$) (ví dụ, -CO-$N(CH_3)_2$,-CH_2-CH_2-CO-$N(CH_3)_2$, -CH_2-CO-$N(CH_3)_2$, -CH_2-CO-$NH(C(CH_3)_3)$ hoặc -CH_2-CO-$NH(CH_3)$, nhóm dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh chứa O hoặc N (ví dụ, tetrahydrofuranyl, morpholino, azetidinyl hoặc oxetanyl), và C_{1-}

$_4$alkyl (ví dụ, C_1 alkyl) được thế bằng nhóm dị vòng không no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế (ví dụ, nhóm dị vòng không no có 5 cạnh) chứa 1,2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, và S (ví dụ, N hoặc O), trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$).

Theo một phương án, R^{10} là halogen (ví dụ, clo), xyano, C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ hoặc $-CH_2CH_3$), haloC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CHF_2$), C_{1-4}alkoxyl (ví dụ, $-OCH_3$,$-OCH_2CH_3$ hoặc $-OCH(CH_3)_2$), C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alken (ví dụ, $-CH_2OCH_3$), diC_{1-4}alkylamino (ví dụ, $-N(CH_3)_2$) hoặc nhóm dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế (ví dụ, không được thế) chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O hoặc N, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ C_{1-4}alkyl (ví dụ, morpholinyl hoặc azetidinyl).

Theo một phương án, R^{10} là $-C_{0-4}$alkylen-$C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6}$ alkyl$)_q$) mà được chọn từ $-C_{1-4}$alkylen-$C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6}$ alkyl$)_q$) (ví dụ, $-CH_2-CH_2-CO-N(CH_3)_2$, $-CH_2-CO-N(CH_3)_2$, $-CH_2-CO-NH(C(CH_3)_3)$ hoặc $-CH_2-CO-NH(CH_3)$ và $-CO-N(CH_3)_2$).

Theo một phương án, R^{10} độc lập được chọn từ halogen, xyano, hydroxyl, =O (oxo), và C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$), ví dụ trong đó R^{10} độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$), halogen hoặc oxo.

Theo một phương án, R^{10} độc lập được chọn từ =O (oxo), hydroxyl và C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$). Cụ thể là, R^{10} độc lập được chọn từ =O (oxo), hydroxyl và $-CH_3$.

Cụ thể là, c là 1 và R^{10} độc lập được chọn từ =O (oxo), hydroxyl và $-CH_3$.

Cụ thể là, c là 1 và R^{10} là $-CH_3$.

Theo một phương án, c là 2 và một nhóm R^{10} là =O (oxo) và một nhóm R^{10} là C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$).

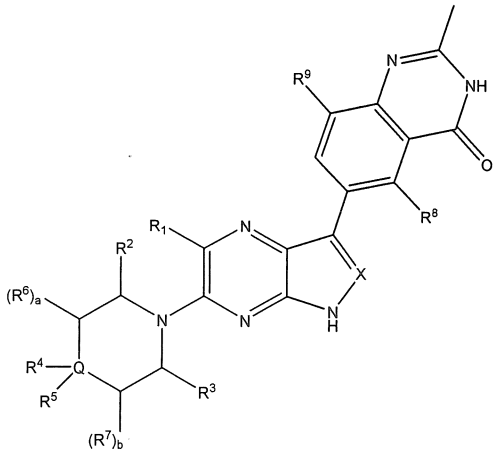
Theo một phương án, R^{10} là C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, hoặc $-CH(CH_3)_2$)

Theo một phương án, R^{10} độc lập được chọn từ halogen (ví dụ, clo), C_{1-4}alkoxy (ví dụ, $-OCH_3$), =O (oxo), C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$), hydroxylC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_2CH_2OH$ hoặc $-CH_2OH$), diC_{1-4}alkylamino (ví dụ, -

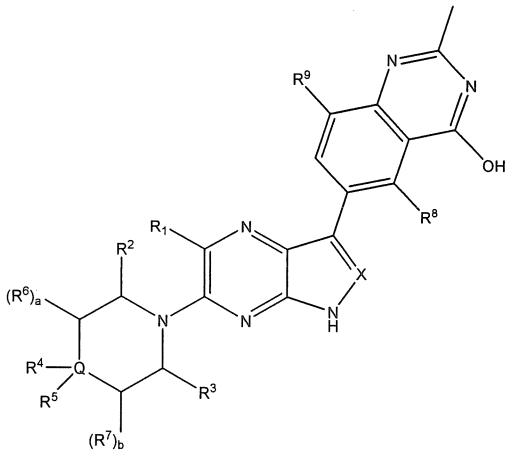
$N(CH_3)_2$), $C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkylen$ (ví dụ, $-CH_2-O-CH_3$ hoặc $-CH_2-CH_2-O-CH_3$), và nhóm dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh chứa O (ví dụ, tetrahydrofuran); và

c được chọn từ 0, 1 và 2.

Cần hiểu rằng các định nghĩa về các vòng dị vòng và các nhóm thế R^{10} trên đây bao gồm tất cả các dạng chất đồng phân hỗ biến có thể có của các vòng này. Do đó, ví dụ, hợp chất sau có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân hỗ biến sau và đều thuộc phạm vi của công thức (I):

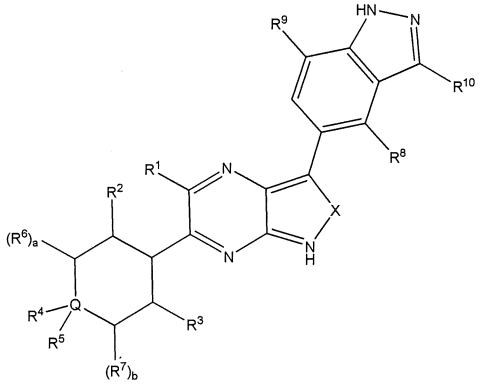


Chất đồng phân hỗ biến A

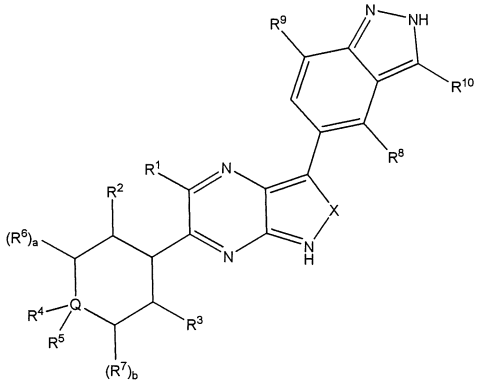


Chất đồng phân hỗ biến B

Ngoài ra, ví dụ, hợp chất sau có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân hỗ biến sau và đều thuộc phạm vi của công thức (I):

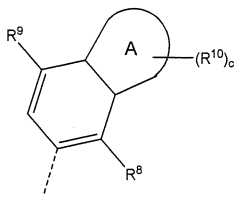


Chất đồng phân hỗ biến A

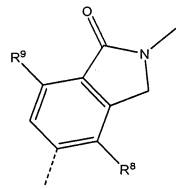
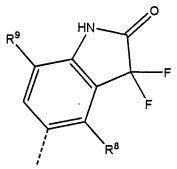
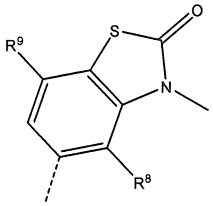
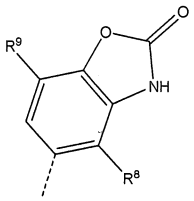
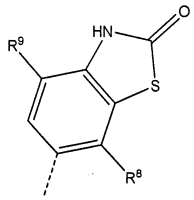
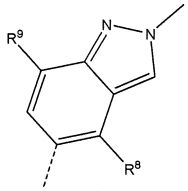
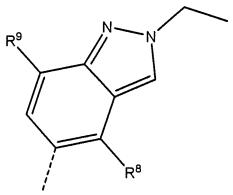
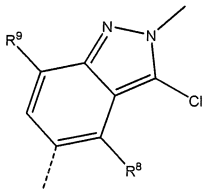
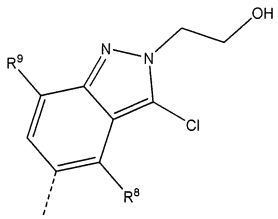
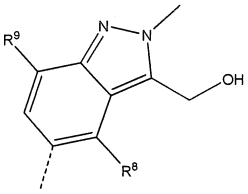
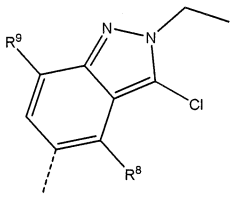
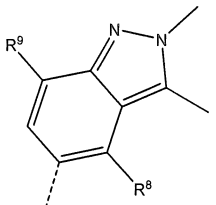
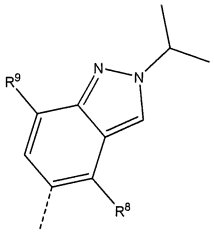
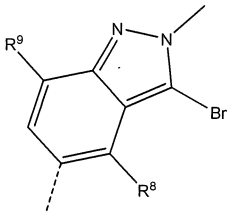
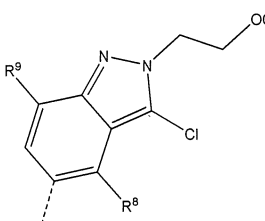


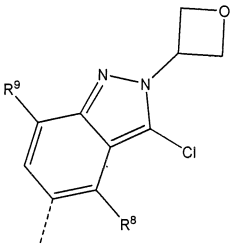
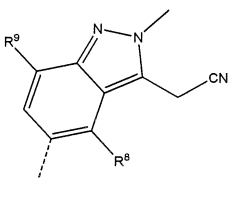
Chất đồng phân hỗ biến B

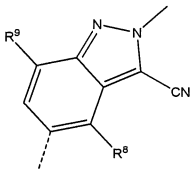
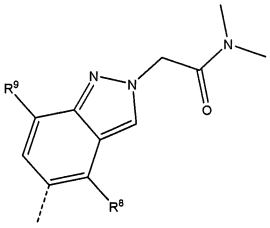
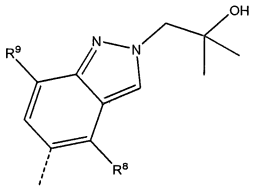
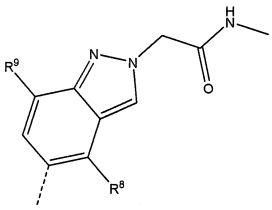
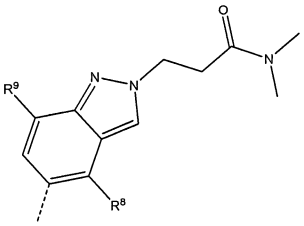
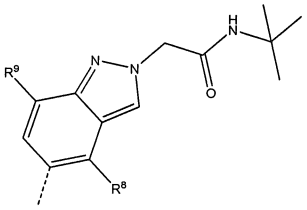
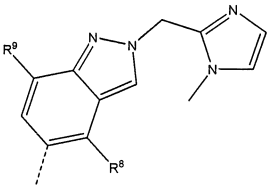
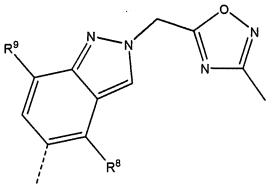
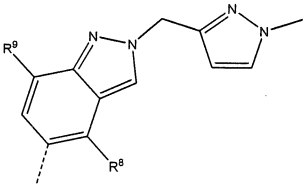
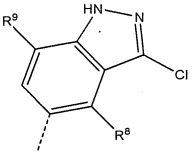
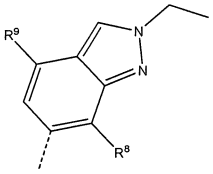
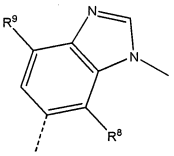
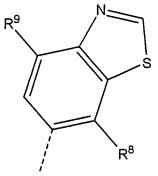
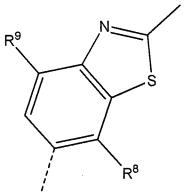
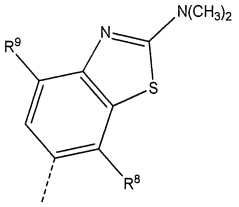
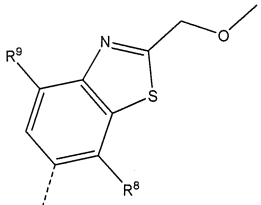
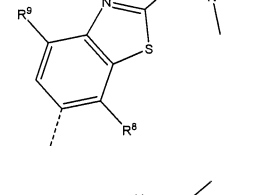
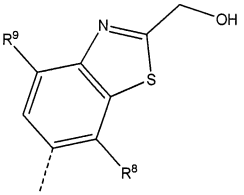
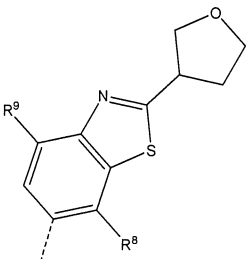
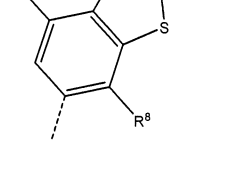
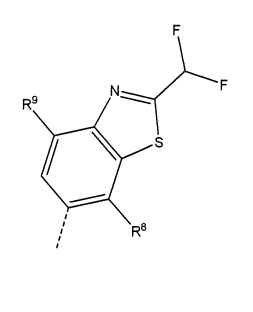
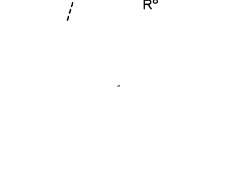
Theo một phương án, gốc

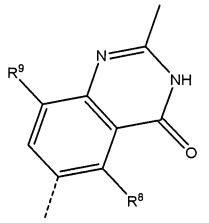
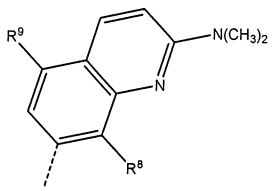
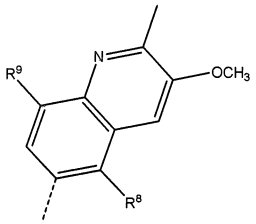
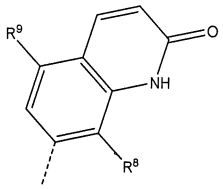
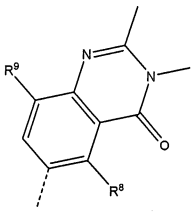
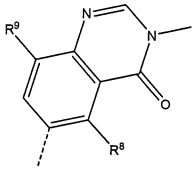
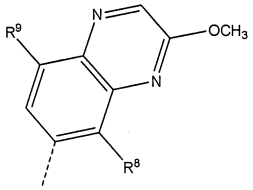
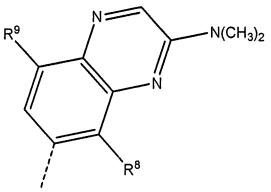
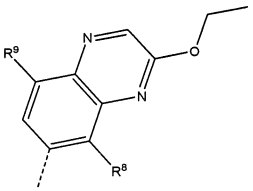
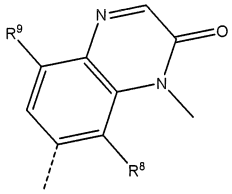
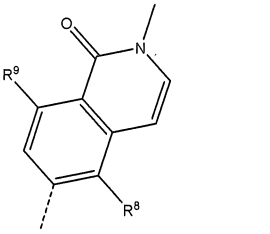


được chọn từ:

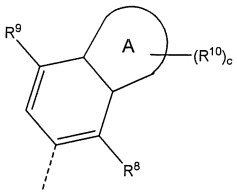
















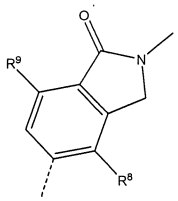
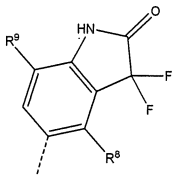
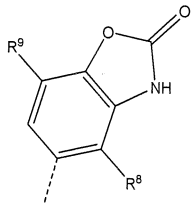
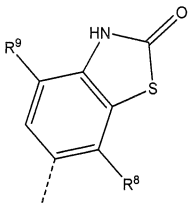























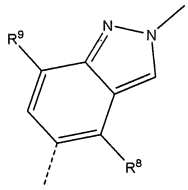
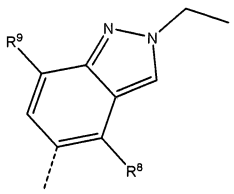
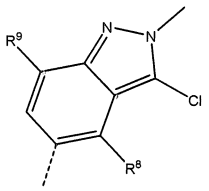
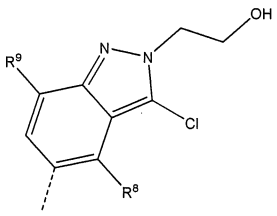
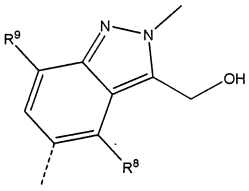
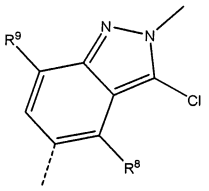
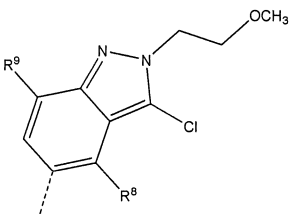
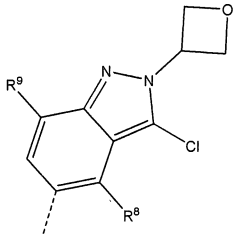
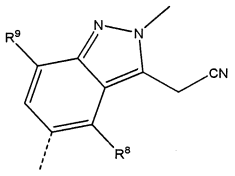
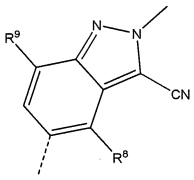
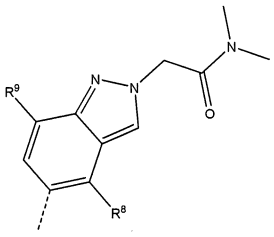
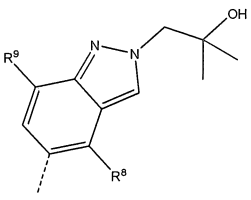
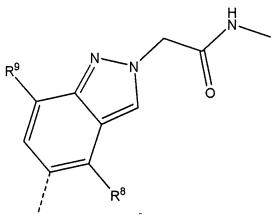
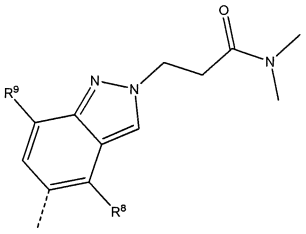
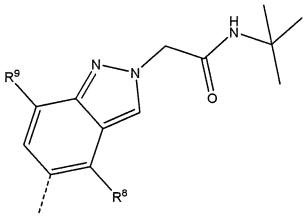
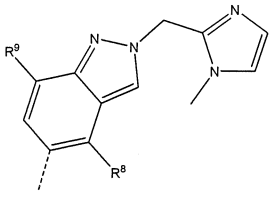
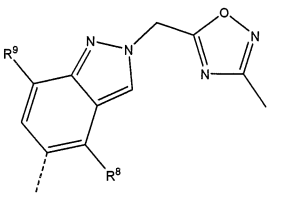
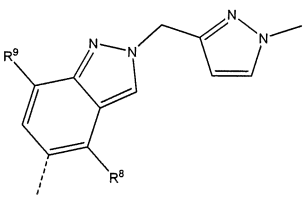
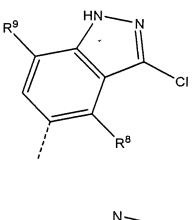
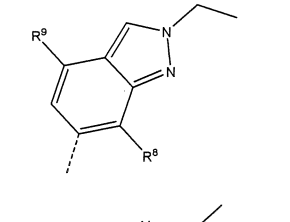
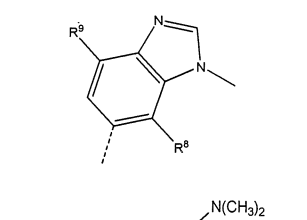
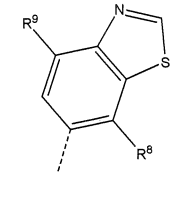
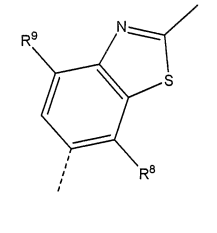
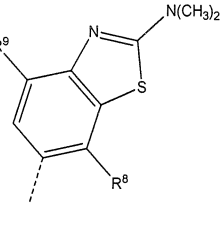













Theo một phương án, gốc

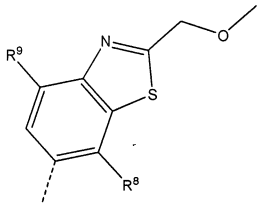
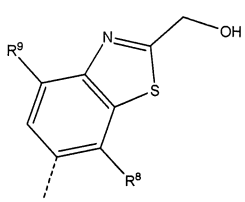
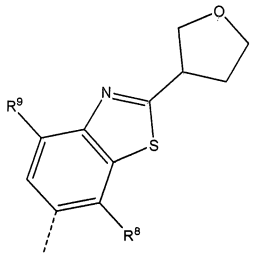
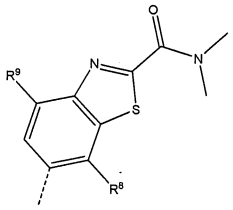
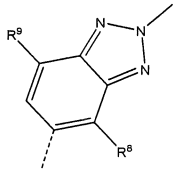
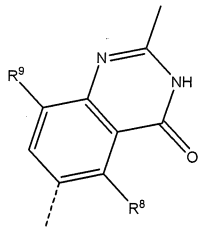
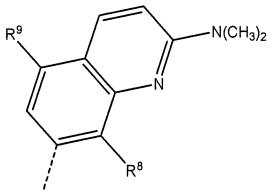
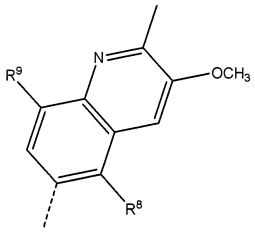
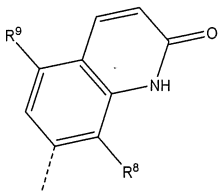
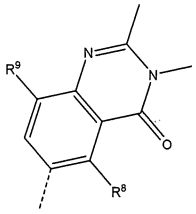
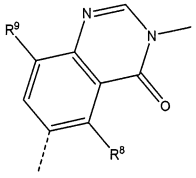


được chọn từ:

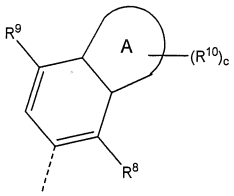





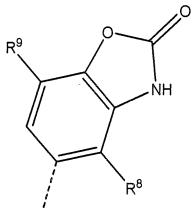
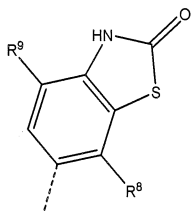


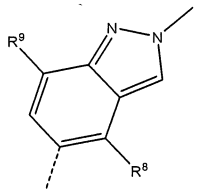
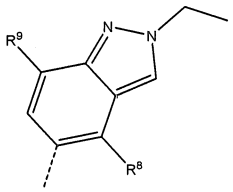
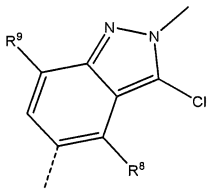
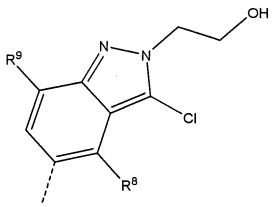
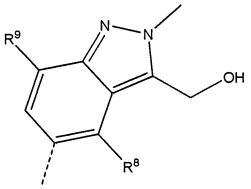
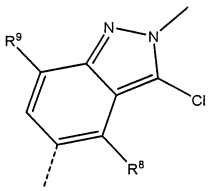
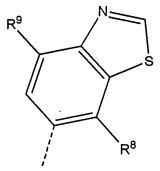
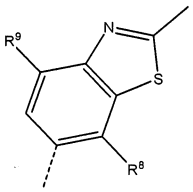
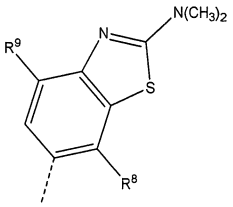
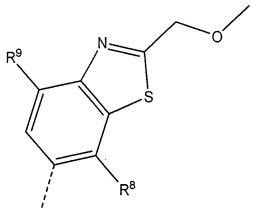
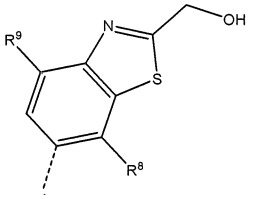
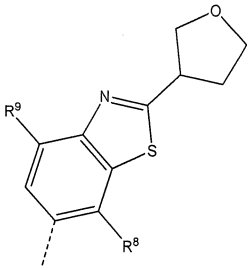
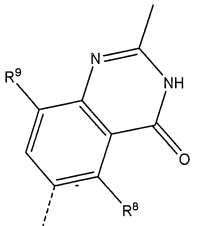
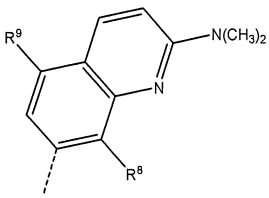
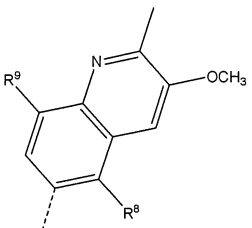
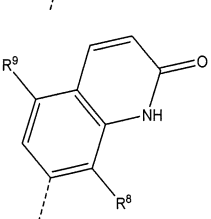












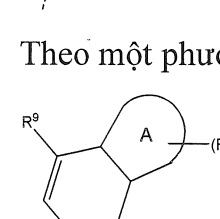
Theo một phương án, gốc



được chọn từ:

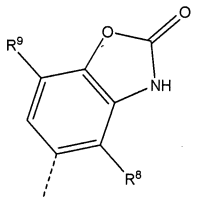
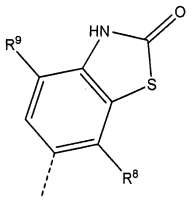
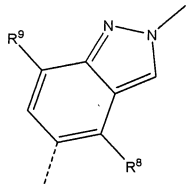
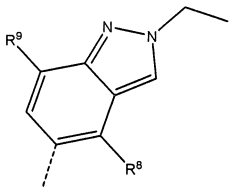
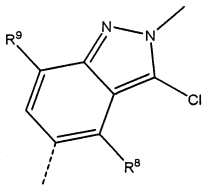
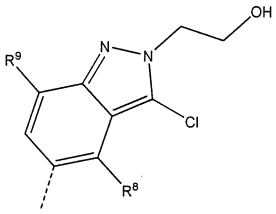
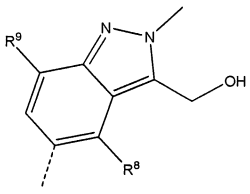
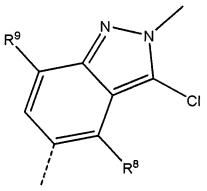
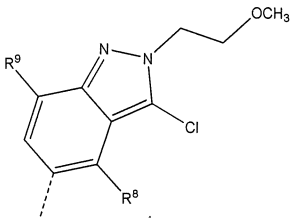
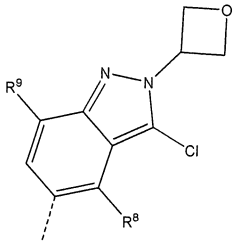
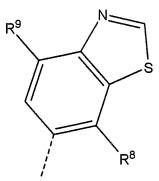
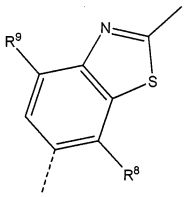
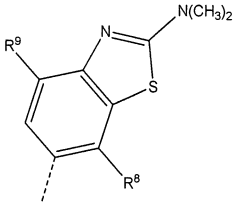
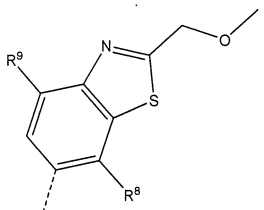
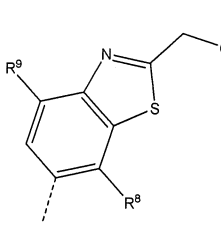
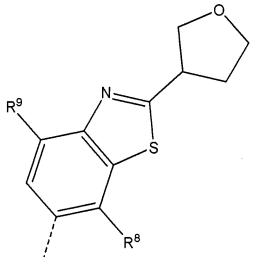
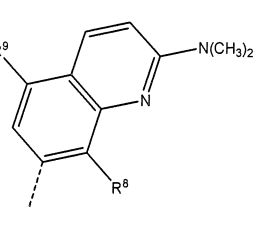
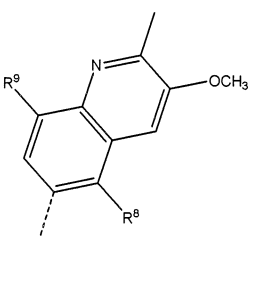
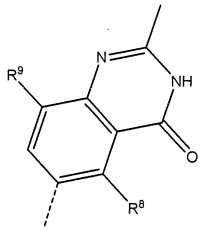



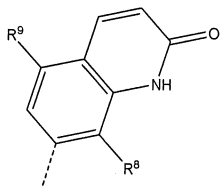



















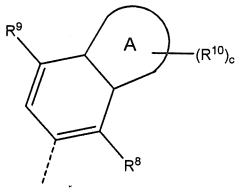
Theo một phương án, gốc

được chọn từ:

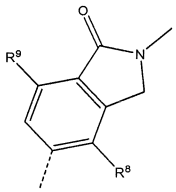




















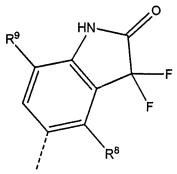


Theo một phương án, gốc

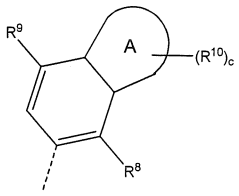


được chọn từ:

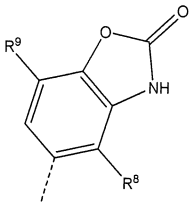


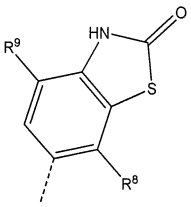


Theo một phương án, gốc

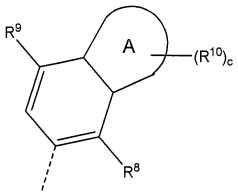


được chọn từ:

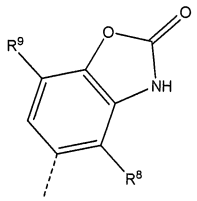
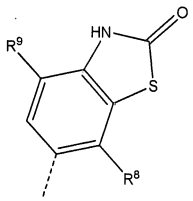
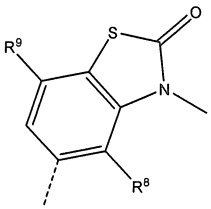




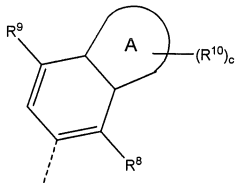
Theo một phương án, gốc



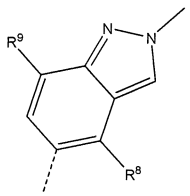
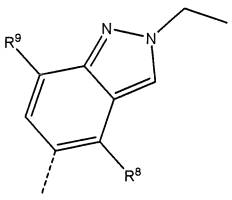
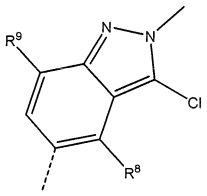
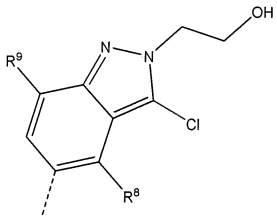
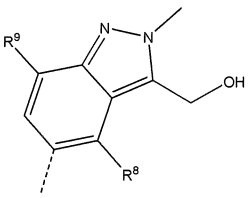
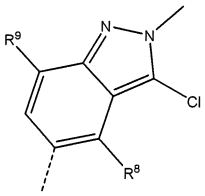
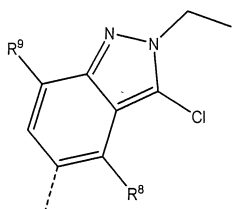
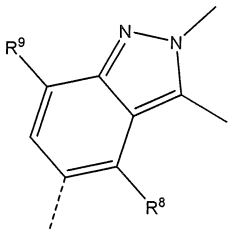
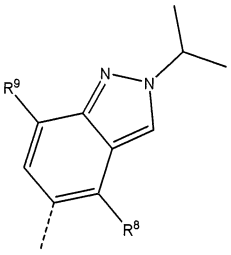
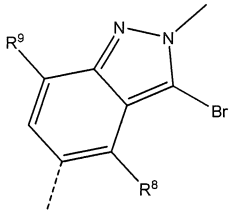
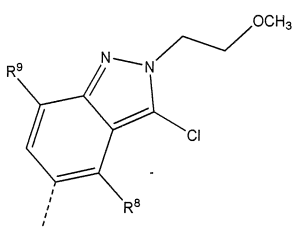
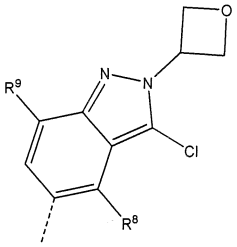
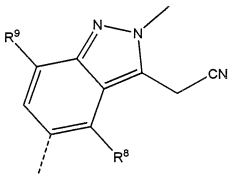
được chọn từ:

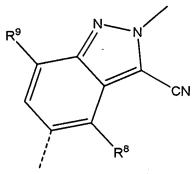
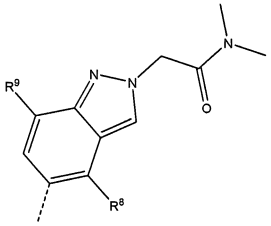
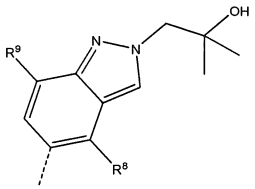
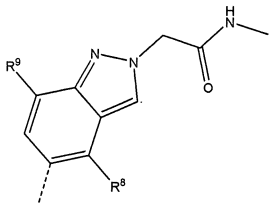
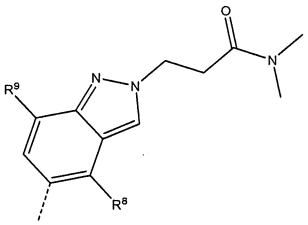
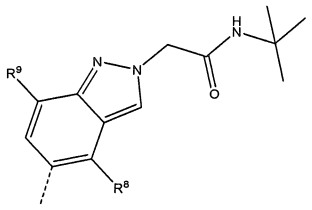
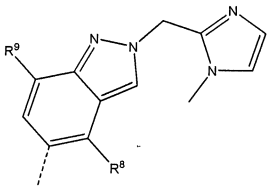
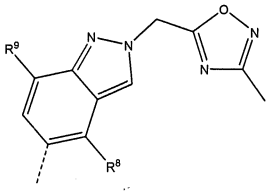
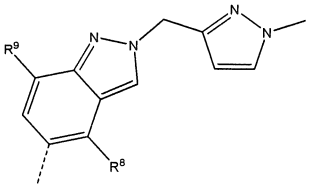
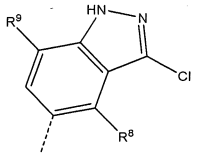
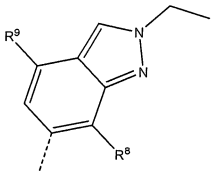
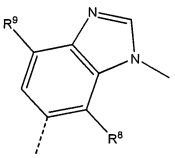
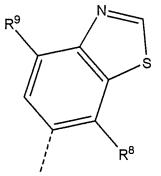
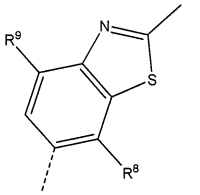
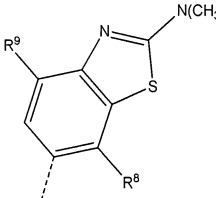
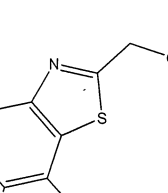
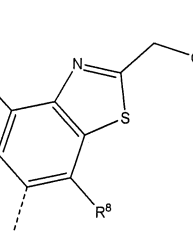
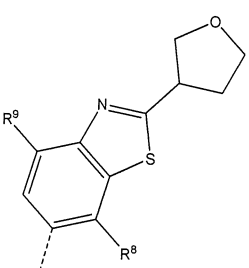
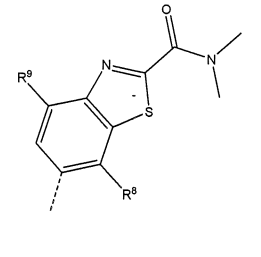
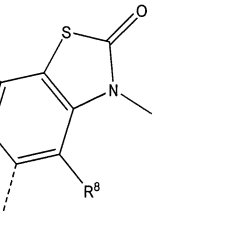
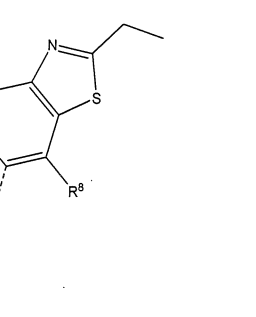




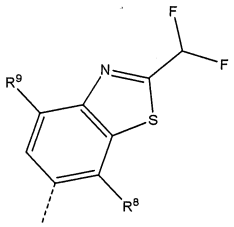
Theo một phương án, gốc



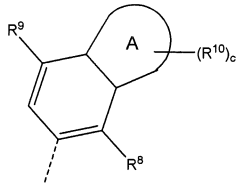
được chọn từ:

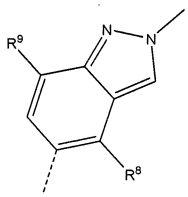
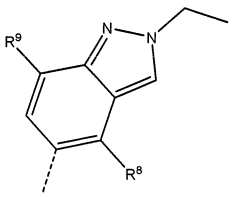
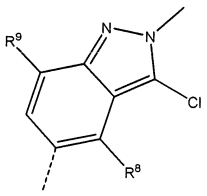
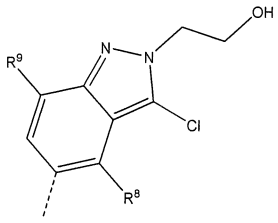
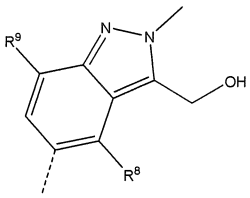
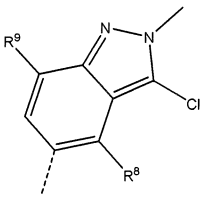
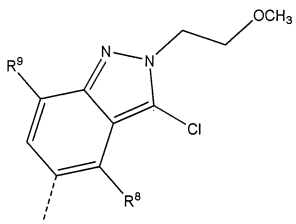
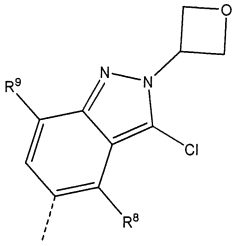
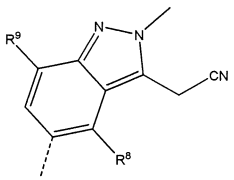
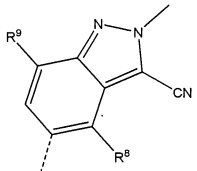
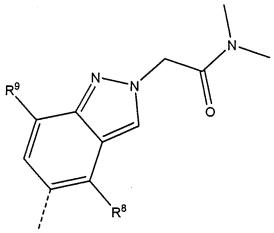
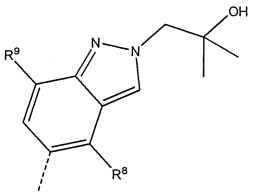
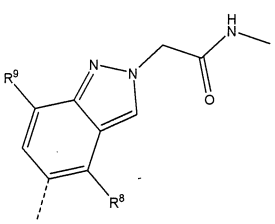
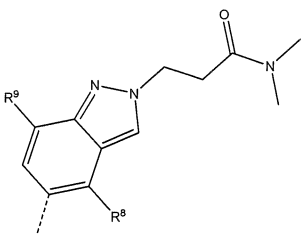
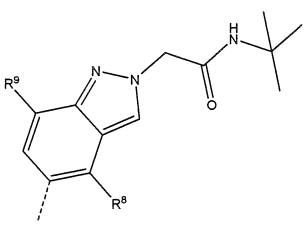






















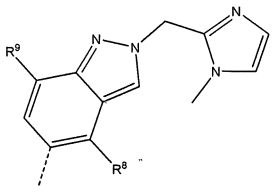
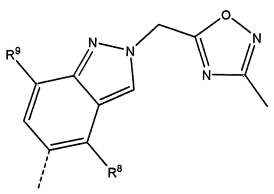
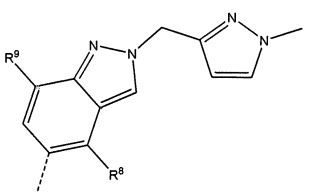


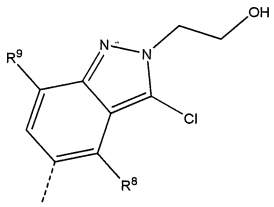
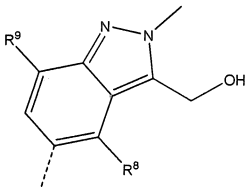
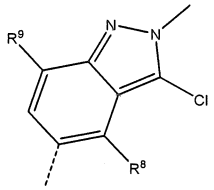
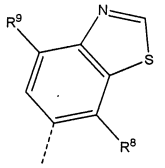
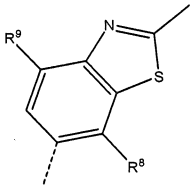
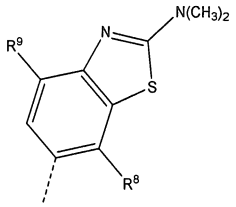
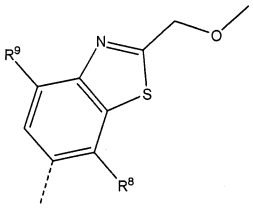
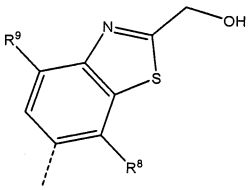
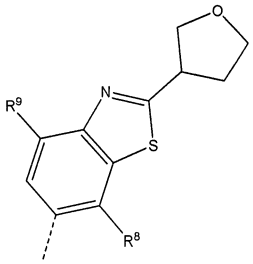
Theo một phương án, gốc



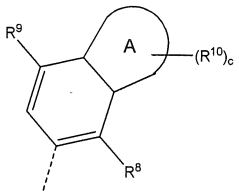
được chọn từ:

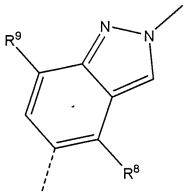
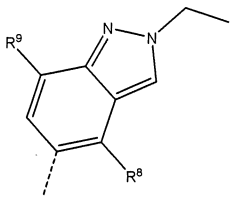
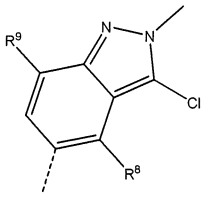
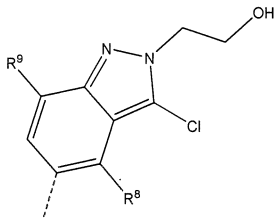
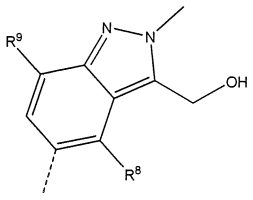
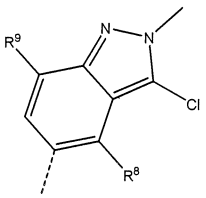
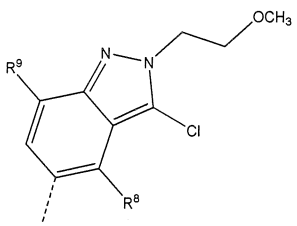
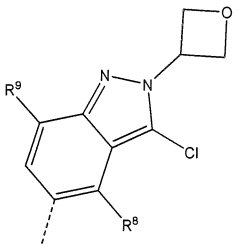




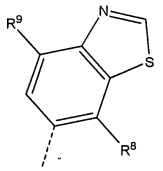
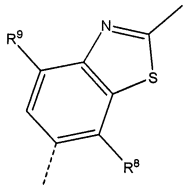
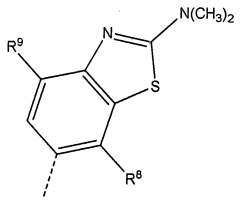
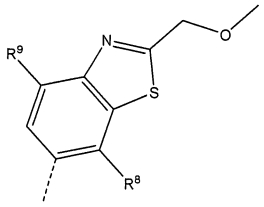
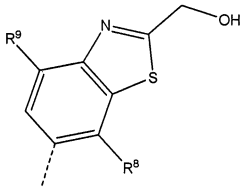
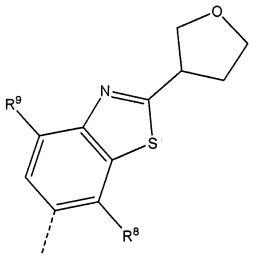










Theo một phương án, gốc

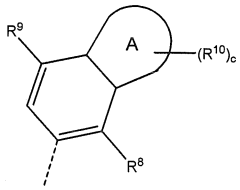


được chọn từ:

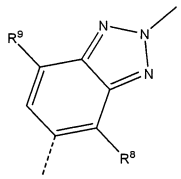









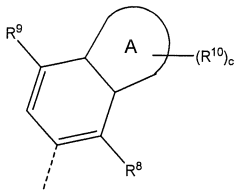
Theo một phương án, gốc



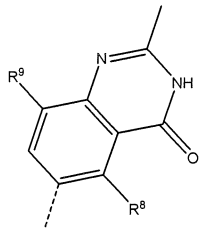
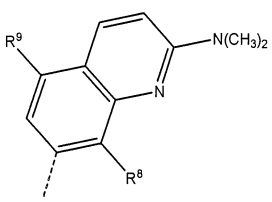
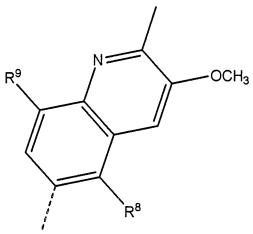
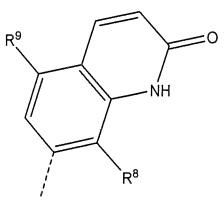
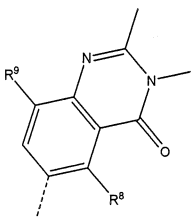
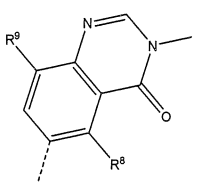
được chọn từ:

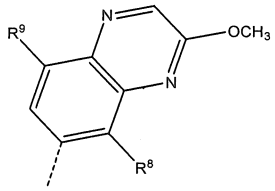
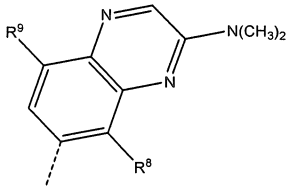
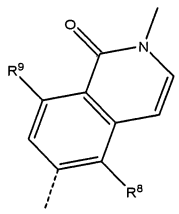
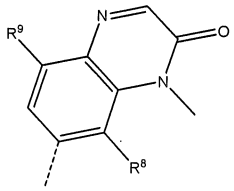
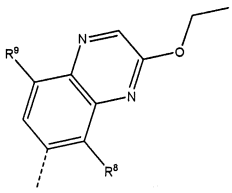


Theo một phương án, gốc

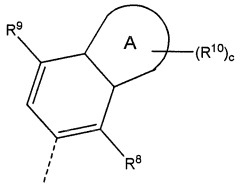


được chọn từ:

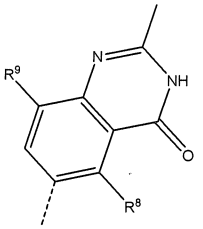
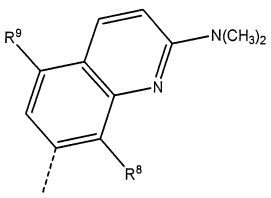
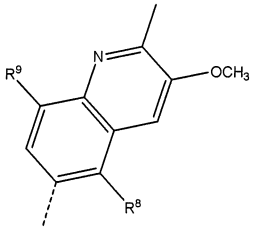
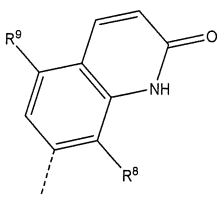
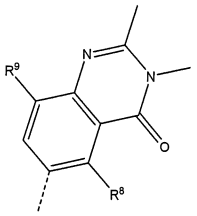
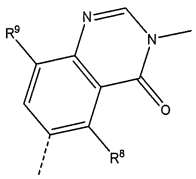







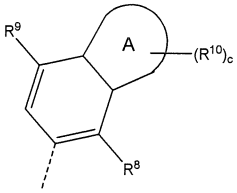
Theo một phương án, gốc



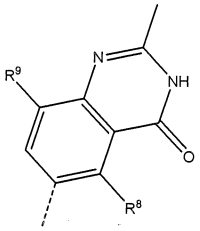
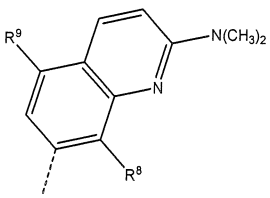
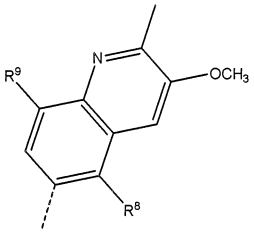
được chọn từ:

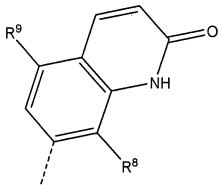







Theo một phương án, gốc

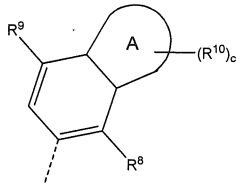


được chọn từ:

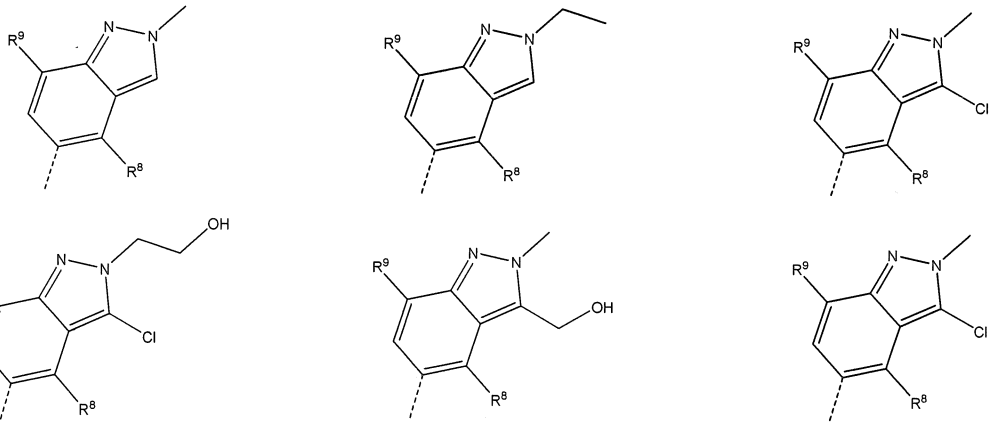






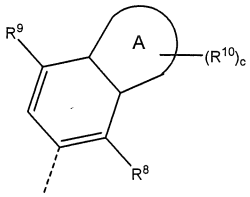
Cụ thể là, gốc



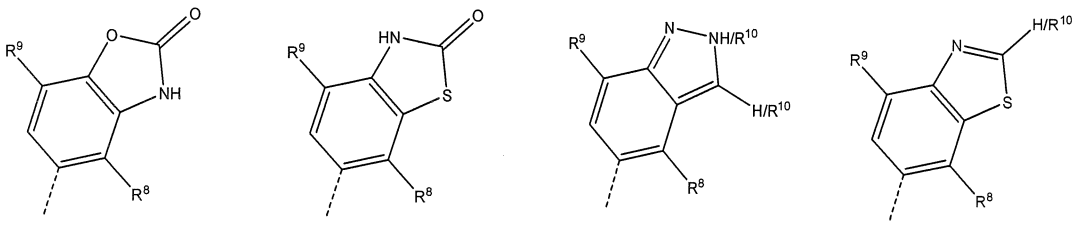
được chọn từ:



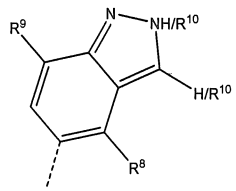
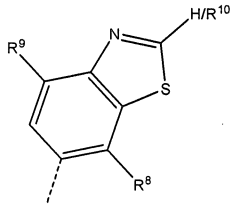
Theo một phương án, gốc



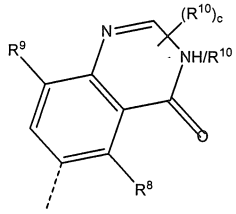
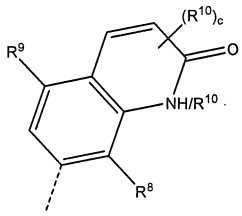
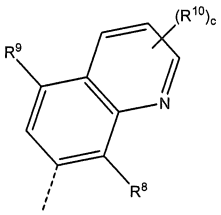
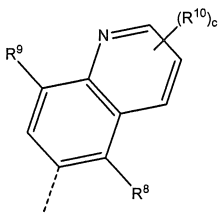
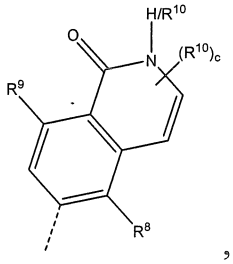
được chọn từ:



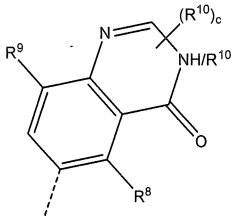
, ví dụ,

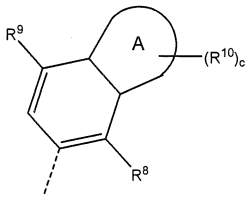
hoặc được chọn từ:

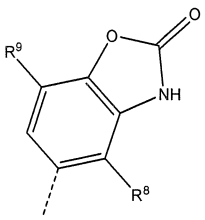
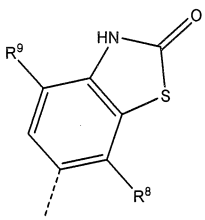
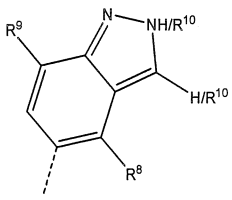
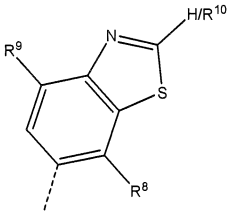
ví dụ,



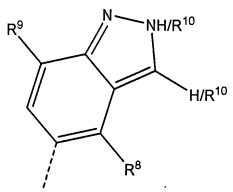
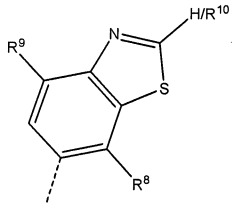
Theo một phương án khác, gốc



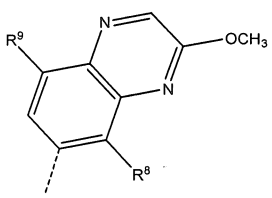
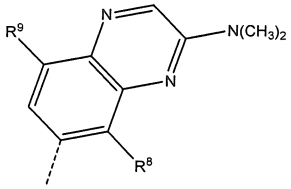
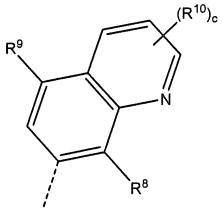
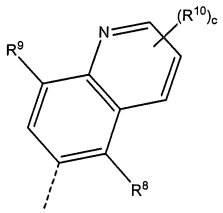
được chọn từ:

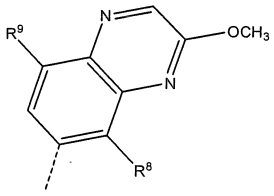
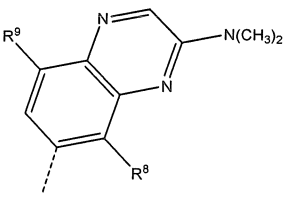
, ví dụ,

hoặc được chọn từ:

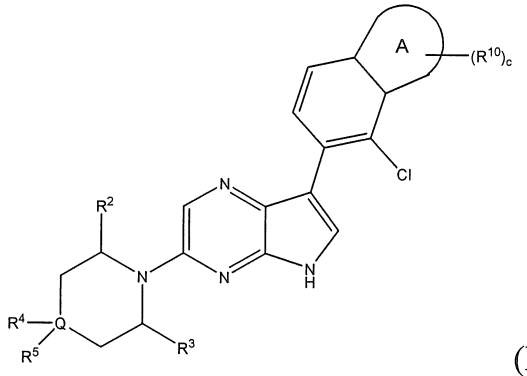





ví dụ,

Các dạng kết hợp của các nhóm thế

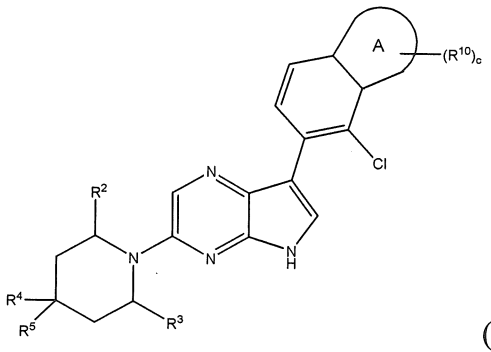
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (XV) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XV)

trong đó Q, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{10}, c và A là như được nêu ở đây.

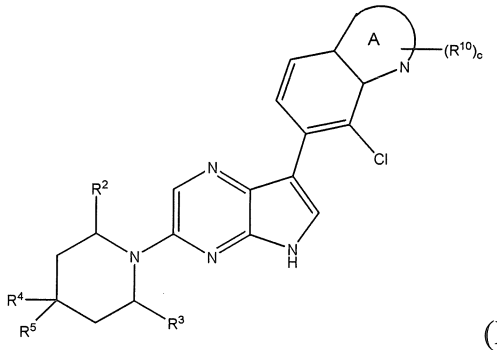
Theo một phương án, hợp chất có công thức (XV) là hợp chất có công thức (XVI) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XVI)

trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, R^{10}, c và A là như được nêu ở đây.

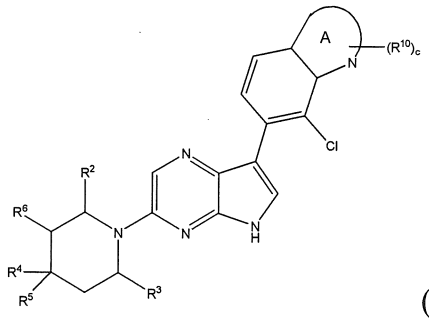
Theo một phương án, hợp chất có công thức (XVI) là hợp chất có công thức (XVII) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XVII)

trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, R^{10}, c và A là như được nêu ở đây.

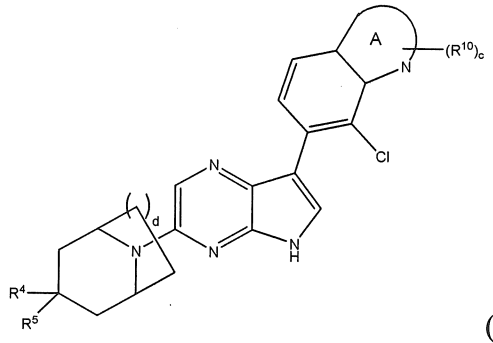
Theo một phương án, hợp chất có công thức (XVI) là hợp chất có công thức (XVII') hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XVII')

trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{10}, c và A là như được nêu ở đây.

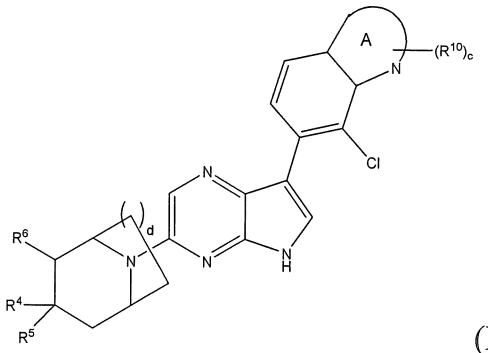
Theo một phương án, hợp chất có công thức (XVII) là hợp chất có công thức (XVIII) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XVIII)

trong đó R^4, R^5, R^{10}, c và A là như được nêu ở đây, và d là 0, 1 hoặc 2 (ví dụ, 1).

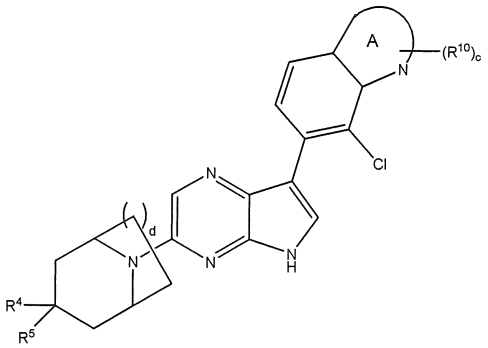
Theo một phương án, hợp chất có công thức (XVII) là hợp chất có công thức (XVIII') hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XVIII')

trong đó R^4, R^5, R^6, R^{10}, c và A là như được nêu ở đây, và d là 0, 1 hoặc 2 (ví dụ, 1).

Theo một phương án, hợp chất có công thức (XVIII) là hợp chất có công thức (XVIIIa) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XVIIIa)

trong đó

R^4 là hydro hoặc C_{1-4}alkyl;

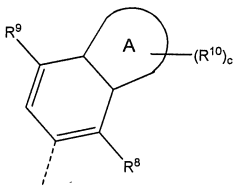
R^5 là amino, hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng amino;

R^{10} là =O (oxo), C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$), hydroxylC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_2CH_2OH$ hoặc $-CH_2OH$) hoặc diC_{1-4}alkylamino (ví dụ, $-N(CH_3)_2$);

c là 0 hoặc 1,

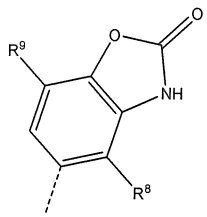
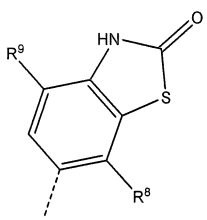
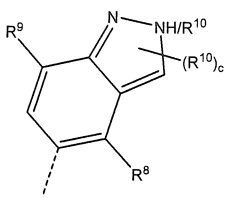
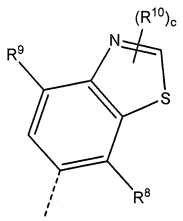
d là 0, 1 hoặc 2 (ví dụ, 1),

và gốc

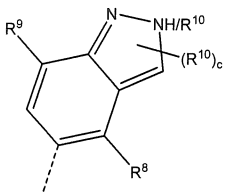
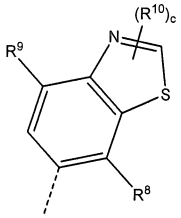


được chọn từ:

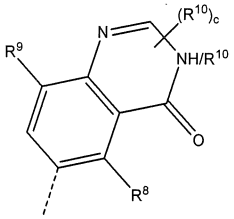
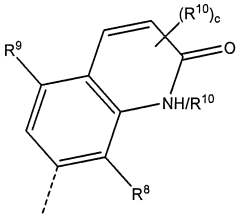
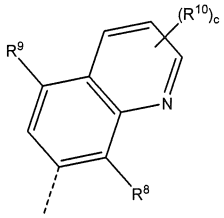
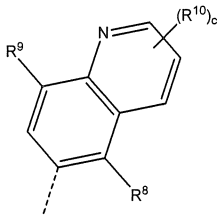
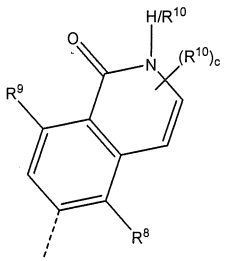
(i) các lựa chọn A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, O, P và Q trong bảng I, và cụ thể là được chọn từ:

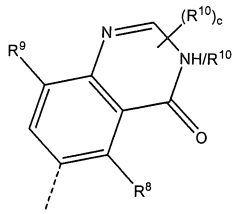
ví dụ,

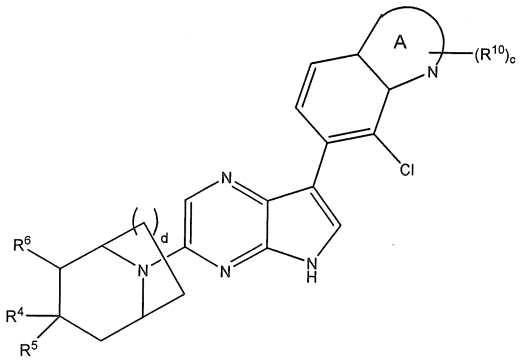
hoặc (ii) các lựa chọn D, E và H trong bảng II, và cụ thể là được chọn từ:

ví dụ:



Theo một phương án, hợp chất có công thức (XVIII') là hợp chất có công thức (XVIIIa') hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XVIIIa')

trong đó:

R^4 là hydro hoặc C_{1-4}alkyl;

R^5 là amino, hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng amino;

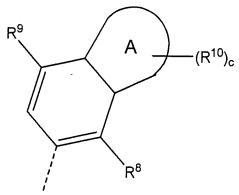
R^6 là halogen (ví dụ, flo) hoặc hydroxyl;

R^{10} là =O (oxo), C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$), hydroxylC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_2CH_2OH$ hoặc $-CH_2OH$) hoặc diC_{1-4}alkylamino (ví dụ, $-N(CH_3)_2$);

c là 0 hoặc 1,

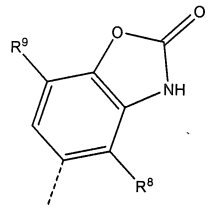
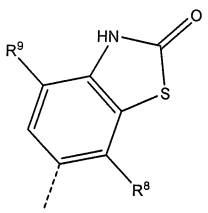
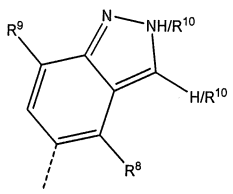
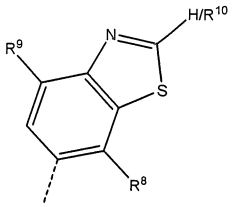
d là 0, 1 hoặc 2 (ví dụ, 1),

và gốc

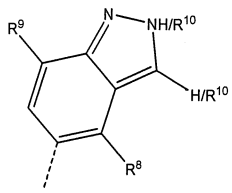
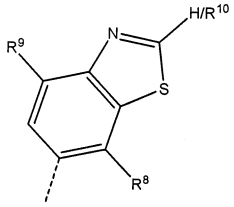


được chọn từ:

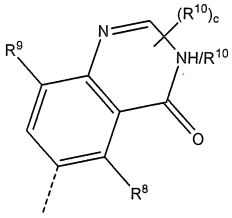
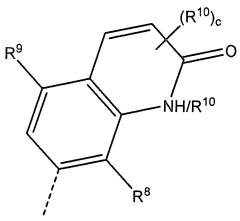
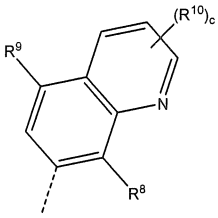
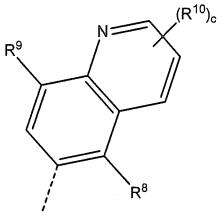
(i) các lựa chọn A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, O, P và Q trong bảng I, và cụ thể là được chọn từ:

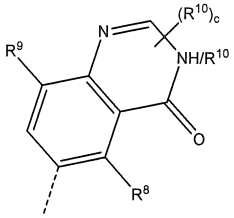
ví dụ,

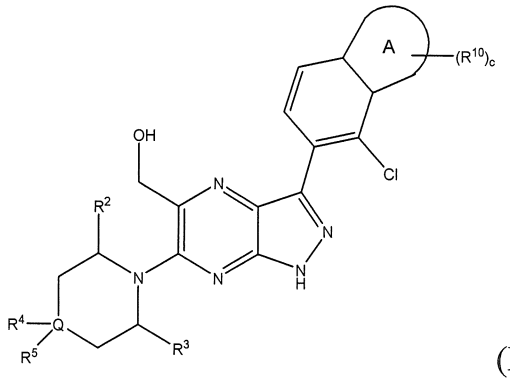
hoặc (ii) các lựa chọn D, E và H trong bảng II, và cụ thể là được chọn từ:

ví dụ:



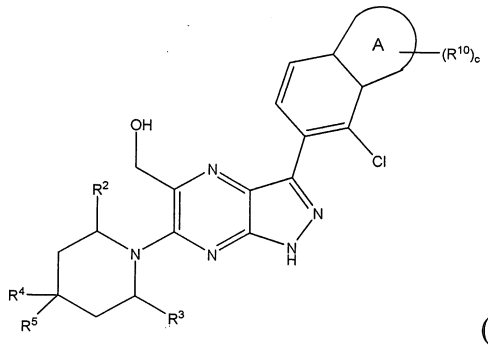
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (XV*) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XV*)

trong đó Q, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{10}, c và A là như được nêu ở đây.

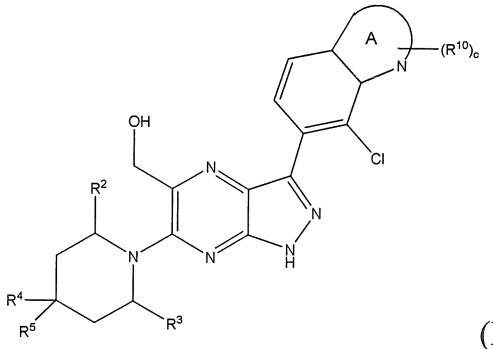
Theo một phương án, hợp chất có công thức (XV*) là hợp chất có công thức (XVI*) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XVI*)

trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, R^{10}, c và A là như được nêu ở đây.

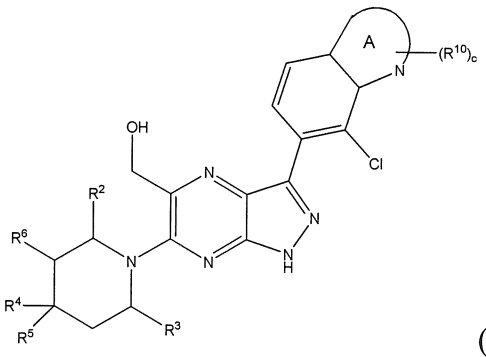
Theo một phương án, hợp chất có công thức (XVI*) là hợp chất có công thức (XVII*) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XVII*)

trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, R^{10}, c và A là như được nêu ở đây.

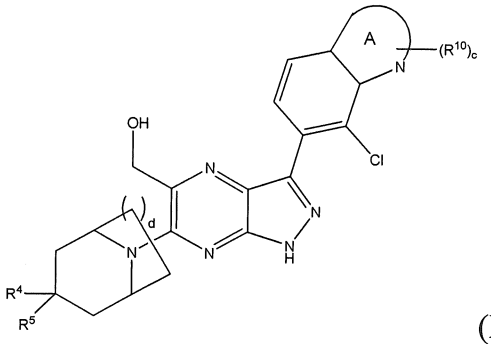
Theo một phương án, hợp chất có công thức (XVI*) là hợp chất có công thức (XVII'*) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XVII'*)

trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{10}, c và A là như được nêu ở đây.

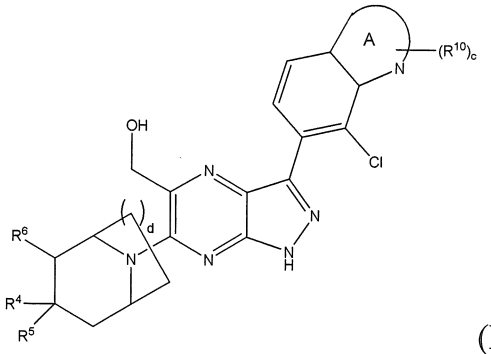
Theo một phương án, hợp chất có công thức (XVII*) là hợp chất có công thức (XVIII*) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XVIII*)

trong đó R^4, R^5, R^{10}, c và A là như được nêu ở đây, và d là 0, 1 hoặc 2 (ví dụ, 1).

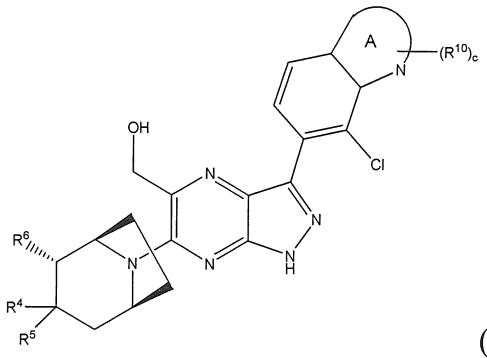
Theo một phương án, hợp chất có công thức (XVII*) là hợp chất có công thức (XVIII'*) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XVIII'*)

trong đó R^4, R^5, R^6, R^{10}, c và A là như được nêu ở đây, và d là 0, 1 hoặc 2 (ví dụ, 1).

Theo một phương án, hợp chất có công thức (XVIII'*) là hợp chất có công thức (XVIIIa'*) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XVIIIa'*)

trong đó:

R^4 là hydro hoặc C_{1-4}alkyl;

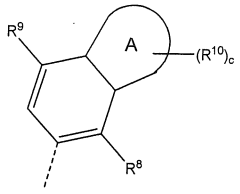
R^5 là amino, hydroxyl hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng amino;

R^6 là halogen (ví dụ, flo);

R^{10} là halogen (ví dụ, clo), xyano, C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ hoặc $-CH_2CH_3$), oxo, haloC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CHF_2$), C_{1-4}alkoxyl (ví dụ, $-OCH_3$,$-OCH_2CH_3$ hoặc $-OCH(CH_3)_2$), hydroxylC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_2CH_2OH$), C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alken (ví dụ, $-CH_2OCH_3$). diC_{1-4}alkylamino (ví dụ, $-N(CH_3)_2$) hoặc nhóm dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế (ví dụ, không được thế) chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O hoặc N, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ C_{1-4}alkyl (ví dụ, morpholinyl hoặc azetidinyl);

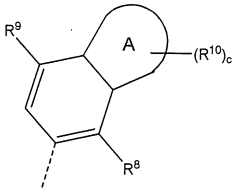
c là 0 hoặc 1; và

gốc



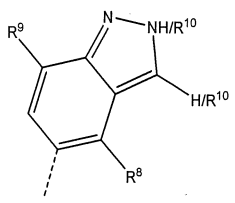
là như được nêu ở đây.

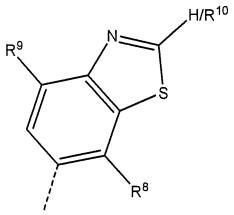
Theo một phương án về công thức (XVIIIa'*) gốc



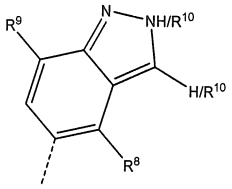
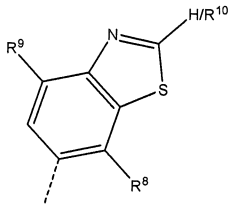
được chọn từ:

(i) các lựa chọn A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, O, P và Q trong bảng I, và cụ thể là được chọn từ:

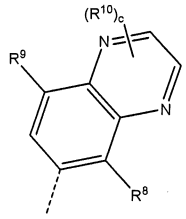




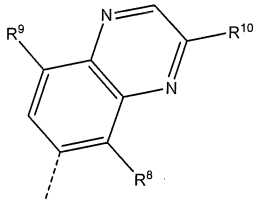
ví dụ,

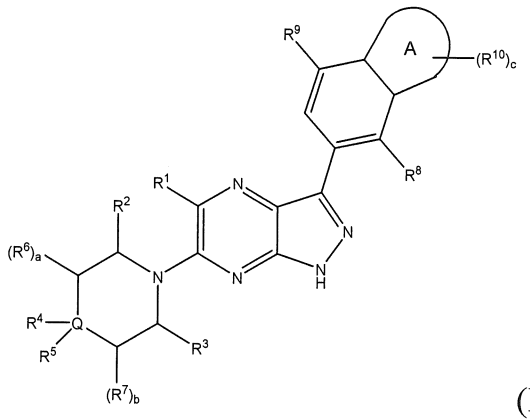
hoặc (ii) các lựa chọn E và G trong bảng II, và cụ thể là được chọn từ:



ví dụ:



Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (IIa) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(IIa)

trong đó:

Q là C hoặc N;

R^1 là CH_3 hoặc -CH_2OH;

R^2 và R^3 là:

(i) hydro; hoặc

(ii) cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối C_{1-3}alkylen có từ 2 đến 3 cạnh;

R^4 là hydro hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl);

R^5 là amino;

hoặc R^4 và R^5 cùng với Q (nếu Q = C), tạo thành vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có 4 cạnh;

hoặc: (i) a là 1 và b là 0 và R^6 là halogen (ví dụ, flo) hoặc hydroxyl; hoặc (ii) a là 0 và b là 1 và R^7 là halogen (ví dụ, flo) hoặc hydroxyl;

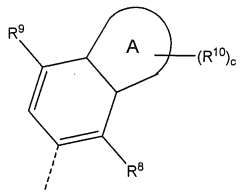
R^8 là halogen (ví dụ, clo hoặc flo)

R^{10} là halogen (ví dụ, clo), xyano, C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ hoặc $-CH_2CH_3$), haloC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CHF_2$), C_{1-4}alkoxyl (ví dụ, $-OCH_3$,$-OCH_2CH_3$ hoặc $-OCH(CH_3)_2$), C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alken (ví dụ, $-CH_2OCH_3$). diC_{1-4}alkylamino (ví dụ, $-N(CH_3)_2$) hoặc nhóm dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế (ví dụ, không được thế) chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O hoặc N, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ C_{1-4}alkyl (ví dụ, morpholinyl hoặc azetidinyl);

c là 0 hoặc 1,

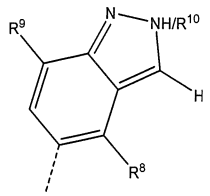
d là 0, 1 hoặc 2 (ví dụ, 1),

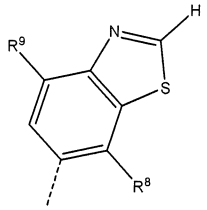
và gốc



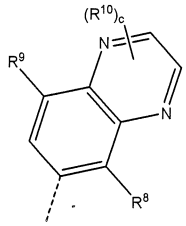
được chọn từ:

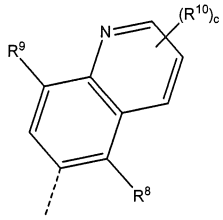
(i) các lựa chọn A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, O, P và Q trong bảng I, và cụ thể là được chọn từ:



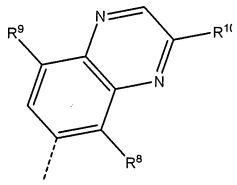


hoặc (ii) các lựa chọn E và G trong bảng II, và cụ thể là được chọn từ:



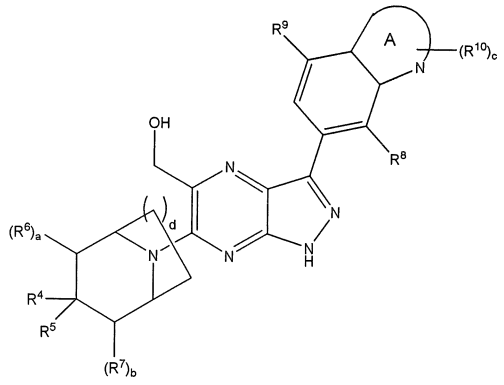


ví dụ:



Theo một phương án về hợp chất có công thức (IIa), R^1 là CH_3.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (IIa) là hợp chất có công thức (XVIIIa*) hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng:



(XVIIIa*)

trong đó:

R^4 là hydro hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl);

R^5 là amino;

R^6 hoặc R^7 là halogen (ví dụ, flo);

R^8 là halogen (ví dụ, clo hoặc flo);

R^{10} là halogen (ví dụ, clo), xyano, C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ hoặc $-CH_2CH_3$), haloC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CHF_2$), C_{1-4}alkoxyl (ví dụ, $-OCH_3$,$-OCH_2CH_3$ hoặc $-OCH(CH_3)_2$), C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alken (ví dụ, $-CH_2OCH_3$). diC_{1-4}alkylamino (ví dụ, $-N(CH_3)_2$) hoặc nhóm dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế (ví dụ, không được thế) chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O hoặc N, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ C_{1-4}alkyl (ví dụ, morpholinyl hoặc azetidinyl);

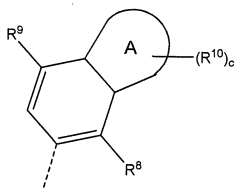
a là 0 hoặc 1;

b là 0 hoặc 1;

c là 0 hoặc 1,

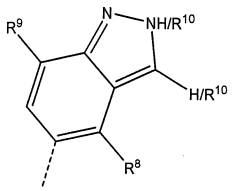
d là 0, 1 hoặc 2 (ví dụ, 1),

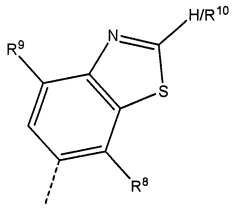
và gốc



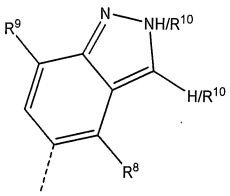
được chọn từ:

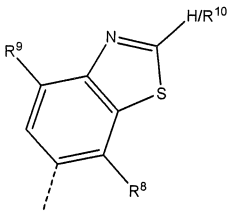
(i) các lựa chọn A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, O, P và Q trong bảng I, và cụ thể là được chọn từ:



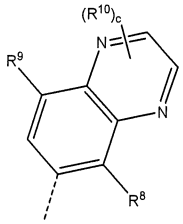


ví dụ,

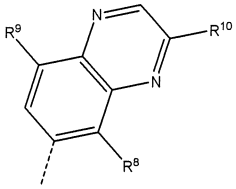




hoặc (ii) các lựa chọn E và G trong bảng II, và cụ thể là được chọn từ:

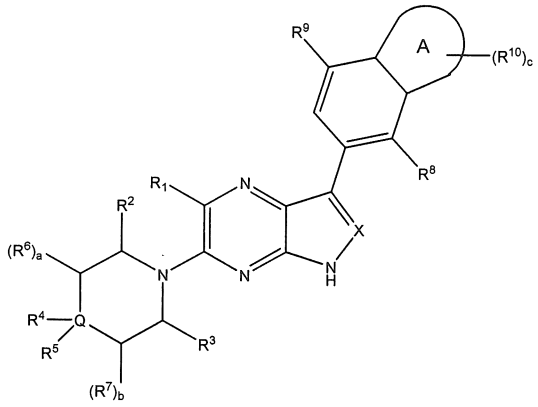


ví dụ:



Nhóm các hợp chất cụ thể

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

X là CH hoặc N;

R^1 là hydro, $-CH_3$ hoặc $-CH_2OH$ tuy nhiên nếu X là N thì R^1 được chọn từ $-CH_3$ và $-CH_2OH$;

R^2 và R^3 là:

(i) hydro; hoặc

(ii) cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối alkylen có từ 1 đến 3 cạnh (ví dụ, $-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2-$);

Q là C hoặc N;

trong đó nếu Q là C thì:

(i) R^4 là hydro, amino, hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng amino (ví dụ, $-CH_2NH_2$);

R^5 là hydro, amino, hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng amino hoặc hydroxyl;

miễn là R^4 và R^5 đều phải không được chọn từ amino và C_{1-4}alkyl được thế bởi amino; hoặc

(ii) R^4 và R^5 cùng với Q tạo thành vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có từ 4 đến 6 cạnh (ví dụ, azetidin); và

trong đó nếu Q là N thì:

R^4 không có mặt, R^5 là hydro và R^2 và R^3 cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối alkylen có từ 1 đến 3 cạnh (ví dụ, $-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2-$);

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ halogen (ví dụ, flo), và hydroxyl;

a được chọn từ 0, 1 và 2;

b được chọn từ 0 và 1;

miễn là nếu Q là N thì a và b là 0;

Vòng A là:

(i) vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có 5 cạnh (ví dụ, vòng thơm hoặc vòng không thơm) trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S;

(ii) vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ thơm hoặc không thơm có 6 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một nguyên tử khác loại khác mà là N; hoặc

R^8 được chọn từ halogen (ví dụ, clo hoặc flo, ví dụ, clo);

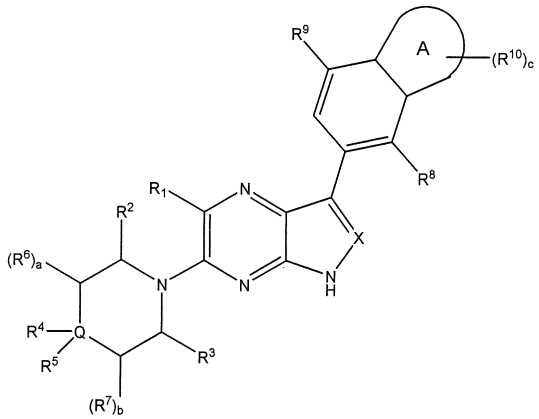
R^9 là hydro;

R^{10} độc lập được chọn từ halogen (ví dụ, clo), xyano, xyanoC_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_2-CN), C_{1-4}alkoxy (ví dụ, -OCH_3), =O (oxo), hydroxyl, C_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_3 hoặc -CH_2CH_3), hydroxylC_{1-4}alkyl (ví dụ, -CH_2CH_2OH hoặc -CH_2OH), diC_{1-4}alkylamino (ví dụ, -$N(CH_3)_2$), C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkylen (ví dụ, -CH_2-O-CH_3), -C_{1-4}alkylen-$C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6}$ alkyl$)_q$), -C_{1-4}alkylen-$NHC(=O)C_{1-6}$ alkyl, C_{1-4}alkyl (ví dụ, C_1 alkyl) được thế bằng nhóm dị vòng không no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế (ví dụ, nhóm dị vòng không no có 5 cạnh) chứa 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, hoặc S, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ C_{1-4}alkyl, và nhóm dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh chứa O (ví dụ, tetrahydrofuranyl hoặc oxetanyl);

q được chọn từ 0, 1 và 2; và

c được chọn từ 0, 1, 2 và 3.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

X là CH hoặc N;

R^1 là hydro, $-CH_3$ hoặc $-CH_2OH$ tuy nhiên nếu X là N thì R^1 được chọn từ $-CH_3$ và $-CH_2OH$;

R^2 và R^3 là:

(i) hydro; hoặc

(ii) cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối alkylen có từ 1 đến 3 cạnh (ví dụ, $-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2-$);

Q là C hoặc N;

trong đó nếu Q là C thì:

(i) R^4 là hydro, amino, hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng amino (ví dụ, $-CH_2NH_2$);

R^5 là hydro, amino, hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng amino hoặc hydroxyl;

miễn là R^4 và R^5 đều phải không được chọn từ amino và C_{1-4}alkyl được thế bởi amino; hoặc

(ii) R^4 và R^5 cùng với Q tạo thành vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có từ 4 đến 6 cạnh (ví dụ, azetidin); và

trong đó nếu Q là N thì:

R^4 không có mặt, R^5 là hydro và R^2 và R^3 cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối alkylen có từ 1 đến 3 cạnh (ví dụ, $-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2-$);

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ halogen (ví dụ, flo), và hydroxyl;

a được chọn từ 0, 1 và 2;

b được chọn từ 0 và 1;

miễn là nếu Q là N thì a và b là 0;

Vòng A là:

(i) vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có 5 cạnh (ví dụ, vòng thơm hoặc vòng không thơm) trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S;

(ii) vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ thơm hoặc không thơm có 6 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một nguyên tử khác loại khác mà là N; hoặc

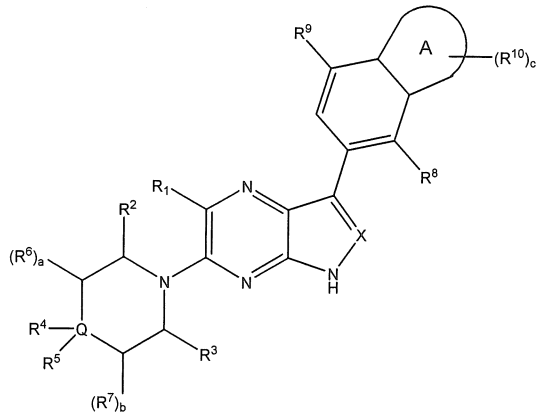
R^8 được chọn từ halogen (ví dụ clo hoặc flo, ví dụ, clo);

R^9 là hydro;

R^{10} độc lập được chọn từ halogen (ví dụ, clo), C_{1-4}alkoxy (ví dụ, $-OCH_3$), =O (oxo), hydroxyl, C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$), hydroxylC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_2CH_2OH$ hoặc $-CH_2OH$), diC_{1-4}alkylamino (ví dụ, $-N(CH_3)_2$), C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkylen (ví dụ, $-CH_2-O-CH_3$) và nhóm dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh chứa O (ví dụ, tetrahydrofuranyl hoặc oxetanyl); và

c được chọn từ 0, 1 và 2.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

X là CH hoặc N;

R^1 là hydro, $-CH_3$ hoặc $-CH_2OH$ tuy nhiên nếu X là N thì R^1 được chọn từ $-CH_3$ và $-CH_2OH$;

R^2 và R^3 là:

(i) hydro; hoặc

(ii) cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối alkylen có từ 1 đến 3 cạnh (ví dụ, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2-CH_2-$);

Q là C hoặc N;

trong đó nếu Q là C thì:

(i) R^4 là hydro, amino, hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng amino (ví dụ, $-CH_2NH_2$);

R^5 là hydro, amino, hydroxyl, hoặc C_{1-4}alkyl (ví dụ, metyl) tùy ý được thế bằng amino (ví dụ, $-CH_2NH_2$) hoặc hydroxyl (ví dụ, $-CH_2OH$);

miễn là R^4 và R^5 đều phải không được chọn từ amino và C_{1-4}alkyl được thế bởi amino; hoặc

(ii) R^4 và R^5 cùng với Q tạo thành vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có từ 4 đến 5 cạnh (ví dụ, azetidinyl hoặc pyrrolidinyl); và

trong đó nếu Q là N thì:

R^4 không có mặt, R^5 là hydro và R^2 và R^3 cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối alkylen có từ 1 đến 3 cạnh (ví dụ, $-CH_2-$ hoặc $-CH_2-CH_2-$);

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ halogen (ví dụ, flo), và hydroxyl;

a được chọn từ 0, 1 và 2;

b được chọn từ 0 và 1;

miễn là nếu Q là N thì a và b là 0;

Vòng A là:

(i) vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có 5 cạnh (ví dụ, vòng thơm hoặc vòng không thơm) trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S;

(ii) vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ thơm hoặc không thơm có 6 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một nguyên tử khác loại khác mà là N; hoặc

R^8 được chọn từ halogen (ví dụ clo hoặc flo, ví dụ, clo) và C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$);

R^9 được chọn từ hydro, halogen (ví dụ flo) và C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$);

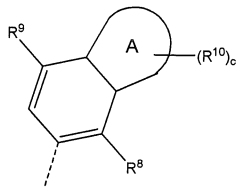
R^{10} độc lập được chọn từ halogen (ví dụ, clo hoặc brom), xyano, xyanoC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_2-CN$), C_{1-4}alkoxy (ví dụ, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ và $-OCH(CH_3)_2$), =O (oxo), C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ và $-CH(CH_3)_2$), hydroxylC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_2OH$,$-CH_2CH_2OH$ hoặc $-CH_2C(CH_3)_2OH$), haloC_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CHF_2$), diC_{1-4}alkylamino (ví dụ, $-N(CH_3)_2$), C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkylen (ví dụ, $-CH_2-O-CH_3$ hoặc $-CH_2-CH_2-O-CH_3$), $-C_{0-4}$alkylen-$C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6}$ alkyl$)_q$) (ví dụ, $-CO-N(CH_3)_2$,$-CH_2-CH_2-CO-N(CH_3)_2$, $-CH_2-CO-N(CH_3)_2$, $-CH_2-CO-NH(C(CH_3)_3)$ hoặc $-CH_2-CO-NH(CH_3)$, nhóm dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh chứa O hoặc N (ví dụ, tetrahydrofuranyl, morpholinyl, azetidinyl hoặc oxetanyl), và C_{1-4}alkyl (ví dụ, C_1

alkyl) được thế bằng nhóm dị vòng không no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế (ví dụ, nhóm dị vòng không no có 5 cạnh) chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, và S (ví dụ, N hoặc O), trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ C_{1-4}alkyl (ví dụ, $-CH_3$); và

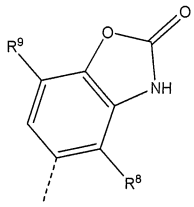
q được chọn từ 0, 1 và 2; và

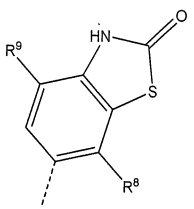
c được chọn từ 0, 1 và 2.

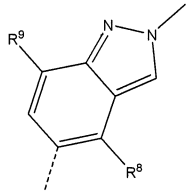
Theo một phương án, gốc

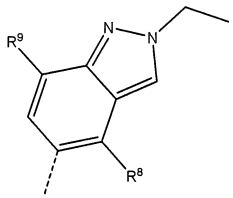


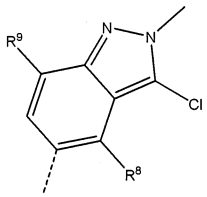
được chọn từ:

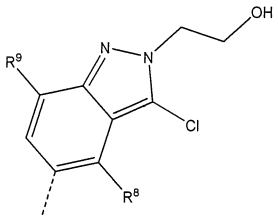


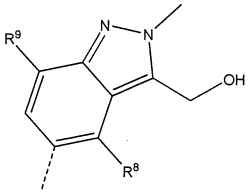


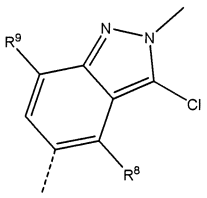


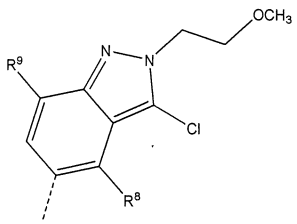


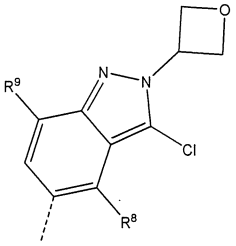


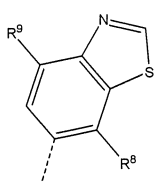


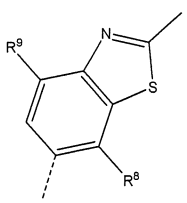


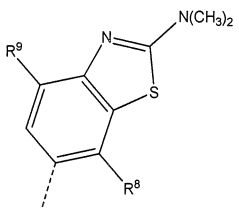


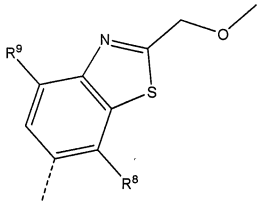
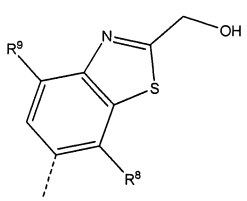
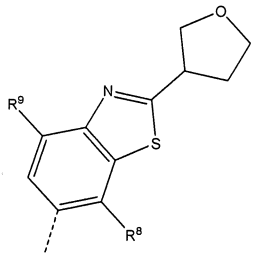
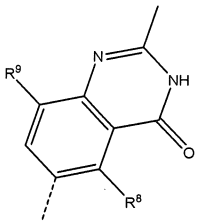
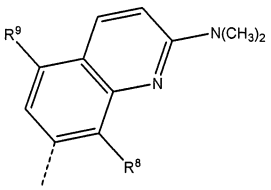
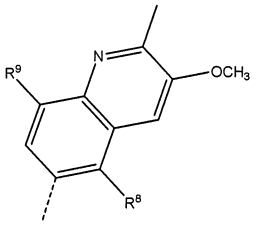
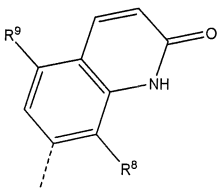
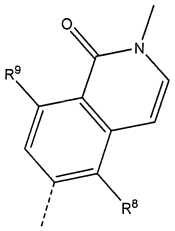




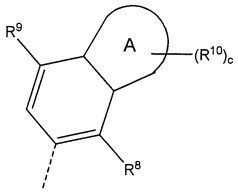




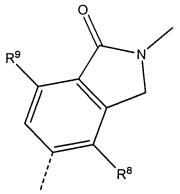
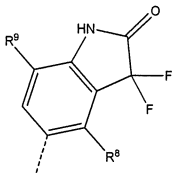
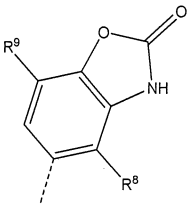
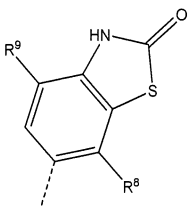
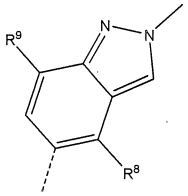
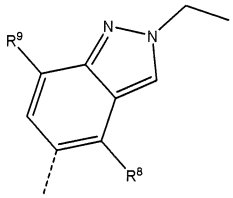
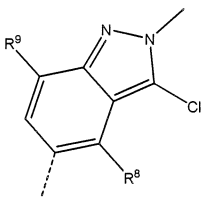


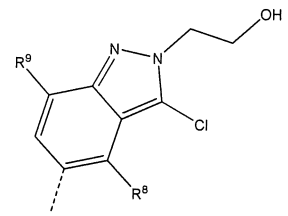
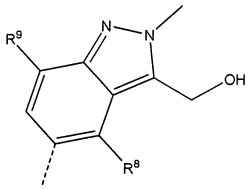
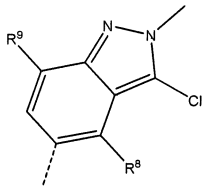
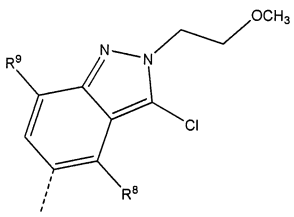
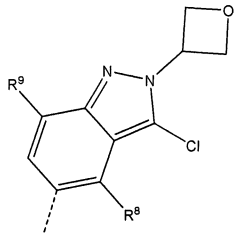
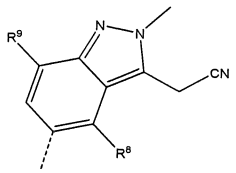
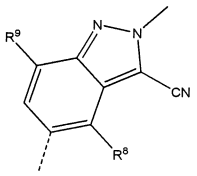
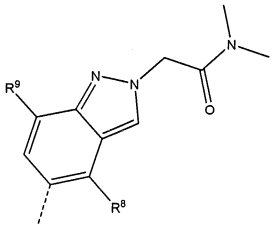
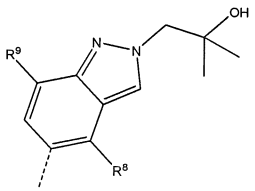
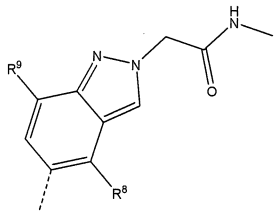
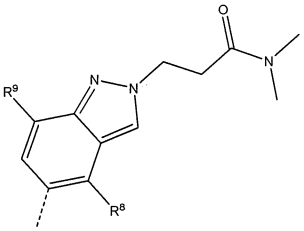
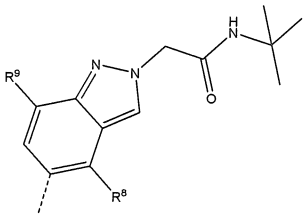
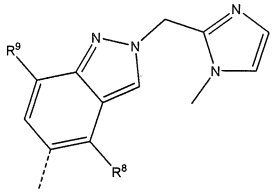
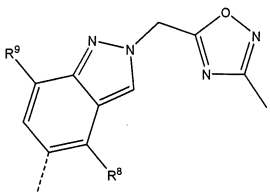
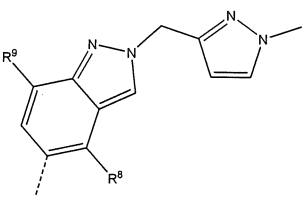
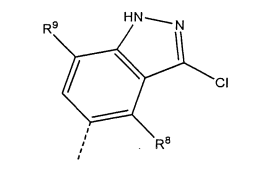
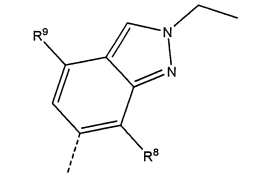
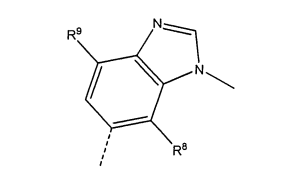









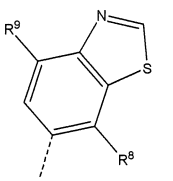
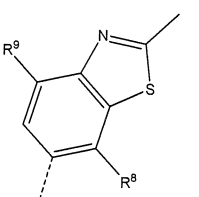
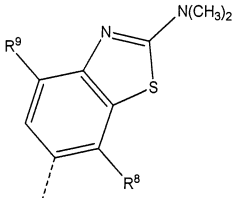
Theo một phương án, gốc

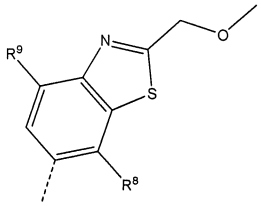
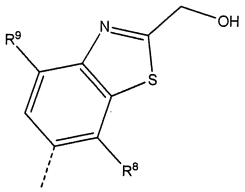
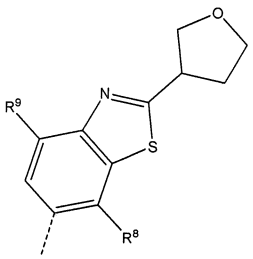
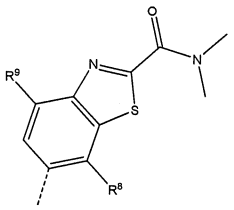
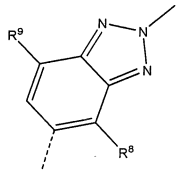
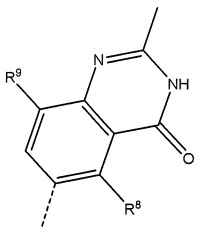
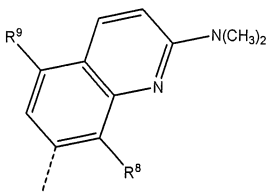
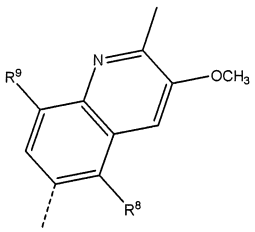
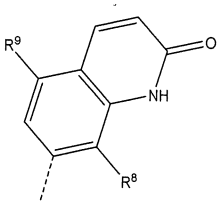
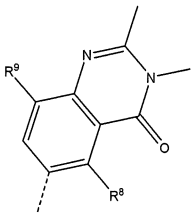
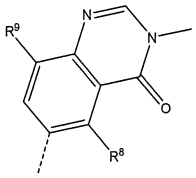


được chọn từ:

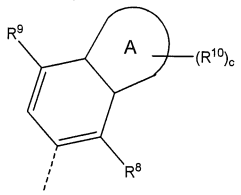








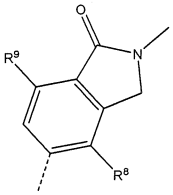
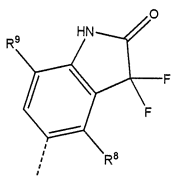
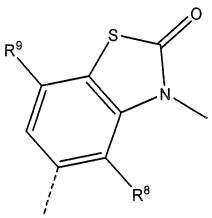




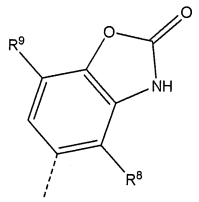
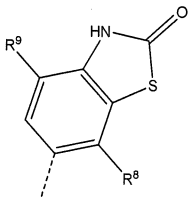
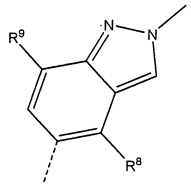
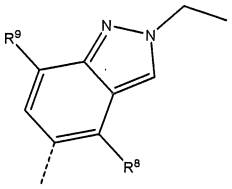
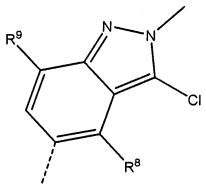
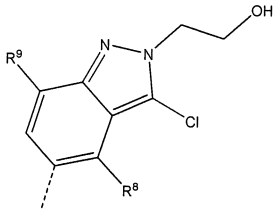
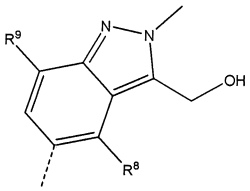
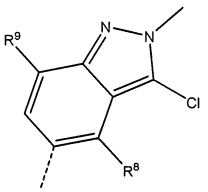
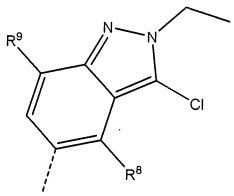
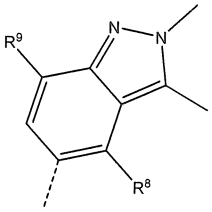
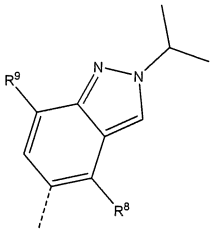
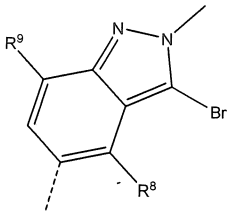
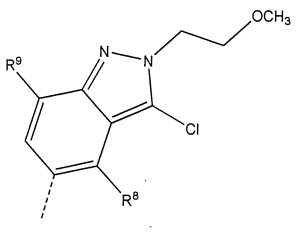
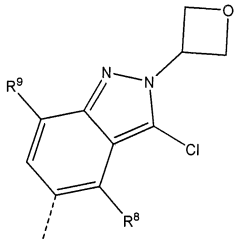
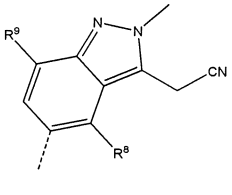
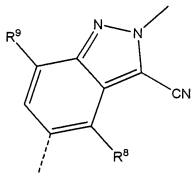
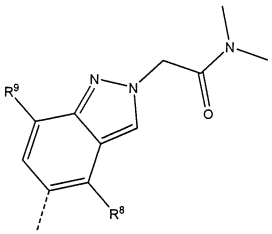
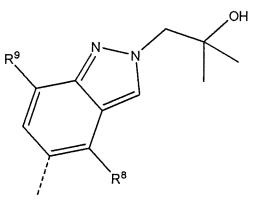












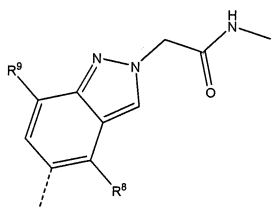
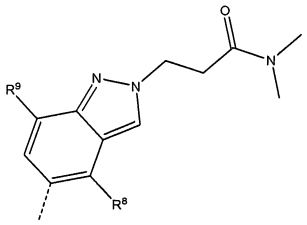
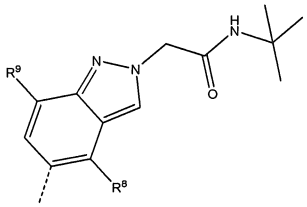
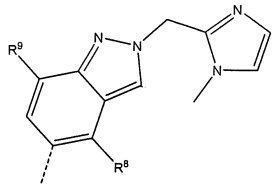
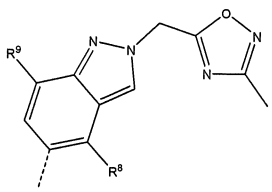
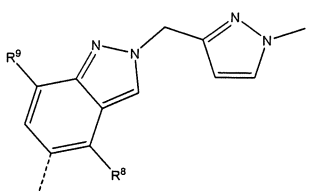
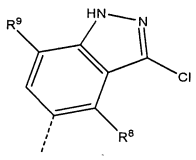
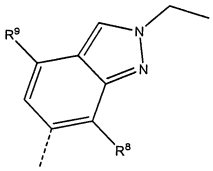
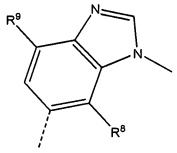
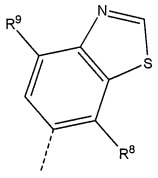
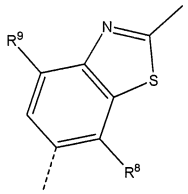
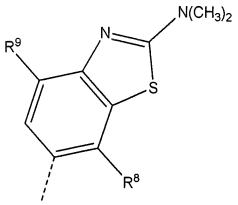
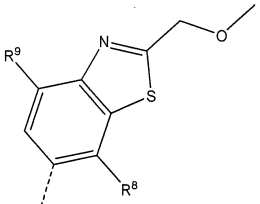
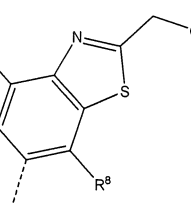
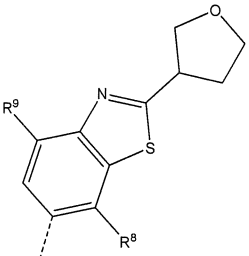
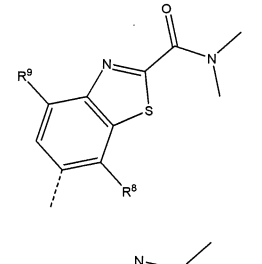
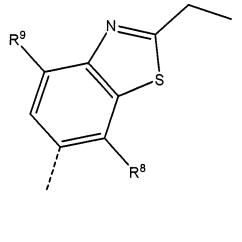
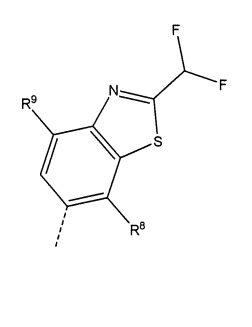
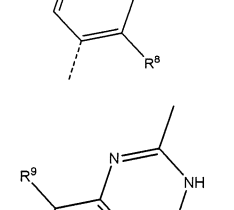
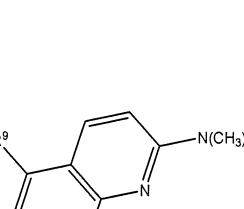
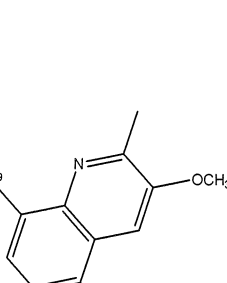
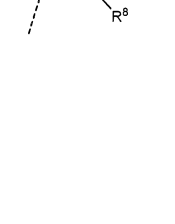
Theo một phương án, gốc

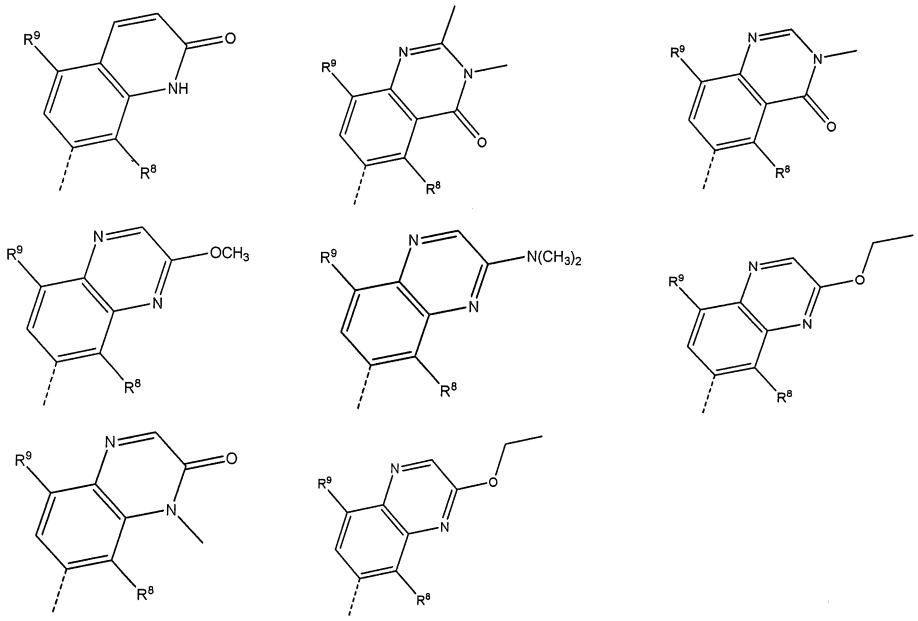


được chọn từ:



Các hợp chất cụ thể

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) mà là một trong số các ví dụ 1-48 hoặc là chất đồng phân hỗ biến, *N*-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) mà là một trong số các ví dụ 1-46 hoặc là chất đồng phân hỗ biến, *N*-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) mà là một trong số các ví dụ 47-48 hoặc là chất đồng phân hỗ biến, *N*-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) mà là một trong số các ví dụ 1-74 hoặc là chất đồng phân hỗ biến, *N*-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) mà là một trong số các ví dụ 1-74 hoặc là chất đồng phân hỗ biến, *N*-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) mà là một trong số các ví dụ 47-74 hoặc là chất đồng phân hỗ biến, *N*-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) mà là một trong số các ví dụ 1-150 hoặc là chất đồng phân hỗ biến, *N*-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) mà là một trong số các ví dụ 74-150 hoặc là chất đồng phân hỗ biến, *N*-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) được chọn từ các hợp chất sau đây, hoặc chất đồng phân hỗ biến, *N*-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng:

endo-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

endo-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin; và

6-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-5-clo-2-metyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) mà được chọn từ các hợp chất sau đây, hoặc chất đồng phân hỗ biến, *N*-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng:

endo-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

endo-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

6-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-5-clo-2-metyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on; và

(1R,2S,3S,5S)-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5H-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) được chọn từ các hợp chất sau đây, hoặc chất đồng phân hỗ biến, *N*-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng:

endo-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

endo-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

6-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-5-clo-2-metyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on;

(1R,2S,3S,5S)-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5H-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(5-clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

(6-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-3-yl}-7-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)metanol;

{6-[(1R,2S,3S,5S)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-[3-(azetidin-1-yl)-5-cloquinoxalin-6-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-[7-clo-2-(metoxymetyl)-1,3-benzothiazol-6-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol; và

(1S,2S,3S,5R)-8-[3-(7-clo-2-metyl-1,3-benzothiazol-6-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) mà là hợp chất sau, hoặc chất đồng phân hỗ biến, *N*-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng:

endo-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) mà là hợp chất sau, hoặc chất đồng phân hỗ biến, *N*-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng:

endo-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) mà là hợp chất sau, hoặc chất đồng phân hỗ biến, *N*-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng:

6-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-5-clo-2-metyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) mà là hợp chất sau, hoặc chất đồng phân hỗ biến, *N*-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng:

(1R,2S,3S,5S)-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) mà là hợp chất sau, hoặc chất đồng phân hỗ biến, *N*-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng:

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) mà là hợp chất sau, hoặc chất đồng phân hỗ biến, *N*-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng:

{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) mà là hợp chất sau, hoặc chất đồng phân hỗ biến, *N*-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng:

(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(5-clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) mà là hợp chất sau, hoặc chất đồng phân hỗ biến, *N*-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng:

(6-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-3-yl}-7-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)metanol.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) mà là hợp chất sau, hoặc chất đồng phân hỗ biến, *N*-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng:

{6-[(1R,2S,3S,5S)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-[3-(azetidin-1-yl)-5-cloquinoxalin-6-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) mà là hợp chất sau, hoặc chất đồng phân hỗ biến, *N*-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng:

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-[7-clo-2-(metoxymetyl)-1,3-benzothiazol-6-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) mà là hợp chất sau, hoặc chất đồng phân hỗ biến, *N*-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng:

(1S,2S,3S,5R)-8-[3-(7-clo-2-metyl-1,3-benzothiazol-6-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin.

Để tránh nghi ngờ, cần hiểu rằng mỗi phương án chung và phương án cụ thể và ví dụ về một nhóm thế có thể được kết hợp với mỗi phương án chung và riêng và ví dụ về một hoặc nhiều, cụ thể là tất cả, các nhóm thế khác như được nêu ở đây và tất cả các phương án như vậy được bao gồm bởi sáng chế.

Muối, solvat, chất đồng phân hỗ biến, chất đồng phân, N-oxit, este, tiền dược chất và chất đồng vị

Viện dẫn đến hợp chất có công thức (I), các nhóm phụ của chúng (ví dụ, công thức (I), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (X), (XI), (XII), (XIIa), (XIIb), (XIIc), (XIId), (XIIe), (XIII), (XIIIa), (XIIIb), (XIIIc), (XIV), (XIVa), (XIVb), (XV), (XV*), (XVI), (XVI*), (XVII), (XVII*),(XVII'), (XVII'*),(XVIII), (XVIII'), (XVIIIa), (XVIIIa'), (XVIII*), (XVIII'*), (XVIIIa*) và (XVIIIa'*)) và ví dụ bất kỳ cũng bao gồm các dạng ion, muối, solvat, chất đồng phân (bao gồm chất đồng phân hình học và chất đồng phân lập thể trừ khi được chỉ rõ theo cách khác), chất đồng phân hỗ biến, N-oxit, este, tiền dược chất, chất đồng vị và các dạng được bảo vệ của chúng, ví dụ, như được bàn luận dưới đây; cụ thể là, muối hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc chất đồng

phân hoặc N-oxit hoặc solvat của chúng; và cụ thể hơn là muối hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc N-oxit hoặc solvat của chúng. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), các nhóm phụ của chúng (ví dụ, công thức (I), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (X), (XI), (XII), (XIIa), (XIIb), (XIIc), (XIId), (XIIe), (XIII), (XIIIa), (XIIIb), (XIIIc), (XIV), (XIVa), (XIVb), (XV), (XV*), (XVI), (XVI*), (XVII), (XVII*), (XVII'), (XVII'*),(XVIII), (XVIII'), (XVIIIa), (XVIIIa'), (XVIII*), (XVIII'*), (XVIIIa*) và (XVIIIa'*)) và ví dụ bất kỳ cũng bao gồm muối hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat của chúng.

Muối

Nhiều hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở dạng muối, ví dụ muối cộng axit hoặc, trong các trường hợp nhất định muối của bazơ hữu cơ và vô cơ như các muối carboxylat, sulfonat và phosphat. Tất cả các muối này là thuộc phạm vi của sáng chế, và sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) bao gồm các dạng muối của các hợp chất.

Các muối theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa gốc axit hoặc bazơ bằng các phương pháp hóa học thông thường như các phương pháp được mô tả trong tài liệu *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002. Nói chung, các muối như vậy có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp chứa nước và dung môi; nói chung, môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril được sử dụng.

Muối cộng axit (muối đơn hoặc muối kép) có thể được tạo thành với nhiều loại axit, cả hữu cơ và vô cơ. Ví dụ về muối cộng axit bao gồm các muối đơn hoặc muối kép được tạo thành với axit được chọn từ các axit axetic, 2,2-dicloaxetic, adipic, alginic, ascorbic (ví dụ, L-ascorbic), L-aspartic, benzensulfonic, benzoic, 4-axetamidobenzoic, butanoic, (+) camphoric, camphor-sulfonic, (+)-(1*S*)-camphor-10-sulfonic, capric, caproic, caprylic, xinnamic, xitric, cyclamic, dodexylsulfuric, etan-1,2-disulfonic, etansulfonic, 2-hydroxyetansulfonic, formic, fumaric,

galactaric, gentisic, glucoheptonic, D-gluconic, glucuronic (ví dụ, D-glucuronic), glutamic (ví dụ, L-glutamic), α-oxoglutaric, glycolic, hippuric, các axit hydrohalic (ví dụ, bromhydric, clohydric, hydriodic), isethionic, lactic (ví dụ, (+)-L-lactic, (±)-DL-lactic), lactobionic, maleic, malic, (-)-L-malic, malonic, (±)-DL-mandelic, metansulfonic, naphtalen-2-sulfonic, naphtalen-1,5-disulfonic, 1-hydroxy-2-naphthoic, nicotinic, nitric, oleic, orotic, oxalic, palmitic, pamoic, phosphoric, propionic, pyruvic, L-pyroglutamic, salixylic, 4-amino-salixylic, sebacic, stearic, sucxinic, sulfuric, tannic, (+)-L-tartaric, thiocyanic, *p*-toluensulfonic, undexylenic và valeric, cũng như là các axit amin được axyl hóa và nhựa trao đổi cation.

Một nhóm muối cụ thể bao gồm các muối được tạo thành từ các axit axetic, clohydric, hydriodic, phosphoric, nitric, sulfuric, xitric, lactic, sucxinic, maleic, malic, isethionic, fumaric, benzensulfonic, toluensulfonic, metansulfonic (mesylate), etansulfonic, naphtalensulfonic, valeric, axetic, propanoic, butanoic, malonic, glucuronic và lactobionic. Một muối cụ thể là muối hydroclorua.

Theo một phương án hợp chất này là muối natri hoặc mesylat.

Nếu hợp chất này là anion, hoặc có nhóm chức mà có thể là anion (ví dụ, -COOH có thể là $-COO^-$), thì muối này có thể được tạo thành với bazơ hữu cơ hoặc vô cơ, tạo ra cation thích hợp. Ví dụ về các cation vô cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ion kim loại kiềm như Li^+, Na^+ và K^+, cation kim loại kiềm thổ như Ca^{2+} và Mg^{2+}, và các cation khác như Al^{3+} hoặc Zn^+. Ví dụ về cation hữu cơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amoni ion (tức là, NH_4^+) và ion amoni được thế (ví dụ, NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+). Ví dụ về một số ion amoni được thế thích hợp là các ion được thu từ: metylamin, etylamin, dietylamin, propylamin, dixyclohexylamin, trietylamin, butylamin, etylendiamin, etanolamin, dietanolamin, piperazine, benzylamin, phenylbenzylamin, cholin, meglumin, và tromethamin, cũng như là axit amin, như lysin và arginin. Ví dụ về ion amoni bậc bốn thông thường là $N(CH_3)_4^+$.

Nếu các hợp chất có công thức (I) chứa chức amin, các hợp chất này có thể tạo thành muối amoni bậc bốn, ví dụ bằng phản ứng với chất alkyl hóa theo phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất amoni bậc bốn như vậy là thuộc phạm vi công thức (I).

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng muối đơn hoặc muối kép tùy thuộc vào pKa của axit mà muối đó được tạo thành.

Các dạng muối của hợp chất theo sáng chế thường là các muối dược dụng, và ví dụ về các muối dược dụng được bàn luận trong tài liệu Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.,* Vol. 66, pp. 1-19. Tuy nhiên, các muối mà không phải là muối dược dụng cũng có thể được điều chế dưới dạng các chất trung gian mà sau đó có thể được chuyển hóa thành muối dược dụng. Các dạng muối không dược dụng như vậy, mà có thể hữu dụng, ví dụ, để tinh chế hoặc phân tách hợp chất theo sáng chế, cũng thuộc phạm vi sáng chế.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm dung dịch (ví dụ, dung dịch nước) chứa hợp chất có công thức (I) và các nhóm phụ và ví dụ về các hợp chất này như được mô tả ở đây ở dạng muối có nồng độ lớn hơn 10 mg/ml, thông thường lớn hơn 15 mg/ml và thông thường lớn hơn 20 mg/ml.

N-Oxit

Hợp chất có công thức (I) chứa chức amin cũng có thể tạo thành N-oxit. Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) mà chứa chức amin cũng bao gồm N-oxit.

Nếu hợp chất chứa một vài chức amin thì một hoặc nhiều hơn một nguyên tử nitơ có thể được oxy hóa để tạo thành N-oxit. Các ví dụ cụ thể về N-oxit là N-oxit của amin bậc ba hoặc nguyên tử nitơ của nhóm heteroxyclylic chứa nitơ.

N-Oxit có thể được tạo thành bằng cách xử lý amin tương ứng bằng chất oxy hóa như hydro peroxit hoặc peraxit (ví dụ, axit peroxycarboxylic), xem tài liệu ví dụ *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages. Cụ thể hơn, N-oxit có thể được tạo thành bằng quy trình nêu trong tài liệu L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) trong đó hợp chất amin được phản ứng với axit *m*-cloperoxybenzoic (MCPBA), ví dụ, trong dung môi trơ như diclometan.

Theo một phương án của sáng chế, hợp chất này là N-oxit, ví dụ, từ nguyên tử nitơ trên nhóm R^6 hoặc R^7, ví dụ pyridin N-oxit.

Chất đồng phân hình học và chất đồng phân hỗ biến

Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại trong một số dạng chất đồng phân hình học và chất đồng phân hỗ biến khác nhau và các viện dẫn đến hợp chất có công

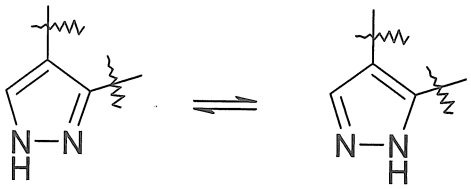
thức (I) bao gồm tất cả các dạng như vậy. Để tránh nghi ngờ, nếu hợp chất có thể tồn tại ở một trong số các dạng chất đồng phân hình học hoặc chất đồng phân hỗ biến và chỉ một dạng được mô tả hoặc được thể hiện cụ thể, tuy nhiên tất cả các dạng còn lại được bao gồm bởi công thức (I).

Ví dụ, các vòng heteroaryl nhất định có thể tồn tại ở hai dạng chất đồng phân hỗ biến như A và B được thể hiện dưới đây. Để đơn giản, công thức có thể thể hiện một dạng song công thức này được dự tính là bao gồm cả hai dạng chất đồng phân hỗ biến.



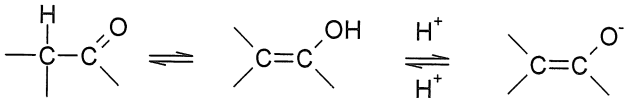
A B

hoặc



A B

Các ví dụ khác về các dạng chất đồng phân hỗ biến bao gồm, ví dụ, các dạng keto-, enol-, và enolat, như trong, ví dụ, các cặp chất đồng phân hỗ biến sau: keto/enol (được minh họa dưới đây), imin/enamin, amit/rượu imino, amidin/enediamin, nitroso/oxim, thioketon/enethiol, và nitro/aci-nitro.

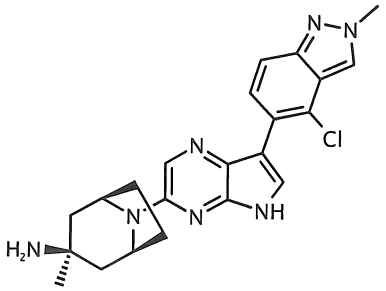


keto enol enolat

Chất đồng phân lập thể

Trừ khi được đề cập hoặc chỉ ra theo cách khác, tên gọi hóa học của các hợp chất có nghĩa là hỗn hợp của tất cả các dạng chất đồng phân lập thể có thể có.

Các tâm lập thể được minh họa dưới dạng kiểu thông thường, sử dụng các đường hình nêm 'nét đứt' hoặc 'nét liền', ví dụ,



Nếu hợp chất được mô tả dưới dạng hỗn hợp chứa hai chất đồng phân không đối quang/epime, cấu hình của tâm lập thể không được chỉ rõ và được thể hiện bằng các đường nét thẳng.

Nếu hợp chất có công thức (I) chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng, và có thể tồn tại ở dạng hai hoặc nhiều chất đồng phân dị cấu quang học, các viện dẫn đến hợp chất có công thức (I) bao gồm tất cả các dạng chất đồng phân dị cấu quang học của chúng (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh, epime và chất đồng phân không đối quang), dưới dạng chất đồng phân dị cấu quang học riêng rẽ, hoặc hỗn hợp (ví dụ, hỗn hợp raxemic hoặc hỗn hợp tỷ lệ) hoặc hai hoặc nhiều chất đồng phân dị cấu quang học, trừ khi được quy định theo cách khác.

Chất đồng phân dị cấu quang học có thể được đặc trưng và được xác định bởi độ quay quang (tức là dưới dạng các chất đồng phân + và –, hoặc các chất đồng phân *d* và *l*) hoặc chúng có thể được đặc trưng về hóa học lập thể tuyệt đối của chúng sử dụng danh pháp "R và S" được phát triển bởi Cahn, Ingold và Prelog, xem tài liệu *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114, và cũng xem tài liệu Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

Chất đồng phân dị cấu quang học có thể được phân tách bằng một số kỹ thuật bao gồm sắc ký không đối xứng (sắc ký trên nền không đối xứng) và các kỹ thuật như vậy là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo cách khác đối với sắc ký không đối xứng, chất đồng phân dị cấu quang học có thể được phân tách bằng cách tạo thành muối đồng phân không đối quang với các axit không đối xứng như axit (+)-tartaric, axit (-)-pyroglutamic, axit (-)-di-

toluoyl-L-tartaric, axit (+)-mandelic, axit (-)-malic, và axit (-)-camphorsulfonic, phân tách chất đồng phân không đối quang bằng cách ưu tiên kết tinh, và sau đó phân ly các muối để thu được chất đồng phân đối ảnh riêng của bazơ tự do.

Ngoài ra, việc phân tách chất đồng phân đối ảnh có thể đạt được bằng cách liên kết cộng hóa trị chất bổ trợ không đối xứng tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh vào hợp chất và sau đó tiến hành phân tách chất đồng phân không đối quang bằng các phương pháp thông thường như sắc ký. Sau khi phân tách, tiến hành phân cắt liên kết cộng hóa trị nêu trên để tạo ra sản phẩm tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh thích hợp.

Nếu hợp chất có công thức (I) tồn tại dưới dạng hai hoặc nhiều dạng đồng phân dị cấu quang học, một chất đồng phân đối ảnh trong cặp chất đồng phân đối ảnh có thể có các ưu điểm so với chất đồng phân đối ảnh còn lại, ví dụ, về hoạt tính sinh học. Do đó, trong các trường hợp nhất định, mong muốn sử dụng chỉ một cặp chất đồng phân đối ảnh, hoặc chỉ một trong số nhiều chất đồng phân không đối quang làm chất điều trị.

Do đó, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) có một hoặc nhiều tâm không đối xứng, trong đó ít nhất 55% (ví dụ, ít nhất 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% hoặc 95%) hợp chất có công thức (I) có mặt dưới dạng chất đồng phân dị cấu quang học đơn (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang). Theo một phương án chung, 99% hoặc hơn (ví dụ, gần như toàn bộ) của tổng lượng hợp chất có công thức (I) có thể có mặt dưới dạng chất đồng phân dị cấu quang học đơn (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang).

Các hợp chất bao gồm các liên kết đôi có thể có hóa học lập thể E (trước) hoặc Z (cùng nhau) ở liên kết đôi này. Các nhóm thế trên các gốc no (một phần) hoặc vòng hóa trị hai có thể có cấu hình *cis*- hoặc *trans*. Thuật ngữ cis và trans nếu được sử dụng ở đây sẽ tuân theo danh pháp hóa học (J. Org. Chem. 1970, 35 (9), 2849-2867), và đề cập đến vị trí của các nhóm thế trên gốc vòng.

Đặc biệt được quan tâm là các hợp chất có công thức (I) mà tinh khiết về mặt hóa học lập thể. Nếu hợp chất có công thức (I) ví dụ được chỉ rõ là R, thì có nghĩa là hợp chất này hầu như không chứa chất đồng phân S. Nếu hợp chất có công thức (I)

ví dụ được chỉ rõ là E, thì có nghĩa là hợp chất này hầu như không chứa chất đồng phân Z. Các thuật ngữ cis, trans, R, S, E và Z là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các biến thể đồng vị

Sáng chế đề cập đến tất cả các hợp chất được đánh dấu đồng vị dược dụng theo sáng chế, tức là hợp chất có công thức (I), trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng các nguyên tử có cùng số nguyên tử, song khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường được tìm thấy trong tự nhiên.

Ví dụ về các đồng vị thích hợp để đưa vào hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, như ^{2}H (D) và ^{3}H (T), cacbon, như ^{11}C, ^{13}C và ^{14}C, clo, như ^{36}Cl, flo, như ^{18}F, iot, như ^{123}I, ^{125}I và ^{131}I, nitơ, như ^{13}N và ^{15}N, oxy, như ^{15}O, ^{17}O và ^{18}O, photpho, như ^{32}P, và lưu huỳnh, như ^{35}S.

Các hợp chất có công thức (I) được đánh dấu đồng vị nhất định, ví dụ, các hợp chất kết hợp đồng vị phóng xạ, thường hữu dụng trong các nghiên cứu phân phối dược chất và/hoặc chất vào mô. Hợp chất có công thức (I) cũng có thể có các đặc tính chẩn đoán có giá trị bởi vì chúng có thể được sử dụng để phát hiện hoặc xác định sự tạo thành phức hợp giữa hợp chất được đánh dấu và các phân tử khác, các peptit, các protein, các enzym hoặc thụ thể. Các phương pháp phát hiện hoặc xác định có thể sử dụng các hợp chất được đánh dấu chất đánh dấu như đồng vị phóng xạ, enzym, chất huỳnh quang, chất phát quang (ví dụ, luminol, các dẫn xuất luminol, luxiferin, aequorin và luxiferaza), v.v.. Các đồng vị phóng xạ triti, *tức là* ^{3}H (T), và carbon-14, *tức là* ^{14}C, là đặc biệt hữu dụng cho mục đích này nhờ dễ kết hợp và dễ phát hiện.

Việc thay thế bằng các đồng vị nặng hơn như đoteri, *tức là* ^{2}H (D), có thể có các ưu điểm điều trị nhất định nhờ độ ổn định chuyển hóa tốt hơn, ví dụ, thời gian bán thải *in vivo* tăng hoặc các yêu cầu về liều dùng giảm, và do đó có thể được sử dụng trong một số trường hợp.

Cụ thể là, bất kỳ viện dẫn nào đến hydro trong ứng dụng này nên được hiểu là bao gồm ^{1}H và ^{2}H, cho dù hydro được xác định rõ ràng, hoặc hydro có mặt hoàn

toàn chỉ nhằm thỏa mãn hóa trị của nguyên tử liên quan (cụ thể là hóa trị của cacbon).

Việc thay thế bằng đồng vị phát positron như ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O và ^{13}N, có thể hữu dụng trong các nghiên cứu chụp cắt lớp bằng đồng vị phát positron (Positron Emission Topography-PET) về sự chiếm đích thử nghiệm.

Các hợp chất có công thức (I) được đánh dấu đồng vị thường có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc bằng các quy trình tương tự với các quy trình được mô tả trong các ví dụ và quy trình điều chế đi kèm sử dụng chất đánh dấu đồng vị thích hợp thay vì chất không được đánh dấu được sử dụng trước đây.

Các este

Các este như este của axit carboxylic, este axyloxy và este phosphat của hợp chất có công thức (I) có nhóm axit carboxylic hoặc nhóm hydroxyl cũng được bao gồm bởi công thức (I). Ví dụ về các este là các hợp chất chứa nhóm -C(=O)OR, trong đó R là nhóm thế este, ví dụ, nhóm C_{1-7} alkyl, nhóm C_{3-12} heteroxyclyl, hoặc nhóm C_{5-12} aryl, thường là nhóm C_{1-6} alkyl. Các ví dụ cụ thể về các nhóm este bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, và -C(=O)OPh. Ví dụ về các nhóm axyloxy (este đảo) được thể hiện bởi công thức -OC(=O)R, trong đó R là nhóm thế axyloxy, ví dụ, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{3-12} heteroxyclyl, hoặc nhóm C_{5-12} aryl, thường là nhóm C_{1-6} alkyl. Các ví dụ cụ thể về các nhóm axyloxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, $-OC(=O)CH_3$ (axetoxy), $-OC(=O)CH_2CH_3$, $-OC(=O)C(CH_3)_3$, -OC(=O)Ph, và $-OC(=O)CH_2Ph$. Ví dụ về các este phosphat là các este thu được từ axit.

Theo một phương án của sáng chế, công thức (I) bao gồm trong phạm vi của nó các este của hợp chất có công thức (I) có nhóm axit carboxylic hoặc nhóm hydroxyl. Theo một phương án khác của sáng chế, công thức (I) không bao gồm trong phạm vi của nó các este của hợp chất có công thức (I) có nhóm axit carboxylic hoặc nhóm hydroxyl.

Solvat và các dạng tinh thể

Cũng được bao gồm bởi công thức (I) là các dạng đa hình của hợp chất, và các solvat như hydrat, alcolat và dạng tương tự.

Hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành solvat, ví dụ với nước (tức là, hydrat) hoặc các dung môi hữu cơ thông thường. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "solvat" có nghĩa là sự liên kết vật lý các hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Sự liên kết vật lý này có liên quan đến việc làm thay đổi mức độ liên kết ion và cộng hóa trị, kể cả liên kết hydro. Trong những trường hợp nhất định, solvat sẽ có khả năng phân tách, ví dụ khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được kết hợp trong mạng lưới tinh thể của tinh thể rắn. Thuật ngữ "solvat" được dự định là bao gồm cả pha dung dịch và các solvat có thể phân tách. Các ví dụ không giới hạn về các solvat thích hợp bao gồm các hợp chất theo sáng chế được kết hợp với nước, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, etyl axetat, axit axetic hoặc etanolamin và hợp chất tương tự. Hợp chất theo sáng chế có thể gây ra các tác dụng sinh học khi chúng ở dạng dung dịch.

Các solvat là đã biết rõ trong lĩnh vực hóa dược. Chúng có thể quan trọng đối với các quy trình điều chế hợp chất (ví dụ, đối với việc tinh chế, bảo quản hợp chất (ví dụ, độ ổn định của hợp chất) và dễ xử lý hợp chất và thường tạo thành một phần của các công đoạn phân tách hoặc tinh chế của quy trình tổng hợp hóa học. Bằng biện pháp chuẩn và các kỹ thuật đã từng được sử dụng lâu dài, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể xác định liệu hydrat hoặc solvat khác có được tạo thành trong các điều kiện phân tách hoặc các điều kiện tinh chế được sử dụng để điều chế một hợp chất nhất định hay không. Các ví dụ về các kỹ thuật như vậy bao gồm phân tích nhiệt trọng (thermogravimetric analysis-TGA), phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (differential scanning calorimetry-DSC), tinh thể học tia X (ví dụ, tinh thể học tia X trên tinh thể đơn hoặc nhiễu xạ bột tia X) và NMR trạng thái rắn (SS-NMR, cũng được biết đến là cộng hưởng từ hạt nhân quay góc ma thuật hoặc MAS-NMR). Các kỹ thuật như vậy giống như là một phần của bộ công cụ phân tích chuẩn của nhà hóa học như NMR, IR, HPLC và MS.

Theo cách khác, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể chủ ý tạo thành solvat nhờ các điều kiện kết tinh mà bao gồm một lượng dung

môi cần để tạo thành solvat cụ thể. Sau đây các phương pháp chuẩn được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để xác định liệu các solvat có được tạo thành không.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều dạng tinh thể đa hình hoặc vô định hình và vì thế được dự định là thuộc phạm vi của sáng chế.

Các phức hợp

Công thức (I) cũng bao gồm trong các phức hợp (ví dụ, các phức hợp thành phần lồng nhau hoặc clathrat với các hợp chất như xyclodextrin, hoặc các phức hợp với kim loại) của các hợp chất trong phạm vi của nó. Các phức hợp thành phần lồng nhau, clathrat và các phức hợp kim loại có thể được tạo thành bằng các phương pháp đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Tiền dược chất

Cũng được bao gồm bởi công thức (I) là các tiền dược chất bất kỳ của các hợp chất có công thức (I). Thuật ngữ "tiền dược chất" có nghĩa là hợp chất bất kỳ chẳng hạn mà được chuyển hóa *in vivo* thành hợp chất có hoạt tính sinh học có công thức (I).

Ví dụ, một số tiền dược chất là các este của hợp chất có hoạt tính (ví dụ, este không bền dễ chuyển hóa dược dụng). Trong quá trình chuyển hóa, nhóm este (-C(=O)OR) được phân cắt để thu được dược chất. Các este như vậy có thể được tạo thành bằng cách este hóa, ví dụ, nhóm bất kỳ trong số các nhóm axit carboxylic (-C(=O)OH) trong hợp chất gốc, và, nếu cần bảo vệ trước nhóm phản ứng khác bất kỳ có mặt trong hợp chất gốc, sau đó khử bảo vệ nếu cần.

Ví dụ về các este không bền dễ bị chuyển hóa như vậy bao gồm các este có công thức -C(=O)OR trong đó R là:

C_{1-7}alkyl (ví dụ, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu);

C_{1-7}aminoalkyl (ví dụ, aminoetyl; 2-(N,N-dietylamino)etyl; 2-(4-morpholino)etyl); và axyloxy-C_{1-7}alkyl (ví dụ, axyloxymetyl; axyloxyetyl; pivaloyloxymetyl; axetoxymetyl; 1-axetoxyetyl; 1-(1-metoxy-1-metyl)etyl-carbonxyloxyetyl; 1-(benzoyloxy)etyl; isopropoxy-carbonyloxymetyl; 1-isopropoxy-carbonyloxyetyl; xyclohexyl-carbonyloxymetyl; 1-xyclohexyl-carbonyloxyetyl; xyclohexyloxy-carbonyloxymetyl; 1-xyclohexyloxy-carbonyloxyetyl; (4-oxanyloxy) carbonyloxymetyl; 1-(4-

oxanyloxy)carbonyloxyetyl; (4-oxanyl)carbonyloxymetyl; và 1-(4-tetrahydropyranyl)carbonyloxyetyl).

Ngoài ra, một vài tiền dược chất được hoạt hóa bởi enzym để thu được hợp chất có hoạt tính, hoặc hợp chất mà sau khi trải qua phản ứng hóa học tiếp theo thu được hợp chất có hoạt tính (ví dụ, như trong liệu pháp tiền dược chất enzym nhằm vào kháng nguyên (antigen-directed enzyme pro-drug therapy-ADEPT), liệu pháp tiền dược chất enzym nhằm vào gen (gene-directed enzyme pro-drug therapy-GDEPT), và liệu pháp tiền dược chất enzym nhằm vào phối tử (ligand-directed enzyme pro-drug therapy-LIDEPT), v.v.). Ví dụ, tiền dược chất có thể là một dẫn xuất đường hoặc thể tiếp hợp glycozit khác, hoặc có thể là dẫn xuất este của axit amin. Theo một phương án, công thức (I) không bao gồm tiền dược chất của các hợp chất có công thức (I) trong phạm vi của nó.

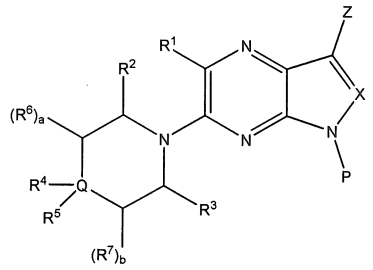
Phương pháp dùng trong quy trình điều chế hợp chất có công thức (I)

Trong phần này, như trong tất cả các phần khác của sáng chế trừ khi được quy định theo cách khác, việc viện dẫn đến công thức (I) cũng bao gồm tất cả các công thức phụ khác (ví dụ, công thức (I), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IIIb), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (X), (XI), (XII), (XIIa), (XIIb), (XIIc), (XIId), (XIIe), (XIII), (XIIIa), (XIIIb), (XIIIc), (XIV), (XIVa), (XIVb), (XV), (XV*), (XVI), (XVI*), (XVII), (XVII*), (XVII'), (XVII'*),(XVIII), (XVIII'), (XVIIIa), (XVIIIa'), (XVIII*), (XVIII'*), (XVIIIa*) và (XVIIIa'*)) và các ví dụ của các công thức này như được nêu ở đây, trừ khi được quy định theo cách khác.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), hoặc chất đồng phân hỗ biến, chất đồng phân lập thể, *N*-oxit, muối dược dụng, hoặc solvat của chúng, bao gồm bước:

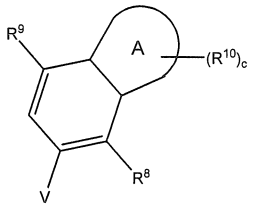
(a) cho hợp chất có công thức (A) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng:



(A)

trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, Q, X, a, b, là như được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức (I), và P là nhóm bảo vệ (như 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl; SEM) hoặc là hydro, và *Z* là gốc kim loại (như kẽm halogenua ví dụ, kẽm clorua) hoặc nhóm rời chuyển (như halogen ví dụ, iot hoặc brom)

liên kết với hợp chất có công thức (B) hoặc dạng được bảo vệ của chúng

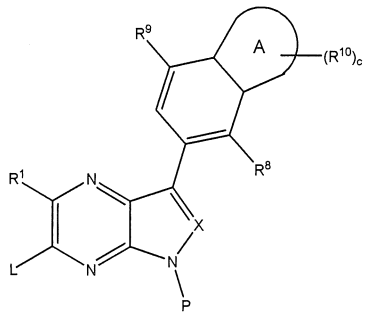


(B)

trong đó R^8, R^9, R^{10}, A, c, là như được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức (I) và V là gốc kim loại hoặc á kim (như axit boronic, pinacol boronat, magie halogenua hoặc kẽm halogenua ví dụ, axit boronic, pinacol boronat) hoặc nhóm rời chuyển như halogen,

sau đó tiến hành phản ứng khử bảo vệ thích hợp để loại bỏ nhóm bảo vệ;

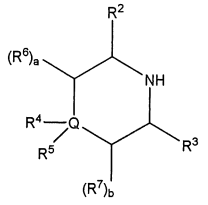
(b) cho hợp chất có công thức (C) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng:



(C)

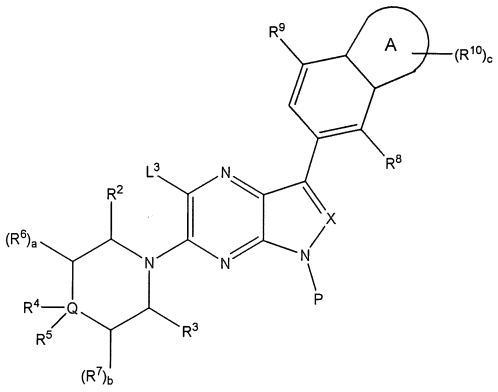
trong đó R^8, R^9, R^{10}, A, c, là như được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức (I), X là CH, P là nhóm bảo vệ (như 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl; SEM) hoặc là hydro, L là nhóm rời chuyển như clorua),

liên kết với hợp chất có công thức (D) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng, trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, Q, a, b, là như được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức (I).



(D)

(c) cho hợp chất có công thức (K) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng,



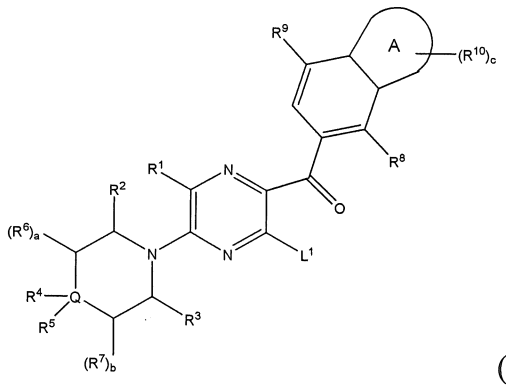
(K)

trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, Q, a, b và c là như được nêu ở đây đối với hợp chất có công thức (I), P là nhóm bảo vệ amin (như *2*-(trimetylsilyl)etoxymetyl; SEM), N,N-dimetylsulfamoyl hoặc hydro, L^3 là nhóm rời chuyển (như halogen ví dụ, brom):

(i) phản ứng với hợp chất hữu cơ kim loại có công thức CH_3M, trong đó M là kim loại (ví dụ CH_3-Zn-Hal, trong đó Hal là halogen ví dụ, clorua, bromua hoặc iodua) khi có mặt chất xúc tác kim loại (như (1,3-diisopropylimidazol-2-yliden)(3-clopyridyl)paladi(II) diclorua) để thu được hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là -CH_3; hoặc

(ii) phản ứng với alkyl boronat (như kali (2-trimetylsilyl)-etoxymetyl trifloborat) khi có mặt chất xúc tác quang oxy hóa khử (như $[Ir\{dFCF_3ppy\}_2(bpy)]PF_6$), chất xúc tác kim loại (như phức hợp niken(II) clorua etylen glycol dimetyl ete), phối tử (như 4,4′-di-*tert*-butyl-2,2′-dipyridyl), bazơ (như dikali phosphat), và nguồn ánh sáng (như LED xanh), để thu được hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là -CH_2OH;

(d) kết tinh hợp chất có công thức (R), hoặc các dẫn xuất được bảo vệ của chúng;



(R)

trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, Q, a, b, c, A, là như được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức (I) và L^1 là nhóm rời chuyển thích hợp, như halogen, sử dụng hydrazin hoặc dẫn xuất hydrazin được bảo vệ;

trong mỗi trường hợp tùy ý tiến hành bước khử bảo vệ sau đó; hoặc

(e) khử bảo vệ dẫn xuất được bảo vệ của hợp chất có công thức (I); hoặc

(f) chuyển hóa qua lại hợp chất có công thức (I) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng thành hợp chất có công thức (I) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng; hoặc

(g) tùy ý tạo thành muối dược dụng của hợp chất chất có công thức (I).

Các phương pháp điều chế (a), (b), (c) và (d)

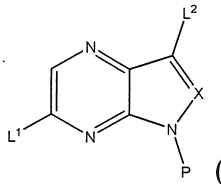
Hợp chất có công thức (B) là sẵn có trên thị trường, hoặc được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả trong phần ví dụ chẳng hạn, hợp chất có công thức (B) trong đó V là gốc boronat được sử dụng trực tiếp trong quy trình một bình như trong quy trình chung 3 hoặc được phân tách theo cách tương tự với các boronat được nêu trong bảng 2 và được sử dụng trực tiếp trong phản ứng như trong quy trình chung 2 (Bảng 2).

Bước (a) thường bao gồm, cho hợp chất có công thức (A) phản ứng với hợp chất có công thức (B) trong dung môi thích hợp, bazơ thích hợp và chất xúc tác thích hợp ở nhiệt độ thích hợp. Ví dụ về các bazơ thích hợp là kali cacbonat hoặc kali phosphat. Ví dụ về các chất xúc tác thích hợp là [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua. Ví dụ về các dung môi thích hợp là 1,2-dimetoxyetan hoặc tetrahydrofuran.

Nếu Z là gốc kim loại như kẽm halogenua, thì quy trình này thường bao gồm cho hợp chất có công thức (A) phản ứng với hợp chất có công thức (B), trong đó V là nhóm rời chuyển như halogen. Thông thường, hợp chất có công thức (A) trong đó Z là nhóm rời chuyển như halogen được hòa tan trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran được xử lý bằng chất phản ứng như dung dịch phức hợp isopropylmagie clorua lithi clorua, trong một khoảng thời gian thích hợp như 35 phút để kim loại hóa hoàn toàn. Các chất magie hữu cơ mới được tạo thành được xử lý bằng muối kim loại thích hợp như kẽm clorua để trao đổi kim loại và tùy ý khuấy trong một khoảng thời gian thích hợp như 10 phút sau đó làm ấm đến nhiệt độ thích hợp như nhiệt độ phòng trong một khoảng thời gian như 40 phút. Chất phản ứng heteroaryl kẽm thu được được sử dụng trực tiếp trong phản ứng liên kết chéo với hợp chất có công thức (B) sử dụng chất xúc tác thích hợp như metansulfonato(2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxy-1,1'-biphenyl)(2'-metylamino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II) (vòng chứa nguyên tử paladi SPhos G4) ở nhiệt độ thích hợp như nhiệt độ phòng trong một khoảng thời gian thích hợp như 18 giờ.

Hợp chất có công thức (D) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng thu được từ các nguyên liệu ban đầu sẵn có trên thị trường, được điều chế từ các quy trình nêu trong tài liệu hoặc bằng các phương pháp được chỉ ra trong các ví dụ nêu trong sáng chế hoặc các phương pháp tương tự.

Hợp chất có công thức (C) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng, cụ thể nếu R^1 là hydro và X là CH, có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (E):



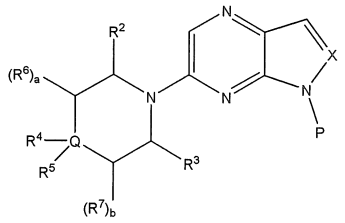
(E)

trong đó X như được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức (I) và P là nhóm bảo vệ amin thích hợp (như 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl; SEM) hoặc là hydro, và L^1 và L^2 độc lập là các nhóm rời chuyển (như halogenua ví dụ, clo, brom hoặc iot) phản ứng với hợp chất có công thức (B) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng, bằng phương pháp tương tự với bước (a).

Hợp chất có công thức (E) được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu sẵn có trên thị trường, được điều chế từ các quy trình tham khảo hoặc bằng các phương pháp được chỉ ra trong các ví dụ nêu trong sáng chế hoặc các phương pháp tương tự.

Hợp chất có công thức (A) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (E), trong đó R^1 là H, phản ứng với hợp chất có công thức (D) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng, sử dụng bazơ thích hợp như diisopropyletylamin, trong dung môi thích hợp như dimetylsulfoxit hoặc *N*-metyl-2-pyrrolidinon, ở nhiệt độ thích hợp như 150°C.

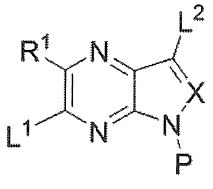
Các hợp chất có công thức (A) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (F) trong đó X là CH hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng


(F)

trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, Q, X, a, b, là như được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức (I) và P là nhóm bảo vệ amin thích hợp (như 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl; SEM) hoặc là hydro,

bằng cách đưa vào nhóm rời chuyển thích hợp Z như halogen, ví dụ sử dụng chất halogen hóa thích hợp (như *N*-iodosucxinimit) sau đó tiến hành bước bảo vệ tùy ý để đưa nhóm bảo vệ amin P vào (như *2*-(trimetylsilyl)etoxymetyl; SEM).

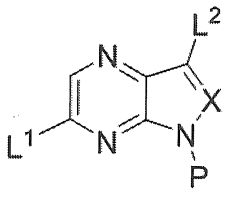
Hợp chất có công thức (A), hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng cụ thể nếu R^1 là metyl hoặc CH_2OH, có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (X') hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng:


(X')

trong đó R^1 là metyl hoặc CH_2OH, P là nhóm bảo vệ (như 2-tetrahydropyran; THP hoặc 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl; SEM) hoặc là hydro, và L^1 và L^2 độc

lập là nhóm rời chuyển (như halogenua ví dụ, clo, brom hoặc iot), phản ứng với hợp chất có công thức (D) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng.

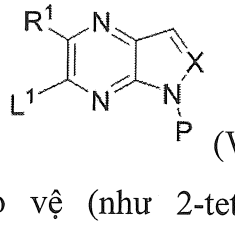
Hợp chất có công thức (X'), cụ thể nếu R^1 là CH_2OH hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng, có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (Y) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng:



(Y)

trong đó P là nhóm bảo vệ (như 2-tetrahydropyran; THP hoặc 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl; SEM) hoặc là hydro, và L^1 và L^2 độc lập là nhóm rời chuyển (như halogenua ví dụ, clo, brom hoặc iot), phản ứng với metanol khi có mặt chất xúc tác quang oxy hóa khử (như 2,4,5,6-tetra(9H-carbazol-9-yl)isophthalonitril), tác nhân peroxit như dung dịch tert-butyl peraxetat, axit (như TFA), và nguồn ánh sáng (như LED xanh da trời), trong dung môi như DMSO. Theo cách khác, phản ứng có thể được tiến hành với một lượng dư rượu, như metanol khi có mặt muối kim loại như bạc (II) nitrat, tác nhân peroxit như amoni persulfat, axit (như TFA), trong dung môi như DMSO hoặc nước và nguồn nhiệt (30-150°C).

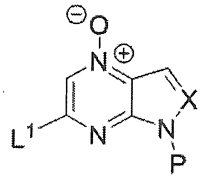
Theo cách khác, hợp chất có công thức (X'), hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng, có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (W') hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng:



(W')

trong đó P là nhóm bảo vệ (như 2-tetrahydropyran; THP hoặc 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl; SEM) hoặc là hydro, và L^1 là nhóm rời chuyển (như halogen ví dụ, iot hoặc brom), phản ứng với tác nhân halogen hóa thích hợp (như *N*-bromosucxinimit hoặc *N*-iodosucxinimit) để đưa nhóm rời chuyển như halogen (ví dụ, brom hoặc iot) vào.

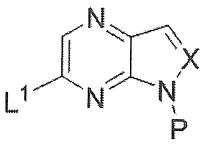
Hợp chất có công thức (W'), hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng cụ thể nếu R^1 là metyl, có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (Y') hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng:



(Y')

trong đó P là nhóm bảo vệ (như 2-tetrahydropyran; THP hoặc 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl; SEM) hoặc là hydro, và L^1 là nhóm rời chuyển (như halogen ví dụ, iot hoặc brom), phản ứng với gốc kim loại hữu cơ (như hợp chất magie hữu cơ ví dụ, metyl magie clorua).

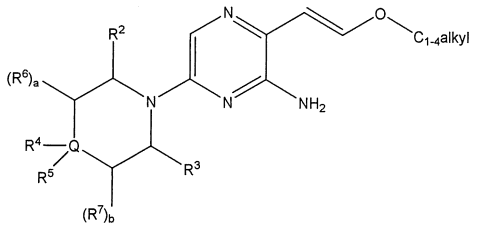
Hợp chất có công thức (Y'), hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng, có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (Z) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng:



(Z)

trong đó X là N, P là nhóm bảo vệ (như 2-tetrahydropyran; THP hoặc 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl; SEM) hoặc là hydro, và L^1 là nhóm rời chuyển (như halogen ví dụ, iot hoặc brom), phản ứng với tác nhân oxy hóa (như tác nhân peroxit ví dụ, axit trifloperaxetic).

Hợp chất có công thức (F), trong đó X = CH, hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng, có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất có công thức (G) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng

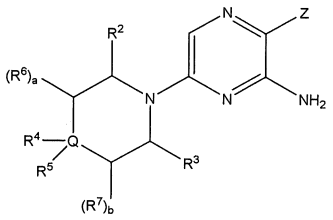


(G)

trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, Q, a, b, là như được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức (I), bằng bước đóng vòng nội phân tử giữa alkoxy vinyl ete và amin bằng cách sử dụng một axit thích hợp (như TFA). Trong các điều kiện như

vậy, một hoặc nhiều nhóm bảo vệ cũng có thể được loại bỏ, và do đó sau bước đóng vòng có thể tùy ý tiến hành bước tái bảo vệ, ví dụ với di-*tert*-butyl dicacbonat để thu được dẫn xuất *N*-Boc.

Hợp chất có công thức (G) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (H) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng,

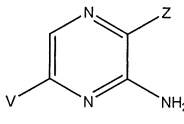


(H)

trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, Q, a và b là như được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức (I), trong đó Z là nhóm rời chuyển (như halogen)

phản ứng với dẫn xuất alkoxy vinyl như este pinacol của axit (*E*)-1-etoxyethen-2-boronic thông qua bước xúc tác bằng kim loại (ví dụ sử dụng paladi axetat và phối tử thích hợp như 2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-dimetoxybiphenyl tức là Sphos và bazơ như kali phosphat). Phản ứng này có thể diễn ra trong dung môi thích hợp hoặc hỗn hợp dung môi như axetonitril và nước và ở một nhiệt độ thích hợp như 70°C.

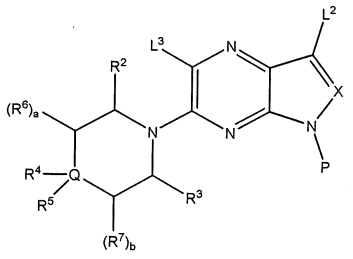
Hợp chất có công thức (H) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (J):



(J)

phản ứng với hợp chất có công thức (D) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng, trong đó, Z là nhóm rời chuyển (như halogen) và V là nhóm rời chuyển (như halogen), với bazơ thích hợp (như *N*,*N*-diisopropyletylamin), trong dung môi thích hợp (như *N*-metyl-2-pyrrolidon) ở một nhiệt độ thích hợp (như 120°C).

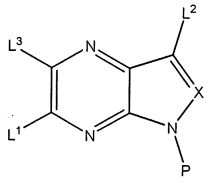
Hợp chất có công thức (K), hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng, có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (L) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng:



(L)

trong đó R^4, R^5, R^6, R^7, Q, X, a, b, là như được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức (I), P là nhóm bảo vệ amin (như 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl; SEM), N,N-dimetylsulfamoyl hoặc là hydro, L^2 là nhóm rời chuyển (như halogen ví dụ, iodua), L^3 là nhóm rời chuyển (như halogen ví dụ, bromua), phản ứng với hợp chất có công thức (B), sử dụng các quy trình như các quy trình được nêu đối với bước (a).

Hợp chất có công thức (L), hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng, có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (M):

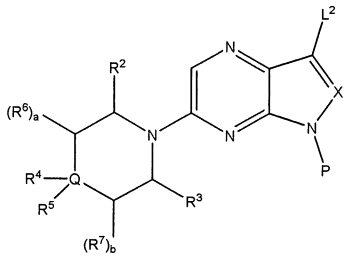


(M)

trong đó X như được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức (I), P là nhóm bảo vệ thích hợp như *2*-(trimetylsilyl)etoxymetyl (SEM) hoặc N,N-dimetylsulfamoyl, L^1 là nhóm rời chuyển như clorua, L^2 là nhóm rời chuyển như iodua và L^3 là nhóm rời chuyển như bromua, phản ứng với hợp chất có công thức (D) sử dụng các quy trình như các quy trình được mô tả cho bước (b).

Hợp chất có công thức (M) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng, có thể được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu sẵn có trên thị trường, được điều chế từ các quy trình tham khảo hoặc bằng các phương pháp được nêu trong các ví dụ được bộc lộ trong sáng chế hoặc các phương pháp tương tự.

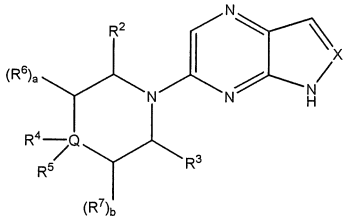
Theo cách khác, hợp chất có công thức (L) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (N) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng:



(N)

trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, Q, X, a, b, là như được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức (I), P là nhóm bảo vệ amin (như 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl; SEM) hoặc là hydro, phản ứng với tác nhân halogen hóa thích hợp (như *N*-bromosucxinimit hoặc *N*-iodosucxinimit) để đưa nhóm rời chuyển như halogen (ví dụ, brom hoặc iot) vào.

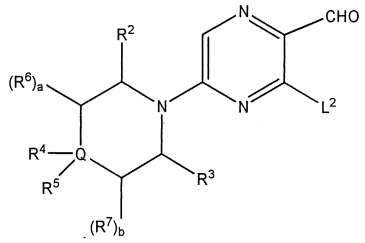
Hợp chất có công thức (N) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (O) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng:



(O)

trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, Q, X, a, b, là như được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức (I), phản ứng với tác nhân halogen hóa thích hợp như *N*-iodosucxinimit để đưa nhóm rời chuyển như halogen vào và các điều kiện thích hợp để đưa nhóm bảo vệ vào.

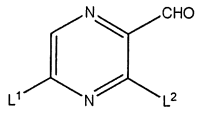
Hợp chất có công thức (O) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng, trong đó X là nitơ có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (P):



(P)

trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, Q, a, b, là như được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức (I), L^2 là nhóm rời chuyển như clorua, phản ứng với dẫn xuất hydrazin thích hợp như hydrazin hydrat.

Hợp chất có công thức (P) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (Q):

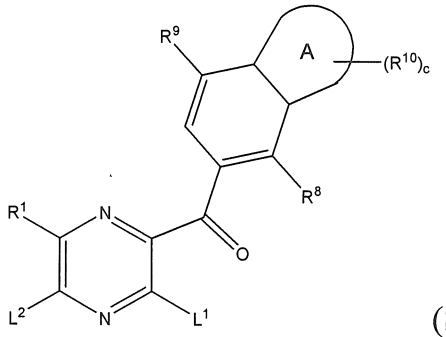


(Q)

phản ứng với hợp chất có công thức (D) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng, trong đó L^1 và L^2 là các nhóm rời chuyển như clorua.

Hợp chất có công thức (Q) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng, được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu sẵn có trên thị trường hoặc được điều chế từ các quy trình tham khảo hoặc bằng các phương pháp được chỉ ra trong các ví dụ được bộc lộ trong sáng chế hoặc các phương pháp tương tự.

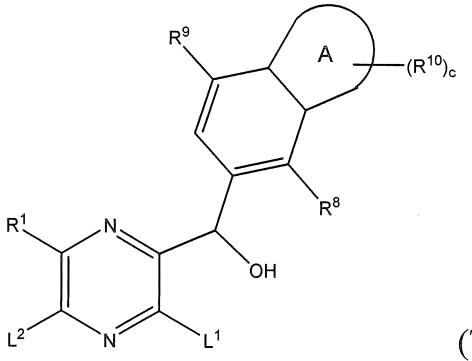
Hợp chất có công thức (R), hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng, có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (S) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng:



(S)

trong đó R^1, R^8, R^9, R^{10}, A, c, là như được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức (I) và cả L^1 và L^2 là nhóm rời chuyển thích hợp, như halogen, phản ứng với hợp chất có công thức (D).

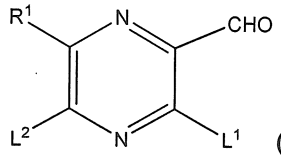
Hợp chất có công thức (S), hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng, có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (T) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng:



(T)

trong đó R^1, R^8, R^9, R^{10}, A, c, là như được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức (I) và cả L^1 và L^2 là nhóm rời chuyển thích hợp, như halogen, phản ứng với tác nhân oxy hóa thích hợp như mangan (IV) oxit.

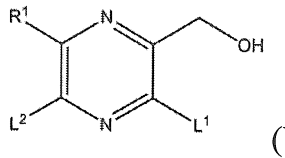
Hợp chất có công thức (T), hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng, có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (U) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng:



(U)

trong đó R^1 là như được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức (I) và cả L^1 và L^2 là nhóm rời chuyển thích hợp, như halogen, phản ứng với hợp chất có công thức (B), trong đó V là gốc kim loại hoặc á kim (như magie halogenua).

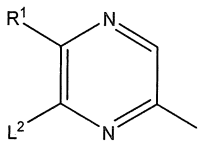
Hợp chất có công thức (U), hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng, có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (V') hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng:



(V')

trong đó R^1, là như được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức (I) và cả L^1 và L^2 là nhóm rời chuyển thích hợp, như halogen, phản ứng với tác nhân oxy hóa thích hợp như Dess-Martin periotan.

Hợp chất có công thức (V), hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng, có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (W) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng:



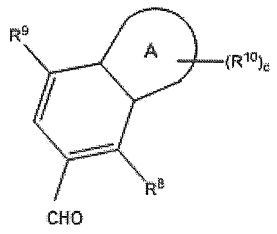
(W)

trong đó R^1, là như được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức (I) và cả L^1 và L^2 là nhóm rời chuyển thích hợp, như halogen, phản ứng với rượu, như metanol khi có mặt chất xúc tác quang oxy hóa khử (như 2,4,5,6-tetra(9H-carbazol-

9-yl)isophthalonitril), tác nhân peroxit như dung dịch *tert*-butyl peraxetat, axit (như TFA), và nguồn ánh sáng (như LED xanh da trời), trong dung môi như DMSO.

Hợp chất có công thức (W) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng, được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu sẵn có trên thị trường hoặc được điều chế từ các quy trình tham khảo hoặc bằng các phương pháp được chỉ ra trong các ví dụ được bộc lộ trong sáng chế hoặc các phương pháp tương tự.

Hợp chất có công thức (T), hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng, cũng có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (Z') hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng:



(Z')

trong đó R^8, R^9, R^{10}, A, c là như được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức (I) phản ứng với hợp chất có công thức (W). Quy trình này thường bao gồm cho hợp chất có công thức (W) phản ứng với tác nhân phản ứng như dung dịch phức hợp 2,2,6,6-tetrametylpiperidinylmagie clorua lithi clorua, trong một khoảng thời gian thích hợp như 2,5 giờ để kim loại hóa hoàn toàn. Chất magie hữu cơ mới được tạo thành được xử lý bằng hợp chất có công thức (Z') và để ấm ví dụ, đến nhiệt độ phòng và khuấy trong một khoảng thời gian thích hợp, như 18 giờ.

Hợp chất có công thức (Z') hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng, được điều chế bằng phương pháp được chỉ ra trong các ví dụ được bộc lộ trong sáng chế hoặc các phương pháp tương tự.

Khử bảo vệ dẫn xuất được bảo vệ của hợp chất có công thức (I)

Quy trình trong bước (e) thường bao gồm phản ứng khử bảo vệ thích hợp bất kỳ, các điều kiện của quy trình này sẽ tùy thuộc vào bản chất của nhóm bảo vệ. Nếu nhóm bảo vệ P là SEM, phản ứng khử bảo vệ như vậy sẽ thường bao gồm sử dụng axit thích hợp trong dung môi thích hợp, sau đó loại bỏ sản phẩm cộng hydroxymetyl được tạo thành trong phản ứng khử bảo vệ axit nhóm bảo vệ SEM bằng etylendiamin. Ví dụ, axit có thể thích hợp bao gồm axit trifloaxetic hoặc hydro clorua và dung môi có thể thích hợp bao gồm diclometan, DMF hoặc metanol. Tùy

ý hỗn hợp chứa các dung môi có thể được sử dụng, ví dụ nước và metanol. Bước thứ hai là cô trong chân không, sau đó hòa tan nguyên liệu thô trong dung môi thích hợp như metanol và xử lý bằng tác nhân phản ứng làm sạch thích hợp như etylendiamin trong dung môi thích hợp như metanol.

Nếu nhóm bảo vệ là nhóm *N*,*N*-dimetylsulfamoyl (SO_2NMe_2), một axit mạnh hơn như axit triflometansulfonic có thể được sử dụng ở nhiệt độ thích hợp.

Quy trình khử bảo vệ có thể được tiến hành theo các quy trình được mô tả ở đây dưới dạng các quy trình chung để điều chế hợp chất có công thức (I), Phương pháp 1-12.

Sự tạo thành muối dược dụng của hợp chất có công thức (I)

Sự tạo thành muối có thể được thực hiện bằng cách xử lý hợp chất có công thức (I) ở dạng bazơ tự do, được hòa tan trong dung môi thích hợp, bằng một lượng hóa học tỷ lượng hoặc một lượng dư axit hữu cơ hoặc vô cơ dược dụng, sau đó phân tách muối thu được bằng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, làm bay hơi dung môi hoặc kết tinh.

Tổng quát

Nếu cần, các phản ứng được mô tả trên đây trong các bước (a), (b) và (c) được tiến hành sau hoặc trước một hoặc nhiều phản ứng đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và được tiến hành theo một trình tự thích hợp để thu được các nhóm thế cần thiết nêu trên để thu được các hợp chất khác có công thức (I). Các ví dụ không giới hạn về các phản ứng như vậy mà các điều kiện của nó có thể được tìm thấy trong tài liệu tham khảo bao gồm:

bảo vệ các nhóm chức phản ứng,

khử bảo vệ các nhóm chức phản ứng,

halogen hóa,

khử halogen,

khử alkyl,

alkyl hóa và aryl hóa amin, anilin, rượu và phenol,

phản ứng Mitsunobu trên các nhóm hydroxyl,

phản ứng cộng đóng vòng trên các nhóm thích hợp,

khử nitro, este, xyano, aldehyt,

phản ứng liên kết có xúc tác kim loại chuyển tiếp,

axyl hóa,

sulfonyl hóa/đưa các nhóm sulfonyl vào,

xà phóng hóa/thủy phân các nhóm este,

amit hóa hoặc chuyển đổi este hóa của các nhóm este,

este hóa hoặc amit hóa các nhóm carboxylic,

trao đổi halogen,

thay thế ái nhân bằng amin, thiol hoặc rượu,

amin hóa khử,

sự tạo thành oxim trên các nhóm carbonyl và hydroxylamin,

S-oxy hóa,

N-oxy hóa, và

muối hóa.

Nhiều kỹ thuật nội chuyển hóa nhóm chức đã biết rõ được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này để chuyển hóa tiền chất thành hợp chất có công thức I và được mô tả trong tài liệu *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, 1992. Ví dụ, các kỹ thuật chức hóa nhờ xúc tác kim loại có thể có như sử dụng các tác nhân phản ứng thiếc hữu cơ (phản ứng Stille), tác nhân phản ứng Grignard và các phản ứng với các tác nhân ái nhân nitơ được mô tả trong tài liệu 'Paladi Reagents and Catalysts' [Jiro Tsuji, Wiley, ISBN 0-470-85032-9] và Handbook of OrganoPaladi Chemistry for Organic Synthesis [Volume 1, Edited by Ei-ichi Negishi, Wiley, ISBN 0-471-31506-0].

Nhóm bảo vệ

Trong nhiều phản ứng được mô tả trên đây, cần phải bảo vệ một hoặc nhiều nhóm để ngăn ngừa phản ứng không diễn ra ở vị trí không mong muốn trên phân tử. Ví dụ về nhóm bảo vệ, và phương pháp bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm chức, có thể được tìm thấy trong tài liệu *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green và P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley và Sons, 1999).

Nhóm hydroxy có thể được bảo vệ, ví dụ, dưới dạng ete (-OR) hoặc este (-OC(=O)R), ví dụ, dưới dạng: t-butyl ete; tetrahydropyranyl (THP) ete; benzyl,

benzhydryl (diphenylmetyl), hoặc trityl (triphenylmetyl) ete; trimetylsilyl hoặc t-butyldimetylsilyl ete; hoặc este axetyl (-OC(=O)CH_3).

Nhóm aldehyt hoặc keton có thể được bảo vệ, ví dụ, dưới dạng axetal (R-$CH(OR)_2$) hoặc ketal ($R_2C(OR)_2$), tương ứng, trong đó nhóm carbonyl (>C=O) được xử lý bằng, ví dụ, rượu bậc một. Nhóm aldehyt hoặc keton dễ dàng được tái sinh bằng cách thủy phân nhờ một lượng nước dư khi có mặt axit.

Nhóm amin có thể được bảo vệ, ví dụ, dưới dạng amit (-NRCO-R) hoặc carbamat (-NRCO-OR), ví dụ, dưới dạng: metyl amit (-NHCO-CH_3); benzyl carbamat (-NHCO-$OCH_2C_6H_5$, -NH-Cbz hoặc NH-Z); dưới dạng t-butyl carbamat (-NHCO-$OC(CH_3)_3$, -NH-Boc); 2-biphenyl-2-propyl carbamat (-NHCO-$OC(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$, -NH-Bpoc), dưới dạng 9-fluorenylmetyl carbamat (-NH-Fmoc), dưới dạng 6-nitroveratryl carbamat (-NH-Nvoc), dưới dạng 2-trimetylsilyletyl carbamat (-NH-Teoc), dưới dạng 2,2,2-tricloetyl carbamat (-NH-Troc), dưới dạng allyl carbamat (-NH-Alloc), hoặc dưới dạng 2(-phenylsulfonyl)etyl carbamat (-NH-Psec).

Ví dụ, trong hợp chất có công thức I chứa nhóm amino, nhóm amino có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ như nêu trên đây, một nhóm được ưu tiên là nhóm *tert*-butyloxycarbonyl (Boc) trong khi đó được tiến hành chức hóa thêm. Nếu không cần cải biến nhóm amino sau đó, thì nhóm bảo vệ có thể được đưa vào nhờ trình tự phản ứng để thu được dạng được bảo vệ N của hợp chất có công thức (I) mà sau đó có thể được khử bảo vệ bằng các phương pháp chuẩn (ví dụ, xử lý bằng axit nếu là nhóm Boc) để thu được hợp chất có công thức (I).

Nhóm bảo vệ amin khác, như amin vòng và nhóm N-H dị vòng, bao gồm các nhóm toluensulfonyl (tosyl) và metansulfonyl (mesyl), benzyl như nhóm *para*-metoxybenzyl (PMB) và nhóm tetrahydropyranyl (THP).

Nhóm axit carboxylic có thể được bảo vệ dưới dạng este ví dụ, như: este C_{1-7} alkyl (ví dụ, este metyl; este t-butyl); este C_{1-7} haloalkyl (ví dụ, este C_{1-7} trihaloalkyl); este triC_{1-7} alkylsilyl-C_{1-7}alkyl; hoặc este C_{5-20} aryl-C_{1-7} alkyl (ví dụ, este benzyl; este nitrobenzyl; este *para*-metoxybenzyl. Nhóm thiol có thể được bảo vệ, ví dụ, dưới dạng thioete (-SR), ví dụ, như: benzyl thioete; axetamidometyl ete (-S-$CH_2NHC(=O)CH_3$).

Phân tách và tinh chế hợp chất theo sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có thể được phân tách và tinh chế theo các kỹ thuật chuẩn đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và ví dụ về các phương pháp như vậy bao gồm các kỹ thuật sắc ký như sắc ký cột (ví dụ, sắc ký nhanh) và HPLC. Một kỹ thuật cụ thể hữu dụng trong việc tinh chế hợp chất là sắc ký lỏng điều chế sử dụng phép đo phổ khối làm phương tiện để phát hiện các hợp chất tinh chế thu được từ cột sắc ký.

LC-MS điều chế là phương pháp chuẩn và hữu hiệu dùng để tinh chế các phân tử hữu cơ nhỏ như các hợp chất được mô tả ở đây. Các phương pháp sắc ký lỏng (LC) và đo phổ khối (MS) có thể được thay đổi để phân tách tốt hơn các nguyên liệu thô và phát hiện các mẫu bằng MS tốt hơn. Việc tối ưu hóa phương pháp LC grandien điều chế sẽ bao gồm thay đổi cột, chất giải hấp dễ bay hơi và các chất cải biến, và các gradien. Các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực để tối ưu hóa các phương pháp LC-MS điều chế và sau đó sử dụng chúng để tinh chế các hợp chất. Các phương pháp như vậy được mô tả trong tài liệu Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64 và Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9. Ví dụ về hệ thống tinh chế các hợp chất thông qua LC-MS điều chế như vậy được mô tả dưới đây trong phần ví dụ của sáng chế (dưới tiêu đề "Mass Directed Purification LC-MS System").

Các phương pháp tái kết tinh hợp chất có công thức (I) và muối của chúng có thể được tiến hành bằng các phương pháp đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này – xem ví dụ (P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Chapter 8, Publisher Wiley-VCH). Các sản phẩm thu được từ phản ứng hữu cơ hiếm khi tinh khiết nếu được phân tách trực tiếp từ hỗn hợp phản ứng. Nếu hợp chất (hoặc muối của chúng) là chất rắn, nó có thể được tinh chế và/hoặc kết tinh bằng cách tái kết tinh từ dung môi thích hợp. Dung môi tái

kết tinh tốt cần hòa tan một lượng vừa đủ chất cần tinh chế ở nhiệt độ cao nhưng chỉ một lượng nhỏ chất ở nhiệt độ thấp. Dung môi này sẽ hòa tan các tạp chất dễ dàng hơn ở nhiệt độ thấp hoặc không hòa tan chút nào. Cuối cùng, dung môi cần phải dễ dàng được loại khỏi sản phẩm đã tinh chế. Điều này có nghĩa là dung môi có điểm sôi tương đối thấp và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết các dung môi tái kết tinh chất cụ thể, hoặc nếu thông tin đó không có, thì cần kiểm tra một vài dung môi. Để đạt được hiệu suất của nguyên liệu đã tinh chế tốt, cần sử dụng một lượng tối thiểu dung môi nóng để hòa tan tất cả các nguyên liệu không tinh khiết. Thực tế, cần sử dụng dung môi với lượng nhiều hơn 3-5% so với lượng cần thiết để dung dịch không bị quá bão hòa. Nếu hợp chất không tinh khiết chứa tạp chất mà không hòa tan trong dung môi thì sau đó cần loại bỏ bằng cách lọc và sau đó để dung dịch kết tinh. Ngoài ra, nếu hợp chất không tinh khiết chứa một lượng nhỏ nguyên liệu có màu mà không có tự nhiên ở hợp chất, thì nó có được loại bỏ bằng cách bổ sung một lượng nhỏ chất khử màu ví dụ, than hoạt tính vào dung dịch nóng, lọc và sau đó kết tinh. Thông thường quá trình kết tinh xảy ra một cách tự phát nhờ làm lạnh dung dịch. Nếu nó không xảy ra tự phát, thì quá trình kết tinh có thể được gây ra bằng cách làm lạnh dung dịch đến nhiệt độ dưới nhiệt độ phòng hoặc bằng cách bổ sung tinh thể đơn của nguyên liệu tinh khiết (hạt tinh thể). Cũng có thể tiến hành tái kết tinh lại và/hoặc tối ưu hóa hiệu suất bằng cách sử dụng kháng dung môi hoặc đồng dung môi. Trong trường hợp này, hợp chất này được hòa tan trong dung môi thích hợp ở nhiệt độ cao, lọc và sau đó để kết tinh bổ sung dung môi khác mà hợp chất cần thiết có độ hòa tan kém trong đó. Sau đó, các tinh thể thường được phân tách bằng cách lọc chân không, rửa và sau đó làm khô, ví dụ, trong lò hoặc thông qua sấy.

Các ví dụ khác về các phương pháp tinh chế bao gồm thăng hoa, mà bao gồm bước gia nhiệt trong chân không ví dụ bằng cách sử dụng ống làm lạnh, và kết tinh từ dung dịch nóng chảy (Crystallization Technology Handbook 2nd Edition, edited by A. Mersmann, 2001).

Các tác dụng sinh học

Được dự tính rằng hợp chất theo sáng chế sẽ hữu dụng làm thuốc hoặc trong liệu pháp điều trị. Hợp chất theo sáng chế, các nhóm phụ và các ví dụ của chúng, đã

được thể hiện là ức chế SHP2. Sự ức chế này dẫn đến ức chế sự tăng sinh tế bào khối u và hoạt hóa các đáp ứng miễn dịch tế bào T nhằm vào các tế bào ung thư, mà có thể hữu dụng để phòng ngừa hoặc điều trị các tình trạng bệnh như được mô tả ở đây, ví dụ bệnh và tình trạng bệnh được mô tả dưới đây và bệnh và tình trạng bệnh được mô tả trong phần "Tình trạng kỹ thuật của sáng chế" trên đây trong đó SHP2 đóng một vai trò quan trọng. Do đó, ví dụ, được dự tính rằng hợp chất theo sáng chế sẽ hữu dụng để làm tăng hoặc làm giảm tỷ lệ mắc bệnh ung thư, ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do SHP2 gây ra, ví dụ bệnh hoặc tình trạng bệnh như bệnh ung thư trong đó có các đột biến hoạt hóa ở các thành phần ngược dòng (như RAS, KRAS và NRAS) của con đường MAPK hoặc thụ thể tyrosin kinaza (RTK) hoạt hóa bệnh ung thư. Các hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị đối tượng người lớn. Các hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị đối tượng trẻ em.

Các hợp chất theo sáng chế đã được thể hiện là các chất ức chế SHP2 tốt. Hợp chất có công thức (I) có khả năng gắn kết với SHP2 và có hiệu lực đối với SHP2. Hiệu lực của hợp chất theo sáng chế được xác định là chống lại SHP2 sử dụng quy trình thử nghiệm được mô tả ở đây và các phương pháp khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Cụ thể hơn là, hợp chất có công thức (I) và các nhóm phụ của chúng có hiệu lực đối với SHP2.

Hợp chất nhất định theo sáng chế là các hợp chất có giá trị IC_{50} nhỏ hơn 0,1 μM cụ thể hơn là nhỏ hơn 0,01 hoặc 0,001 μM.

Chức năng của SHP2 có liên quan đến nhiều bệnh do vai trò của nó đối với sự sống và sự tăng sinh của tế bào, chủ yếu thông qua sự hoạt hóa con đường truyền tín hiệu RAS–ERK, cũng như là có liên quan đến sự phát sinh ung thư. Nhờ ái lực đối với SHP2 được dự tính rằng các hợp chất này có thể có tính hữu dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh bao gồm các rối loạn có liên quan đến sự tích tụ tế bào (ví dụ, bệnh ung thư, rối loạn tự miễn, viêm và tái phát hẹp van tim), các rối loạn trong đó sự chết tế bào theo chương trình quá mức dẫn đến làm giảm lượng tế bào (ví dụ, đột quỵ, suy tim, thoái biến thần kinh như bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, AIDS,

thiếu máu cục bộ (đột quỵ, nhồi máu cơ tim) và chứng loãng xương hoặc điều trị các bệnh tự miễn như bệnh đa xơ cứng (multiple sclerosis-MS).

Do đó, sáng chế cũng mô tả rằng hợp chất theo sáng chế như được nêu ở đây có thể hữu dụng để điều trị các tình trạng bệnh khác như viêm, viêm gan, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh viêm dạ dày, bệnh tự miễn, viêm, chứng tái phát hẹp van tim, đột quỵ, chứng suy tim, các tình trạng bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimers, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, chứng loạn dưỡng trương lực cơ, và bệnh xơ cứng teo cơ một bên, AIDS, thiếu máu cục bộ như chấn thương sọ não, tổn thương tủy xương, thiếu máu cục bộ não, tổn thương thiếu máu cục bộ não/tái tưới máu (I/R), thiếu máu cục bộ do tổn thương CNS cấp tính và mạn tính, đột quỵ hoặc nhồi máu cơ tim, bệnh thoái hóa hệ cơ xương như chứng loãng xương, bệnh tự miễn như bệnh đa xơ cứng (MS) và đái tháo đường typ I, và các bệnh về mắt như thoái hóa võng mạc mà dẫn đến mất kiểm soát sự chết tế bào theo chương trình.

Nhờ hoạt tính chống lại SHP2 được dự tính rằng các hợp chất có thể hữu dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn tăng sinh như bệnh ung thư.

Ví dụ về bệnh ung thư (và các thể bệnh lành tính của chúng) mà có thể được điều trị (hoặc ức chế) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các khối u có nguồn gốc biểu mô (các loại u tuyến và ung thư biểu mô bao gồm ung thư tuyến, ung thư biểu mô vảy, ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp và các ung thư biểu mô khác) như ung thư biểu mô ở bàng quang và đường tiết niệu, ung thư vú, đường dạ dày ruột (bao gồm thực quản, bụng (dạ dày), ruột non, ruột kết, ruột, đại tràng, trực tràng và hậu môn), gan (ung thư biểu mô tế bào gan), túi mật và hệ thống mật, tụy ngoại tiết, thận (ví dụ ung thư biểu mô tế bào thận), phổi (ví dụ ung thư tuyến, ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ, ung thư biểu mô phổi tế bào không nhỏ, ung thư biểu mô phế quản phế nang và u trung biểu mô), đầu và cổ (ví dụ các bệnh ung thư lưỡi, khoang miệng, thanh quản, họng, mũi hầu, amydan, tuyến nước bọt, khoang mũi và xoang cánh mũi), buồng trứng, ống dẫn trứng, màng bụng, âm đạo, âm hộ, dương vật, tinh hoàn, cổ tử cung, cơ tử cung, màng trong dạ con, tuyến giáp (ví dụ ung thư biểu mô có nang ở tuyến giáp), não, tuyến thượng thận, tuyến tiền liệt, da và bộ phận phụ (ví dụ u melanin, ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư biểu mô tế bào vảy, u gai sừng, nơvi loạn sản); bệnh lý máu ác tính (tức là bệnh bạch cầu, u lympho) và rối loạn

máu tiền ác tính và rối loạn ác tính ranh giới bao gồm bệnh lý máu ác tính và các trình trạng bệnh dòng lympho có liên quan (ví dụ bệnh bạch cầu cấp dòng lympho [acute lymphocytic leukemia-ALL], bệnh bạch cầu mạn dòng lympho [chronic lymphocytic leukemia-CLL], u lympho tế bào B như u lympho tế bào B lớn lan tỏa [diffuse large B-cell lymphoma-DLBCL], u lympho dạng nang, u lympho Burkitt, u lympho tế bào vỏ, U lympho tế bào T và ung thư bạch cầu, u lympho tế bào giết tự nhiên (natural killer-NK), U lympho Hodgkin, ung thư bạch cầu tế bào tóc, bệnh lý đơn dòng có ý nghĩa không xác định, u tương bào, đa u tủy, và rối loạn tăng sinh lympho sau ghép), và bệnh lý máu ác tính và các tình trạng bệnh dòng tủy có liên quan (ví dụ bệnh bạch cầu cấp dòng tủy [acute myelogenous leukemia-AML], bệnh bạch cầu mạn dòng tủy [chronic myelogenous leukemia-CML], bệnh bạch cầu mạn dòng tủy đơn bào [chronic myelomonocytic leukemia-CMML], hội chứng tăng bạch cầu ái toan, rối loạn tăng sinh tủy như đa hồng cầu nguyên phát, tăng tiểu cầu tiên phát và xơ hóa tủy xương nguyên phát, hội chứng tăng sinh tủy xương, hội chứng loạn sản tủy, và bệnh bạch cầu cấp tiền tủy bào); u có nguồn gốc trung mô, ví dụ sacom mô mềm, xương hoặc sụn như sacom xương, sacom xơ, sacom sụn, sacom cơ vân, sacom cơ trơn, sacom mỡ, sacom mạch máu, sacom Kaposi, sacom Ewing, sacom hoạt dịch, sacom biểu mô, u mô đệm dạ dày ruột, u mô bào lành tính và ác tính, và sarcom sợi bì lồi; u hệ thần kinh trung ương hoặc ngoại vi (ví dụ u bào hình sao (ví dụ, u thần kinh đệm), u dây thần kinh và u nguyên bào đệm, u màng não, u màng não thất, u hình quả thông và u bao sợi thần kinh); u tuyến nội tiết (ví dụ u tuyến yên, u tuyến thượng thận, u tế bào đảo, u tuyến cận giáp, u tế bào ưa bạc và ung thư biểu mô tuyến giáp thể tủy); u mắt hoặc bộ phận phụ của tử cung (ví dụ u nguyên bào võng mạc); u lá nuôi phôi và tế bào mầm (ví dụ u quái, u tinh, u tế bào mầm chưa biệt hóa, thai trứng và ung thư dạ con); và u ở thai nhi và trẻ em (ví dụ u nguyên bào tủy, u nguyên bào thần kinh, u Wilms, và u ngoại bì thần kinh nguyên thủy); hoặc các hội chứng, ung thư bẩm sinh hoặc ung thư khác, mà khiến cho bệnh nhân dễ bị ác tính (ví dụ bệnh khô da sắc tố).

Sự phát triển của tế bào là một chức năng được kiểm soát chặt chẽ. Bệnh ung thư, một tình trạng phát triển tế bào bất thường, xảy ra khi các tế bào nhân lên theo cách không kiểm soát được (tăng số lượng), phát triển không kiểm soát được (trở

lên lớn hơn) và/hoặc sự chết tế bào theo chương trình giảm (sự chết tế bào theo chương trình), hoại tử, hoặc quá trình làm chết tế bào bị bệnh. Theo một phương án, sự phát triển tế bào bất thường được chọn từ sự tăng sinh tế bào không kiểm soát được, sự phát triển tế bào quá mức hoặc sự chết tế bào theo chương trình giảm. Cụ thể là, tình trạng bệnh hoặc bệnh có liên quan đến sự phát triển tế bào bất thường là bệnh ung thư.

Do đó, đối với dược phẩm, sử dụng hoặc phương pháp theo sáng chế để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bao gồm sự phát triển bất thường của tế bào (tức là sự phát triển tế bào không kiểm soát được và/hoặc nhanh), theo một phương án bệnh hoặc tình trạng bệnh bao gồm sự phát triển bất thường của tế bào là bệnh ung thư.

Hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị các bệnh ung thư di căn. Bệnh di căn là sự lan rộng bệnh từ một cơ quan hoặc một phần cơ quan đến cơ quan hoặc một phần cơ quan không liền kề khác. Các bệnh ung thư mà có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm các khối u nguyên phát (tức là tế bào khối u ở vị trí ban đầu), khối u xâm lấn cục bộ (các tế bào ung thư mà xâm nhập và thâm nhiễm vào các mô bình thường xung quanh ở khu vực cục bộ), và khối u di căn (hoặc thứ phát) tức là các khối u được hình thành từ các tế bào ác tính mà tuần hoàn trong dòng máu (lan qua đường máu) hoặc thông qua các mạch bạch huyết hoặc qua các khoang cơ thể (xuyên khoang) tới các vị trí và các mô khác trong cơ thể. Cụ thể là, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị các bệnh di căn hoặc bệnh ung thư di căn.

Theo một phương án, bệnh lý máu ác tính là bệnh ung thư bạch cầu. Theo một phương án khác, bệnh lý máu ác tính là u lympho. Theo một phương án, bệnh ung thư là AML.Theo một phương án khác, bệnh ung thư là CLL.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh bạch cầu, như ung thư bạch cầu cấp hoặc mạn tính, cụ thể là ung thư bạch cầu cấp dòng tủy (AML), ung thư bạch cầu cấp dòng lympho (ALL), ung thư bạch cầu mạn dòng lympho (CLL), hoặc ung thư bạch cầu mạn dòng tủy (CML). Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế dùng để phòng ngừa hoặc điều trị u lympho, như u lympho cấp hoặc mạn tính, cụ thể là u lympho Burkitt, u lympho Hodgkin, u lympho không Hodgkin hoặc u lympho tế bào B lớn lan tỏa.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế dùng để phòng ngừa hoặc điều trị ung thư bạch cầu cấp dòng tủy (AML) hoặc ung thư bạch cầu cấp dòng lympho (ALL).

Bệnh ung thư có thể là bệnh ung thư nhạy với việc điều trị bằng chất ức chế SHP2. Bệnh ung thư có thể là bệnh ung thư biểu hiện quá mức SHP2. Bệnh ung thư có thể là bệnh ung thư biểu hiện SHP2 kiểu dại. Bệnh ung thư có thể là bệnh ung thư biểu hiện SHP2 đột biến. Theo một phương án, bệnh ung thư có các đột biến hoạt hóa trên SHP2.

Các bệnh ung thư cụ thể bao gồm ung thư biểu mô tế bào gan, u melanin, ung thư thực quản, ung thư thận, ung thư ruột kết, ung thư đại tràng, ung thư phổi ví dụ, NSCLC, u trung biểu mô hoặc ung thư tuyến phổi, ung thư vú, ung thư bàng quang, ung thư đường dạ dày ruột, ung thư buồng trứng và ung thư tuyến tiền liệt.

Các bệnh ung thư cụ thể bao gồm các bệnh ung thư có SHP2 hoạt hóa (các đột biến hoạt hóa, biểu hiện quá mức SHP2 kiểu dại và/hoặc được khuếch đại), ví dụ, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư vú, phổi, đại tràng và u nguyên bào thần kinh.

Các bệnh ung thư cụ thể bao gồm các bệnh ung thư có các thay đổi ở con đường RAS-RAF-MEK-ERK gây ung thư, bao gồm các dạng đột biến của KRAS.

Các bệnh ung thư cụ thể bao gồm các bệnh ung thư trong đó hoạt tính RTK gây ra bệnh hoặc kháng các liệu pháp điều trị ung thư.

Hợp chất theo sáng chế đặc biệt hữu dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư có liên quan đến hoặc được đặc trưng bởi mức truyền tín hiệu Ras, BRAF và/hoặc MEK tăng.

Mức truyền tín hiệu Ras, BRAF hoặc MEK tăng được nhận thấy ở nhiều bệnh ung thư và có liên quan đến sự chẩn đoán bệnh kém. Ngoài ra, các bệnh ung thư có các đột biến Ras hoạt hóa cũng nhạy với chất ức chế SHP2. Mức truyền tín hiệu Ras tăng và các đột biến ở Ras có thể được xác định bằng các kỹ thuật nêu ở đây.

Một nhóm nhỏ bệnh ung thư khác bao gồm u melanin NRas và AML NRas.

Một nhóm nhỏ bệnh ung thư khác bao gồm ung thư phổi KRas, ung thư tuyến tụy KRas và ung thư đại tràng KRas (CRC).

Theo một phương án, bệnh ung thư là ung thư đại tràng, ung thư vú, ung thư phổi và ung thư não

Theo một phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư ở trẻ em.

Theo một phương án, bệnh ung thư là ung thư vú, ung thư bạch cầu, ung thư phổi, ung thư gan, ung thư dạ dày, ung thư thanh quản hoặc ung thư miệng.

Dù bệnh ung thư cụ thể là bệnh ung thư mà nhạy với các chất ức chế SHP2 hay không, thì vẫn có thể được xác định bằng phương pháp nêu trong phần có tiêu đề "Phương pháp chẩn đoán".

Một khía cạnh khác đề xuất việc sử dụng hợp chất để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh như được mô tả ở đây, cụ thể là bệnh ung thư.

Các bệnh ung thư nhất định kháng lại phương pháp điều trị bằng các thuốc cụ thể. Điều này có thể là do loại khối u (hầu hết các khối u biểu bì ác tính phổ biến vốn có tính kháng hóa chất và u tuyến tiền liệt tương đối kháng các phác đồ hóa trị hoặc xạ trị hiện nay) hoặc tính kháng có thể xuất hiện một cách tự phát khi bệnh tiến triển hoặc do phương pháp điều trị. Về điểm này, khi đề cập đến tuyến tiền liệt sẽ bao gồm cả tuyến tiền liệt có tính kháng đối với liệu pháp kháng androgen, cụ thể là abirateron hoặc enzalutamit, hoặc tuyến tiền liệt trong giai đoạn kháng cắt tinh hoàn. Các viện dẫn tương tự với bệnh đa u tủy bao gồm bệnh đa u tủy không nhạy với bortezomib hoặc bệnh đa u tủy dai dẳng và khi viện dẫn đến bệnh bạch cầu mạn dòng tủy sẽ bao gồm bệnh bạch cầu mạn dòng tủy không nhạy với imitanib và bệnh bạch cầu mạn dòng tủy dai dẳng. Về điểm này, khi viện dẫn đến u trung biểu mô sẽ bao gồm u trung biểu mô có tính kháng đối với chất độc topoisomeraza, chất alkyl hóa, chất kháng tubulin, kháng folat, hợp chất platin và liệu pháp phóng xạ, cụ thể là u trung biểu mô kháng cisplatin. Khi viện dẫn đến u melanin sẽ bao gồm u melanin mà kháng lại việc điều trị bằng các chất ức chế BRAF và/hoặc MEK.

Các hợp chất này cũng có thể hữu dụng để điều trị sự phát triển khối u, sinh bệnh học, chống lại liệu pháp hóa trị và xạ trị bằng các tế bào nhạy với liệu pháp hóa trị và làm chất chống di căn.

Các phương pháp điều trị can thiệp chống ung thư gồm tất cả các loại nhất thiết phải làm tăng tác động đến các tế bào khối u đích. Các chất ức chế SHP2 là một nhóm các chất hóa trị với hiệu lực: (i) làm cho các tế bào ác tính nhạy cảm với

các thuốc chống ung thư và/hoặc các chất điều trị; (ii) làm giảm tỷ lệ kháng các thuốc chống khối u và/hoặc các chất điều trị; (iii) đảo chiều tính kháng thuốc chống khối u và/hoặc các chất điều trị; (iv) tăng cường hoạt tính của các thuốc chống khối u và/hoặc chất điều trị; (v) làm chậm hoặc ngăn cản sự khởi phát tính kháng thuốc chống khối u và/hoặc chất điều trị.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất dùng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh mà do SHP2 gây ra. Theo một phương án khác, bệnh hoặc tình trạng bệnh do SHP2 gây ra là bệnh ung thư mà được đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức và/hoặc tăng hoạt tính của SHP2.

Một khía cạnh khác mô tả việc sử dụng hợp chất để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh như được mô tả ở đây, cụ thể là bệnh ung thư.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất dùng để phòng hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do SHP2 gây ra.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa một lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất như đã nêu. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất như được nêu trong sáng chế.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư bao gồm các bước cho động vật có vú sử dụng thuốc chứa ít nhất một hợp chất như đã nêu.

Phương pháp chẩn đoán

Trước khi sử dụng hợp chất có công thức (I), bệnh nhân cần được sàng lọc để xác định xem liệu bệnh hoặc tình trạng bệnh mà bệnh nhân đang mắc có nhạy với việc điều trị bằng hợp chất ức chế SHP2 hay không. Thuật ngữ 'bệnh nhân' bao gồm người và các đối tượng trong điều trị thú y như động vật linh trưởng, cụ thể bệnh nhân là người.

Ví dụ, mẫu sinh học lấy từ bệnh nhân có thể được phân tích để xác định xem liệu bệnh hoặc tình trạng bệnh, như bệnh ung thư, mà bệnh nhân có thể mắc được đặc trưng bởi tính bất thường di truyền hoặc sự biểu hiện protein bất thường dẫn đến điều hòa tăng lượng SHP2 hoặc điều hòa tăng con đường hóa sinh xuôi dòng của SHP2.

Ví dụ về tính bất thường mà dẫn đến hoạt hóa hoặc làm nhạy cảm SHP2, làm mất hoặc ức chế con đường điều hòa tác động đến sự biểu hiện SHP2, điều hòa tăng thụ thể hoặc phối tử của chúng, sai lệch di truyền học tế bào hoặc sự có mặt của các biến thể đột biến của thụ thể hoặc phối tử. Các khối u có sự điều hòa tăng SHP2, cụ thể là sự biểu hiện quá mức hoặc hoạt hóa các thể đột biến của SHP2, hoặc bao gồm hoạt hóa các đột biến ở phân tử đồng dạng Ras như KRAS có thể đặc biệt nhạy với các chất ức chế SHP2.

Các đột biến của Ras đã được phát hiện thấy ở các dòng tế bào và các khối u nguyên phát bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở u melanin, ung thư đại tràng, ung thư phổi tế bào không nhỏ, và các bệnh ung thư gồm ưng thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến giáp, ung thư đường tiết niệu và ung thư đường hô hấp trên (Cancer Res. 2012; 72: 2457–2467).

Thuật ngữ điều hòa tăng bao gồm biểu hiện tăng hoặc biểu hiện quá mức, kể cả khuếch đại gen (tức là nhiều bản sao gen), sai lệch di truyền học tế bào và tăng biểu hiện bởi tác động phiên mã hoặc sau dịch mã. Do đó, bệnh nhân có thể được chẩn đoán để phát hiện chỉ thị đặc trưng của điều hòa tăng SHP2. Thuật ngữ chẩn đoán bao gồm sàng lọc. Thông qua chỉ thị, các tác giả sáng chế đã sử dụng các chỉ thị di truyền bao gồm, ví dụ, đo thành phần ADN để xác định mức khuếch đại SHP2 hoặc sự có mặt của các đột biến của SHP2, hoặc để xác định sự có mặt của các đột biến của Ras (ví dụ, KRAS). Thuật ngữ chỉ thị cũng bao gồm các chỉ thị mà đặc trưng cho sự điều hòa tăng của SHP2, bao gồm lượng protein, tình trạng protein và lượng mARN của các protein nêu trên. Khuếch đại gen bao gồm nhiều hơn 7 bản sao, cũng như là mức nằm trong khoảng từ 2 đến 7 bản sao.

Các xét nghiệm chẩn đoán để phát hiện các đột biến KRAS được mô tả trong tài liệu de Castro *et al.Br. J. Cancer.* 2012 Jul 10;107(2):345-51. doi: 10.1038/bjc.2012.259. Epub 2012 Jun 19, "A comparison of three methods for detecting KRAS mutations in formalin-fixed colorectal cancer specimens." và các tài liệu viện dẫn trong đó.

Các xét nghiệm và sàng lọc chẩn đoán thường được tiến hành trên mẫu sinh học (tức là mô cơ thể hoặc dịch cơ thể) được chọn từ các mẫu sinh thiết khối u, các mẫu máu (phân lập và làm giàu các tế bào khối u rụng), dịch não tủy, huyết tương,

huyết thanh, nước bọt, các mẫu phân, đờm, phân tích nhiễm sắc thể, dịch màng phổi, dịch màng bụng, mẫu phết khoang miệng, mẫu da hoặc nước tiểu.

Các phương pháp xác định và phân tích sai lệch di truyền học tế bào, khuếch đại di truyền, đột biến và điều hòa tăng protein là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phương pháp sàng lọc bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phương pháp chuẩn như phân tích trình tự ADN bằng các phương pháp giải trình tự thế hệ tiếp theo hoặc Sanger thông thường, phản ứng chuỗi polymeraza bằng transcriptaza ngược (reverse-transcriptase polymerase chain reaction-RT-PCR), giải trình tự ARN (RNAseq), các thử nghiệm lai lân cận ARN Nanostring nCounter, hoặc lai tại chỗ như lai tại chỗ phát huỳnh quang (fluorescence in situ hybridization-FISH) hoặc phản ứng chuỗi polymeraza đặc hiệu alen (allele-specific polymerase chain reaction-PCR). Tuy nhiên, các công nghệ giải trình tự thế hệ tiếp theo (next-generation sequencing-NGS), như giải trình tự song song khối lượng lớn cho phép giải trình tự toàn bộ exom hoặc giải trình tự toàn bộ bộ gen.

Trong sàng lọc bằng RT-PCR, lượng mARN trong khối u được đánh giá bằng cách tạo ra bản sao cADN của mARN sau đó khuếch đại cADN bằng PCR. Các phương pháp khuếch đại PCR, chọn lọc đoạn mồi, và các điều kiện khuếch đại, là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các thao tác axit nucleic và PCR được tiến hành bằng các phương pháp chuẩn, như được mô tả ví dụ trong tài liệu Ausubel, F.M. *et al.*, eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc., hoặc Innis, M.A. *et al.*, eds. (1990) PCR Protocols: a guide to methods và applications, Academic Press, San Diego. Các phản ứng và các thao tác có liên quan đến các kỹ thuật axit nucleic cũng được mô tả trong tài liệu Sambrook *et al.*, (2001), 3rd Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Theo cách khác, có thể sử dụng kit RT-PCR sẵn có trên thị trường (ví dụ Roche Molecular Biochemicals) hoặc phương pháp luận như nêu trong các patent Mỹ số 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864, và 6,218,529 và được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Ví dụ về kỹ thuật lai tại chỗ để đánh giá mức biểu hiện mARN

là kỹ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH) (xem tài liệu Angerer (1987) Meth. Enzymol., 152: 649).

Nói chung, lai tại chỗ bao gồm các bước chính sau: (1) cố định mô cần được phân tích; (2) xử lý lai sơ bộ mẫu để làm tăng khả năng xâm nhập của axit nucleic đích, và để giảm sự liên kết không đặc hiệu; (3) lai hỗn hợp các axit nucleic với axit nucleic trong cấu trúc hoặc mô sinh học; (4) rửa sau khi lai để loại bỏ các mảnh axit nucleic không liên kết trong quá trình lai, và (5) phát hiện các mảnh axit nucleic đã lai. Các mẫu dò được sử dụng trong các ứng dụng này thường được đánh dấu, ví dụ, bằng các đồng vị phóng xạ hoặc chất báo cáo huỳnh quang. Các mẫu dò nhất định đủ dài, ví dụ, có chiều dài nằm trong khoảng từ 50, 100, hoặc 200 nucleotit đến khoảng 1000 hoặc nhiều hơn 1000 nucleotit, để cho phép lai đặc hiệu với (các) axit nucleic đích trong các điều kiện nghiêm ngặt. Các phương pháp chuẩn để tiến hành FISH được mô tả trong tài liệu Ausubel, F.M. *et al.*, eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc và Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods và Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine.

Phương pháp định hình sự biểu hiện gen được mô tả trong tài liệu (DePrimo *et al.* (2003), *BMC Cancer*, 3:3). Nói tóm lại, quy trình này là như sau: cADN mạch kép được tổng hợp từ ARN tổng số sử dụng oligome (dT)24 để tạo mồi tổng hợp cADN mạch thứ nhất từ mARN được polyadenyl hóa, sau đó tổng hợp cADN mạch thứ hai với các đoạn mồi hexame ngẫu nhiên. cADN mạch kép được sử dụng làm khuôn mẫu để phiên mã *in vitro* cARN sử dụng các ribonucleotit được biotinyl hóa. cARN được phân đoạn hóa học theo các quy trình được mô tả bởi Affymetrix (Santa Clara, CA, USA), và sau đó lai qua đêm với các mẫu dò oligonucleotit đặc hiệu gen trên mảng bộ gen người. Theo cách khác, mảng đa hình nucleotit đơn (single nucleotide polymorphism-SNP), một dạng vi mạch ADN, có thể được sử dụng để phát hiện hiện tượng đa hình trong một quần thể.

Theo cách khác, các sản phẩm protein biểu hiện từ mARN có thể được thử nghiệm bằng thử nghiệm hóa học mô miễn dịch các mẫu khối u, thử nghiệm miễn dịch pha rắn với các đĩa vi chuẩn độ, thấm tách Tây, điện di trên gel SDS-

polyacrylamit hai chiều, ELISA, đếm tế bào dòng chảy và các phương pháp khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để phát hiện các protein đặc hiệu ví dụ, điện di mao dẫn. Các phương pháp phát hiện bao gồm sử dụng các kháng thể đặc hiệu vị trí. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng tất cả các kỹ thuật đã biết như vậy có thể được sử dụng để phát hiện sự điều hòa tăng SHP2, phát hiện SHP2 hoặc các biến thể hoặc các thể đột biến SHP2, hoặc giảm các chất điều hòa âm SHP2 trong trường hợp sáng chế.

Lượng bất thường của protein như SHP2 có thể được đo bằng các thử nghiệm protein chuẩn, ví dụ, các thử nghiệm này được mô tả ở đây. Lượng tăng hoặc biểu hiện quá mức cũng có thể được phát hiện trong mẫu khối u, ví dụ, mô khối u bằng cách đo lượng protein bằng thử nghiệm như thử nghiệm từ tổ chức quốc tế Chemicon. Protein quan tâm được kết tủa miễn dịch từ dịch phân giải mẫu và lượng protein được đo. Các phương pháp thử nghiệm cũng bao gồm việc sử dụng các chất chỉ thị.

Nói cách khác, sự biểu hiện quá mức SHP2 hoặc thể đột biến SHP2 có thể được đo bằng cách lấy sinh thiết khối u.

Phương pháp đánh giá các thay đổi bản sao gen bao gồm các kỹ thuật thường được sử dụng trong phòng thí nghiệm di truyền học tế bào như kỹ thuật khuếch đại mẫu dò phụ thuộc phản ứng nối đa mục tiêu (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification-MLPA), phương pháp PCR đa mục tiêu phát hiện số bản sao bất thường, hoặc các kỹ thuật PCR khác mà có thể phát hiện sự khuếch đại gen, thêm đoạn và mất đoạn gen.

Các thử nghiệm ngoài chức năng cũng có thể được sử dụng nếu cần, ví dụ đo lượng tế bào bạch cầu trong hệ tuần hoàn ở bệnh nhân bị ung thư, để đánh giá đáp ứng với việc thử chất ức chế SHP2.

Do đó, tất cả các kỹ thuật này cũng có thể được sử dụng để xác định các khối u, đặc biệt là thích hợp để điều trị bằng hợp chất theo sáng chế.

Do đó, theo một khía cạnh khác sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa tình trạng bệnh ở bệnh nhân mà được sàng lọc và được xác định là mắc, hoặc có nguy cơ mắc, bệnh hoặc tình trạng bệnh mà dễ được điều trị bằng chất ức chế SHP2.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế dùng để phòng hoặc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân được chọn từ quần thể phụ có khuếch đại SHP2.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế dùng để phòng hoặc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân bị mất chất điều hòa âm tính SHP2.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế dùng để phòng hoặc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân được chọn từ quần thể phụ có sự hoạt hóa con đường truyền tín hiệu MAPK được điều chỉnh bởi RTK.

Xác định sự bình thường mạch bằng MRI (ví dụ, nhờ phản xạ gradien MRI, phản xạ quay, và tăng cường độ tương phản để đo thể tích máu, kích thước mạch tương đối, và tính thấm của mạch) kết hợp với các chỉ thị sinh học tuần hoàn cũng có thể được sử dụng để xác định các bệnh nhân thích hợp để điều trị bằng hợp chất theo sáng chế.

Do đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp chẩn đoán và điều trị tình trạng bệnh do SHP2 gây ra, trong đó phương pháp này bao gồm các bước (i) sàng lọc bệnh nhân để xác định liệu bệnh hoặc tình trạng bệnh mà bệnh nhân mắc hoặc có thể mắc có phải là bệnh hoặc tình trạng bệnh dễ điều trị bằng chất ức chế SHP2 hay không; và (ii) nếu được chỉ ra là bệnh hoặc tình trạng bệnh mà bệnh nhân mắc là dễ điều trị, thì sau đó cho bệnh nhân này sử dụng hợp chất có công thức (I) và các nhóm phụ hoặc các ví dụ của chúng như được nêu ở đây.

Ưu điểm của hợp chất theo sáng chế

Hợp chất có công thức (I) có một số ưu điểm so với các hợp chất nêu trong giải pháp kỹ thuật đã biết. Hợp chất theo sáng chế có thể có ưu điểm cụ thể ở một hoặc nhiều khía cạnh sau đây:

(i) Hiệu lực tốt;

(ii) Hiệu quả *in vivo* tốt

(iii) PK tốt;

(iv) Độ ổn định chuyển hóa tốt;

(v) Độ sinh khả dụng qua đường miệng tốt;

(vi) Các đặc tính hóa lý tốt; và/hoặc

(vii) Profin về độ an toàn hoặc chỉ số điều trị (therapeutic index-TI) tốt.

Hiệu lực và hiệu quả *in vivo* tốt

Hợp chất có công thức (I) có ái lực cao đối với SHP2 và cụ thể là hiệu lực với tế bào tăng chống lại các dòng tế bào được biết đến là nhạy với các chất đối kháng SHP2.

Đặc tính hướng đích gia tăng là một đặc tính rất mong muốn có được ở dược chất vì nó cho phép làm giảm liều dược chất và giúp tách biệt tốt ('cửa sổ điều trị') giữa hoạt tính SHP2 và các tác dụng gây độc.

Hợp chất có công thức (I) có hiệu lực với tế bào tốt hơn và/hoặc độ chọn lọc đối với dòng tế bào SHP2 tốt hơn. Kết quả là làm tăng hiệu lực chống lại SHP2, hợp chất theo sáng chế có thể có hiệu lực *in vivo* tăng ở các dòng tế bào ung thư và các mẫu *in vivo*.

Độ ổn định chuyển hóa và PK tốt hơn

Hợp chất có công thức (I) có thể có các đặc tính ADMET có lợi ví dụ độ ổn định chuyển hóa tốt hơn (ví dụ như được xác định bằng các microsom ở gan chuột), profin P450 tốt hơn, thời gian bán thải ngắn và/hoặc độ thanh thải tốt (ví dụ, độ thanh thải thấp hoặc cao). Cũng được nhận thấy là nhiều hợp chất có công thức (I) có profin PK tốt hơn.

Các đặc điểm này có thể đem lại ưu điểm là thu được lượng dược chất nhiều hơn trong hệ tuần hoàn để tới được vị trí tác động thích hợp để thu được tác dụng điều trị. Tăng nồng độ dược chất để gây ra tác dụng dược lý trên khối u dẫn đến hiệu quả tốt hơn nhờ đó cho phép làm giảm liều cần sử dụng. Do đó, hợp chất có công thức (I) cần đáp ứng được các yêu cầu về liều dùng giảm và cần được bào chế và sử dụng dễ dàng.

Điều này dẫn đến tách biệt tốt ('cửa sổ điều trị') giữa hoạt tính SHP2 và tác dụng độc. Nhiều hợp chất có công thức (I) có Cmax giảm cần cho hiệu quả điều trị (do hiệu lực SHP2 và/hoặc PK tốt hơn).

Độ sinh khả dụng dùng qua đường miệng tốt hơn

Thích hợp là, hợp chất theo sáng chế có các đặc tính hóa lý thích hợp để tiếp xúc qua miệng (tiếp xúc qua miệng hoặc AUC). Cụ thể là, hợp chất có công thức (I)

có thể có độ sinh khả dụng qua đường miệng tốt hơn hoặc tái hấp thu qua đường miệng tốt hơn. Độ sinh khả dụng qua đường miệng có thể được xác định là tỷ lệ (F) giữa lượng hợp chất tiếp xúc trong huyết tương khi được dùng qua đường miệng so với mức phơi nhiễm của hợp chất trong huyết tương khi dùng qua tĩnh mạch (i.v.), được biểu thị dưới dạng phần trăm.

Hợp chất có độ sinh khả dụng qua đường miệng (giá trị F) lớn hơn 10%, 20% hoặc 30%, cụ thể là lớn hơn 40%, là đặc biệt có lợi bởi vì chúng có thể được sử dụng qua đường miệng chứ không phải là, hoặc cũng như là, sử dụng ngoài đường tiêu hóa.

Các đặc tính lý hóa tốt hơn

Hợp chất có công thức (I) có thể có các đặc tính lý hóa có lợi, cụ thể là độ ổn định hóa học trong điều kiện axit và tính ưa chất béo giảm.

Tính ưa chất béo có thể được xác định nhờ hệ số phân bố (logP) hoặc hệ số phân phối (logD). Hệ số phân bố là tỷ lệ giữa nồng độ của hợp chất không được ion hóa giữa hai pha không trộn lẫn được (n-octanol và nước) ở trạng thái cân bằng trong khi đó hệ số phân phối là tỷ lệ của tổng nồng độ của tất cả các dạng của hợp chất (được ion hóa và không được ion hóa) ở mỗi pha trong số hai pha. Tính ưa chất béo cao có liên quan đến dược chất có đặc tính kém như độ hòa tan trong nước kém, các đặc tính dược động học kém (độ sinh khả dụng qua đường miệng kém), độ chuyển hóa dược chất không mong muốn và mức pha tạp cao. Hợp chất có tính ưa chất béo tối ưu có thể có cơ hội phát triển dược chất thành công cao hơn. Tuy nhiên, logP giảm (hoặc logP theo tính toán, clogP) có thể là thách thức trong việc phát triển dược chất đồng thời duy trì mức hiệu lực chấp nhận được để ức chế sự tương tác protein-protein (protein-protein interaction-PPI) do bản chất ưa chất béo của các đích có liên quan.

Chỉ số điều trị (TI) hoặc profin độ an toàn tốt hơn

Vào cuối những năm 1990, một số dược chất, đã được FDA của Mỹ thông qua, đã bị đình chỉ lưu hành ở Mỹ khi phát hiện thấy là chúng có liên quan đến các ca tử vong do suy tim. Sau đó phát hiện thấy là tác dụng phụ của các dược chất này là sự phát triển chứng loạn nhịp do phong bế các kênh hERG ở các tế bào tim. Kênh hERG là một họ gồm các kênh ion kali, thành viên thứ nhất của họ này được xác

định vào cuối những năm 1980 ở ruồi giấm *Drosophila melanogaster* đột biến (xem tài liệu Jan, L.Y. và Jan, Y.N. (1990). A Superfamily of Ion Channels. Nature, 345(6277):672). Các đặc tính sinh lý của kênh ion kali hERG được mô tả trong tài liệu Sanguinetti, M.C., Jiang, C., Curran, M.E., and Keating, M.T. (1995). A Mechanistic Link Between an Inherited and an Acquired Cardiac Arrhythmia: HERG encodes the Ikr kali channel. Cell, 81:299-307, và Trudeau, M.C., Warmke, J.W., Ganetzky, B., và Robertson, G.A. (1995). HERG, a Human Inward Rectifier in the Voltage-Gated Kali Channel Family. Science, 269:92-95. Do đó, việc loại bỏ hoạt tính phong bế hERG vẫn còn là một nghiên cứu quan trọng trong việc phát triển dược chất mới bất kỳ.

Các hợp chất mà có hoạt tính hERG giảm và/hoặc có khả năng tách biệt tốt giữa hoạt tính và hoạt tính hERG có "cửa sổ điều trị" hoặc "chỉ số điều trị" tốt hơn. Một phương pháp đánh giá hoạt tính hERG là phương pháp điện sinh lý sử dụng kẹp ráp nối. Các phương pháp khác để đánh giá hoạt tính hERG chức năng bao gồm các thử nghiệm gắn kết hERG, mà có thể sử dụng các màng được phân lập từ các tế bào biểu hiện ổn định kênh hERG sẵn có trên thị trường hoặc các dòng tế bào biểu hiện kênh hERG sẵn có trên thị trường.

Hợp chất cũng có thể có chỉ số an toàn đối với tim (Cardiac Safety Index-CSI) tốt hơn [CSI = hERG IC50/Cmax(không liên kết)] (Shultz et al, J. Med. Chem., 2011; Redfern et al, Cardiovasc. Res., 2003). Điều này có thể là do hERG IC50 tăng hoặc Cmax giảm cần để thu được hiệu quả (do hiệu lực và/hoặc PK tốt hơn). Các hợp chất cụ thể có thể có lợi thế CV in vivo.

Các hợp chất cụ thể có hoạt tính phong bế kênh ion hERG giảm. Các hợp chất có thể có các giá trị IC_{50} trung bình chống lại hERG lớn hơn 30 lần, hoặc lớn hơn 40 lần, hoặc lớn hơn 50 lần giá trị IC_{50} của các hợp chất trong các thử nghiệm tăng sinh tế bào.

Dược phẩm

Mặc dù hoạt chất có thể được sử dụng một mình, song nó thường được trình bày dưới dạng dược phẩm (ví dụ, chế phẩm).

Do đó, sáng chế còn đề xuất dược phẩm, như nêu trên, và phương pháp bào chế dược phẩm chứa (ví dụ, kết hợp) ít nhất một hợp chất có công thức (I) (và các

nhóm phụ của chúng như được nêu ở đây), cùng với một hoặc nhiều tá dược dược dụng và tùy ý các chất phòng hoặc điều trị khác như được mô tả ở đây.

(Các) tá dược dược dụng có thể được chọn từ, ví dụ, chất mang (ví dụ, chất mang dạng rắn, chất mang dạng lỏng hoặc chất mang dạng bán rắn), tá dược, chất pha loãng, chất phụ gia hoặc chất độn, chất tạo hạt, chất bao, chất kiểm soát giải phóng, chất liên kết, chất gây rã, chất làm trơn, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất đệm, chất tạo hỗn dịch, chất làm đặc, chất điều vị, chất làm ngọt, chất che vị, chất làm ổn định hoặc các tá dược khác bất kỳ thường được sử dụng trong dược phẩm. Ví dụ về các tá dược dùng cho các loại dược phẩm khác nhau được nêu chi tiết hơn dưới đây.

Thuật ngữ "dược dụng" như được sử dụng ở đây đối với hợp chất, nguyên liệu, dược phẩm, và/hoặc dạng liều mà, thuộc lĩnh vực y học, thích hợp dùng để tiếp xúc với các mô của đối tượng (ví dụ, đối tượng người) mà không gây độc, kích ứng, đáp ứng dị ứng, hoặc vấn đề khác hoặc biến chứng quá mức, phù hợp với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý. Mỗi tá dược cũng phải "chấp nhận được" theo nghĩa tương thích với các thành phần khác của dược phẩm.

Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) có thể được bào chế theo các kỹ thuật đã biết, ví dụ xem tài liệu, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA.

Dược phẩm có thể ở dạng bất kỳ thích hợp để dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, khu trú, trong mũi, trong phế quản, dưới lưỡi, ở mắt, tai, trực tràng, trong âm đạo, hoặc qua da. Nếu dược phẩm được dự định để dùng ngoài đường tiêu hóa, thì chúng có thể được bào chế để sử dụng trong tĩnh mạch, trong cơ, trong màng bụng, dưới da hoặc để phân phối trực tiếp vào cơ quan đích hoặc mô đích bằng cách tiêm, truyền, hoặc cách sử dụng khác. Phân phối có thể là tiêm nhanh một liều lớn, truyền trong thời gian ngắn hoặc truyền trong thời gian dài và có thể phân phối thụ động hoặc bằng cách sử dụng bơm truyền thích hợp hoặc bộ dẫn bơm.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch tiêm vô trùng chứa nước và không chứa nước mà có thể chứa chất chống oxy hóa, chất đệm, chất kìm khuẩn, đồng dung môi, chất hoạt động bề mặt, hỗn hợp dung

môi hữu cơ, chất tạo phức xyclodextrin, chất nhũ hóa (để tạo thành và làm ổn định các chế phẩm nhũ tương), các thành phần liposom để tạo thành liposom, các polyme có thể tạo gel để tạo thành các gel polyme, chất bảo vệ đông khô và hỗn hợp các chất để, không kể các tác dụng khác, làm ổn định hoạt chất ở dạng hòa tan và làm cho dược phẩm đẳng trương với máu của người nhận. Dược phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa cũng có thể ở dạng hỗn dịch vô trùng chứa nước và không chứa nước mà có thể chứa chất tạo hỗn dịch và chất làm đặc (R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, p 201-230).

Các dược phẩm này có thể được trình bày trong các đồ chứa liều đơn vị hoặc đồ chứa đa liều, ví dụ ống tiêm hàn kín, lọ và bơm tiêm nạp trước, và có thể được bảo quản trong điều kiện làm khô lạnh (được đông khô) chỉ cần bổ sung chất mang dạng lỏng vô trùng, ví dụ nước để tiêm, ngay trước khi dùng. Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất dưới dạng dược chất trong lọ để hoàn nguyên sau đó nhờ chất pha loãng thích hợp.

Dược phẩm có thể được bào chế bằng cách đông khô hợp chất có công thức (I), hoặc các nhóm phụ của chúng. Đông khô được dùng để chỉ quy trình đông khô dược phẩm. Làm khô lạnh và đông khô do đó được sử dụng như các thuật ngữ đồng nghĩa.

Các dung dịch và hỗn dịch tiêm tức thì có thể được điều chế từ các bột, cốm và viên nén vô trùng.

Dược phẩm theo sáng chế để tiêm ngoài đường tiêu hóa cũng có thể bao gồm các dung dịch, hệ phân tán, hỗn dịch, hoặc nhũ tương chứa nước hoặc không chứa nước vô trùng dược dụng cũng như là bột vô trùng để hoàn nguyên thành dung dịch hoặc hệ phân tán tiêm được vô trùng ngay trước khi dùng. Ví dụ về các chất mang, chất pha loãng, dung môi hoặc chất dẫn chứa nước và không chứa nước thích hợp bao gồm nước, etanol, rượu polyhydric (như glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol, và rượu tương tự), carboxymetylxenluloza và các hỗn hợp thích hợp của chúng, dầu thực vật (như dầu hướng dương, dầu rum, dầu ngô hoặc dầu oliu), và este hữu cơ tiêm được như etyl oleat. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng các nguyên liệu làm đặc như lexithin, bằng cách duy trì cỡ hạt

cần thiết trong trường hợp là hệ phân tán, và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể chứa tá dược như chất bảo quản, chất làm ẩm, chất nhũ hóa, và chất gây rã. Việc ngăn cản hoạt động của các vi sinh vật có thể được đảm bảo bằng cách đưa vào các chất kháng khuẩn và kháng nấm, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol, axit sorbic, và chất tương tự. Cũng mong muốn đưa vào các chất điều chỉnh tính trương như đường, natri clorua, và chất tương tự. Để tạo ra đặc tính hấp thu kéo dài cho dạng dược phẩm tiêm được cần đưa các chất làm chậm hấp thu như nhôm monostearat và gelatin vào.

Theo một phương án điển hình của sáng chế, dược phẩm ở dạng thích hợp để dùng trong tĩnh mạch, ví dụ bằng cách tiêm hoặc truyền. Để sử dụng trong tĩnh mạch, dung dịch có thể được dùng liều dưới dạng, hoặc có thể được bơm vào túi truyền (chứa tá dược dược dụng, như dung dịch nước muối 0,9% hoặc dextroza 5%), trước khi dùng.

Theo một phương án điển hình khác, dược phẩm ở dạng thích hợp để sử dụng dưới da (sub-cutaneous-s.c.).

Các dạng liều dược phẩm thích hợp để sử dụng qua đường miệng bao gồm viên nén (được bao hoặc không được bao), viên nang (vỏ cứng hoặc mềm), viên nén thuôn dài, viên tròn, viên ngậm, siro, dung dịch, bột, cốm, cồn ngọt và hỗn dịch, viên nén đặt dưới lưỡi, viên nhện hoặc miếng dán như miếng dán trong khoang miệng.

Do đó, dược phẩm dạng viên nén có thể chứa dạng liều đơn vị của hoạt chất cùng với chất pha loãng hoặc chất mang trơ như đường hoặc rượu đường, ví dụ; lactoza, sucroza, sorbitol hoặc mannitol; và/hoặc chất pha loãng không có nguồn gốc từ đường như natri cacbonat, canxi phosphat, canxi cacbonat, hoặc xenluloza hoặc dẫn xuất của chúng như xenluloza vi tinh thể (MCC), metyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, và các loại tinh bột như tinh bột ngô. Các viên nén cũng có thể chứa các thành phần chuẩn như chất liên kết và tạo hạt như polyvinylpyrrolidon, chất gây rã (ví dụ, polyme liên kết ngang trương nở được như carboxymetylxenluloza liên kết ngang), chất làm trơn (ví dụ, stearat), chất bảo quản (ví dụ, paraben), chất chống oxy hóa (ví dụ, BHT), chất đệm (ví dụ phosphat

hoặc dung dịch đệm xitrat), và chất sủi như hỗn hợp xitrat/bicacbonat. Các tá dược như vậy là đã biết rõ và không cần bàn luận chi tiết trong sáng chế.

Viên nén có thể được thiết kế để giải phóng dược chất khi tiếp xúc với dịch dạ dày (viên nén giải phóng tức thì) hoặc giải phóng theo cách kiểm soát được (viên nén giải phóng có kiểm soát) trong một khoảng thời gian kéo dài hoặc ở vùng cụ thể của đường GI.

Các chế phẩm viên nang có thể thuộc loại có vỏ gelatin cứng hoặc có vỏ gelatin mềm và có thể chứa hoạt chất ở dạng rắn, bán rắn, hoặc lỏng. Các viên nang gelatin có thể được tạo thành từ gelatin động vật hoặc các dạng tương đương tổng hợp hoặc có nguồn gốc thực vật của chúng.

Dạng liều rắn (ví dụ; viên nén, viên nang v.v.) có thể được bao hoặc không được bao. Các chất bao có thể hoạt động như lớp màng bảo vệ (ví dụ, polyme, sáp hoặc vec-ni) hoặc dưới dạng một bộ phận kiểm soát sự giải phóng dược chất hoặc chỉ nhằm mục đích thẩm mỹ hoặc nhận diện. Lớp bao (ví dụ, polyme loại Eudragit™) có thể được thiết kế để giải phóng hoạt chất ở vị trí mong muốn trong đường dạ dày ruột. Do đó, lớp bao có thể được chọn để bị thoái biến dưới điều kiện pH nhất định trong đường dạ dày ruột, nhờ đó giải phóng chọn lọc hợp chất trong dạ dày hoặc trong bụng hoặc trong hồi tràng, tá tràng, hỗng tràng hoặc ruột kết.

Thay vì, hoặc ngoài, lớp bao, dược chất có thể được trình bày trong cốt rắn chứa chất kiểm soát giải phóng, ví dụ chất làm chậm giải phóng mà có thể được điều chỉnh để giải phóng hợp chất theo cách kiểm soát được trong đường dạ dày ruột. Theo cách khác, dược chất có thể được trình bày trong lớp bao polyme ví dụ, lớp bao polyme polymethacrylat, mà có thể được điều chỉnh để giải phóng có chọn lọc hợp chất trong các điều kiện có độ axit hoặc kiềm khác nhau trong đường dạ dày ruột. Theo cách khác, nguyên liệu cốt hoặc lớp bao làm chậm giải phóng có thể ở dạng polyme dễ bị ăn mòn (ví dụ, polyme maleic anhydrit) mà hầu như bị ăn mòn liên tục khi dạng liều đi qua đường dạ dày ruột. Theo cách khác, lớp bao có thể được thiết kế để gây rã dưới tác động của vi khuẩn trong đường ruột. Theo một cách khác nữa, hoạt chất có thể được bào chế trong hệ phân phối mà kiểm soát thẩm thấu sự giải phóng hợp chất. Dược phẩm giải phóng thẩm thấu và giải phóng chậm khác hoặc giải giải phóng kéo dài (ví dụ dược phẩm dựa trên nhựa trao đổi ion) có thể

được bào chế theo các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Hợp chất có công thức (I) có thể được bào chế với chất mang và được sử dụng ở dạng hạt nano, diện tích bề mặt hạt nano tăng làm tăng sự hấp thu chúng. Ngoài ra, các hạt nano có khả năng xâm nhập trực tiếp vào tế bào. Hệ phân phối dược chất dạng hạt nano được mô tả trong tài liệu "Nanoparticle Technology for Drug Degany", edited by Ram B Gupta and Uday B. Kompella, Informa Healthcare, ISBN 9781574448573, published 13th March 2006. Các hạt nano để phân phối dược chất cũng được mô tả trong tài liệu J. Control. Release, 2003, 91 (1-2), 167-172, và in Sinha *et al.,* Mol. Cancer Ther. August 1, (2006) *5,* 1909.

Dược phẩm thường chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 1% (trọng lượng/trọng lượng) đến 95% và tá dược dược dụng hoặc hỗn hợp tá dược với lượng nằm trong khoảng từ 99% (trọng lượng/trọng lượng) đến 5% (trọng lượng/trọng lượng). Thông thường, dược phẩm chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ xấp xỉ 20% (trọng lượng/trọng lượng) đến xấp xỉ 90%, (trọng lượng/trọng lượng) và tá dược dược dụng hoặc hỗn hợp tá dược với lượng nằm trong khoảng từ 80% (trọng lượng/trọng lượng) đến 10%. Dược phẩm chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 95%, thường nằm trong khoảng từ 20% đến 90%. Dược phẩm theo sáng chế có thể, ví dụ, ở dạng liều đơn vị, như ở dạng ống tiêm, lọ, thuốc đạn, bơm tiêm nạp trước, viên bao đường, viên nén hoặc viên nang.

(Các) tá dược dược dụng có thể được chọn theo dạng vật chất mong muốn của dược phẩm và có thể, ví dụ, được chọn từ các chất pha loãng (ví dụ, các chất pha loãng rắn như chất phụ gia hoặc chất độn; và các chất pha loãng dạng lỏng như dung môi và đồng dung môi), chất gây rã, chất đệm, chất làm trơn, chất trợ dòng, chất kiểm soát giải phóng (ví dụ, sáp hoặc polyme làm chậm hoặc trì hoãn giải phóng), chất liên kết, chất tạo hạt, chất màu, chất dẻo, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất điều vị, chất che vị, chất điều chỉnh tính trương và chất bao.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ có đủ kỹ năng để lựa chọn lượng thích hợp của các thành phần để sử dụng trong dược phẩm. Các viên nén và viên nang được lấy làm ví dụ thường chứa chất gây rã với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 20%, chất làm trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 5%,

chất trợ dòng với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 5% và/hoặc chất phụ gia/hoặc chất độn với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 99% (trọng lượng/trọng lượng) (tùy thuộc vào liều dược chất). Các viên này cũng có thể chứa chất liên kết polyme với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 10% (trọng lượng/trọng lượng), chất chống oxy hóa với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 5% (trọng lượng/trọng lượng), chất màu với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 5% (trọng lượng/trọng lượng). Ngoài ra, viên nén giải phóng chậm còn chứa polyme với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 99% (trọng lượng/trọng lượng) (tùy thuộc vào liều). Lớp bao phim của viên nén hoặc viên nang thường chứa polyme kiểm soát giải phóng (ví dụ, làm chậm) với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 10% (trọng lượng/trọng lượng), chất màu với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 3% (trọng lượng/trọng lượng), và/hoặc chất dẻo với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 2% (trọng lượng/trọng lượng).

Các dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa thường chứa chất đệm với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 20% (trọng lượng/trọng lượng), các chất đồng dung môi với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 50% (trọng lượng/trọng lượng), và/hoặc nước để tiêm (Water for Injection-WFI) với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 99% (trọng lượng/trọng lượng) (tùy thuộc vào liều và nếu được làm khô lạnh). Các dược phẩm để sử dụng trong cơ dưới dạng kho cũng có thể chứa dầu với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 99% (trọng lượng/trọng lượng).

Dược phẩm để dùng qua đường miệng có thể được bào chế bằng cách trộn hoạt chất với các chất mang rắn, nếu muốn tạo hạt hỗn hợp thu được, và xử lý hỗn hợp, nếu muốn hoặc nếu cần, sau khi bổ sung các tác dược thích hợp, thành viên nén, lõi viên bao đường hoặc viên nang. Cũng có thể kết hợp chúng vào polyme hoặc cốt sáp để cho phép hoạt chất khuếch tán hoặc giải phóng với lượng xác định được.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được bào chế dưới dạng các hệ phân tán rắn. Hệ phân tán dạng rắn là các pha phân tán đồng nhất cực kỳ mịn của hai hoặc nhiều loại chất rắn. Dung dịch rắn (hệ phân tán phân tử), một loại hệ phân tán rắn, là đã biết rõ để sử dụng trong công nghệ dược (xem tài liệu (Chiou và Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971)) và hữu dụng để làm tăng tỷ lệ hòa tan và làm tăng độ sinh khả dụng của các dược chất hòa tan kém trong nước.

Sáng chế cũng đề xuất các dạng liều rắn chứa dung dịch rắn được mô tả trong sáng chế. Các dạng liều rắn bao gồm viên nén, viên nang, viên nén nhai được và viên nén dễ phân tán hoặc sủi. Các tá dược đã biết có thể được trộn với dung dịch rắn để thu được dạng liều mong muốn. Ví dụ, viên nang có thể chứa dung dịch rắn được trộn với (a) chất gây rã và chất làm trơn, hoặc (b) chất gây rã, chất làm trơn và chất hoạt động bề mặt. Ngoài ra, viên nang có thể chứa chất độn, như lactoza hoặc xenluloza vi tinh thể. Viên nén có thể chứa dung dịch rắn được trộn với ít nhất một chất gây rã, chất làm trơn, chất hoạt động bề mặt, chất độn và chất gây trượt. Viên nén nhai được có thể chứa dung dịch rắn được trộn với chất độn, chất làm trơn, và nếu muốn chất làm ngọt khác (như chất làm ngọt nhân tạo), và chất điều vị thích hợp. Dung dịch rắn cũng có thể được tạo thành bằng cách phun dung dịch chứa dược chất và polyme thích hợp lên bề mặt của chất mang trơ như hạt đường (hạt tinh bột đường). Các hạt này sau đó có thể được điền đầy vào các nang hoặc được nén thành viên nén.

Dược phẩm có thể được trình bày để sử dụng cho bệnh nhân trong "các gói dùng cho bệnh nhân" chứa toàn bộ liệu trình điều trị trong một gói đơn, thường là vỉ. Các gói dùng cho bệnh nhân có ưu điểm hơn so với các đơn thuốc truyền thống, trong đó dược sỹ chia lượng dược phẩm dùng cho bệnh nhân từ một lượng lớn, ở chỗ bệnh nhân luôn có quyền xem tờ hướng dẫn đi kèm trong gói dùng cho bệnh nhân, thường bị sót trong các đơn thuốc kê cho bệnh nhân. Việc bao gồm tờ hướng dẫn sử dụng đã được thể hiện là giúp cải thiện sự tuân thủ của bệnh nhân theo các hướng dẫn của thầy thuốc.

Dược phẩm dùng khu trú và dùng ở mũi bao gồm thuốc mỡ, kem, thuốc xịt, miếng dán, gel, thuốc nhỏ, và các thuốc đặt (ví dụ thuốc đặt nội nhãn). Các dược phẩm như vậy có thể được bào chế theo các phương pháp đã biết.

Ví dụ về các dược phẩm dùng qua trực tràng hoặc trong âm đạo bao gồm thuốc đạn phụ khoa và thuốc đạn mà có thể, ví dụ, được tạo thành từ nguyên liệu sáp hoặc có thể đúc tạo hình chứa hoạt chất. Các dung dịch chứa hoạt chất cũng có thể được sử dụng để dùng qua đường trực tràng.

Các dược phẩm để dùng bằng cách xông hít có thể ở dạng dược phẩm dạng bột xông hít được hoặc dược phẩm xịt dạng bột hoặc lỏng, và có thể được sử dụng ở

dạng chuẩn sử dụng thiết bị xông hít bột hoặc thiết bị phân tán khí dung. Các thiết bị như vậy là đã biết rõ. Để sử dụng bằng cách xông hít, các dược phẩm dạng bột thường chứa hoạt chất cùng với chất pha loãng rắn trơ dạng bột như lactoza.

Hợp chất có công thức (I) thường được trình bày ở dạng liều đơn vị và, vì thế, sẽ thường bao gồm một lượng đủ hợp chất để tạo ra mức hoạt tính sinh học mong muốn. Ví dụ, dược phẩm chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 1 nanogam đến 2 gam, ví dụ, từ 1 nanogam đến 2 milligam hoạt chất. Trong các khoảng này, các khoảng con cụ thể của hợp chất là 0,1 miligam đến 2 gam hoạt chất (thông thường hơn là từ 10 miligam đến 1 gram, ví dụ, 50 miligam đến 500 miligam), hoặc 1 microgam đến 20 miligam (ví dụ 1 microgam đến 10 miligam, ví dụ, 0,1 miligam đến 2 miligam hoạt chất).

Đối với dược phẩm dùng qua đường miệng, dạng liều đơn vị có thể chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 1 miligam đến 2 gam, cụ thể hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 10 miligam đến 1 gam, ví dụ với lượng nằm trong khoảng từ 50 miligam đến 1 gam, ví dụ, với lượng nằm trong khoảng từ 100 miligam đến 1 gam.

Hoạt chất sẽ được sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị (ví dụ người hoặc động vật) với lượng đủ để đạt được hiệu quả điều trị mong muốn.

Phương pháp điều trị

Hợp chất có công thức (I) và các nhóm phụ như được nêu ở đây có thể hữu dụng để phòng hoặc điều trị nhiều bệnh hoặc tình trạng bệnh do SHP2 gây ra. Ví dụ về các bệnh và tình trạng bệnh như vậy được nêu trên đây.

Hợp chất thường được sử dụng cho đối tượng cần được sử dụng, ví dụ người hoặc động vật, thường là người.

Hợp chất thường được sử dụng với lượng mà hữu dụng để phòng hoặc điều trị và thường không gây độc. Tuy nhiên, trong các tình huống nhất định (ví dụ trong trường hợp các bệnh đe dọa đến tính mạng), lợi ích của việc sử dụng hợp chất có công thức (I) có thể lớn hơn các bất lợi của tác dụng độc hoặc tác dụng phụ bất kỳ, trong trường hợp này có thể được coi là mong muốn sử dụng hợp chất với lượng mà có liên quan đến mức độ độc.

Hợp chất có thể được sử dụng trong một khoảng thời gian dài để duy trì các tác dụng điều trị có lợi hoặc có thể chỉ được sử dụng trong một thời gian ngắn. Theo cách khác các hợp chất này có thể được sử dụng theo cách liên tục hoặc theo cách dùng liều gián đoạn (ví dụ, kiểu theo xung).

Liều hằng ngày thông thường của hợp chất có công thức (I) có thể nằm trong khoảng từ 100 picogam đến 100 miligam mỗi kilogam thể trọng. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng bằng cách truyền liên tục hoặc truyền nhanh một liều lớn.

Lượng hợp chất sử dụng và loại dược phẩm sử dụng sẽ phải phù hợp với bản chất của bệnh hoặc tình trạng sinh lý bệnh cần điều trị và sẽ theo quyết định của thầy thuốc.

Có thể có lợi khi sử dụng hợp chất theo sáng chế dưới dạng đơn chất hoặc kết hợp hợp chất theo sáng chế với chất khác mà tác dụng thông qua cơ chế khác để điều hòa sự phát triển của tế bào nhờ đó điều trị hai trong số các dấu hiệu đặc trưng của sự tiến triển bệnh ung thư. Các thử nghiệm kết hợp có thể được tiến hành, ví dụ, như được mô tả trong tài liệu Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv Enzyme Regulat 1984;22: 27–55.

Hợp chất như được nêu ở đây có thể được sử dụng dưới dạng chất điều trị duy nhất hoặc có thể được sử dụng trong liệu pháp kết hợp với một trong số nhiều hợp chất khác (hoặc các liệu pháp) để điều trị tình trạng bệnh cụ thể, ví dụ bệnh khối u như bệnh ung thư như được mô tả trên đây. Để điều trị các tình trạng bệnh trên đây, thuận lợi là hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều dược chất khác, cụ thể là, với các chất chống ung thư khác hoặc tá dược (chất hỗ trợ trong điều trị) trong liệu pháp ung thư.

Nếu hợp chất có công thức (I) được sử dụng trong liệu pháp kết hợp với một, hai, ba, bốn hoặc nhiều hơn bốn chất điều trị khác (thường là một hoặc hai, thông thường hơn là một), thì các hợp chất này có thể được sử dụng đồng thời hoặc liên tiếp. Trong trường hợp sử dụng liên tiếp, hai hoặc nhiều hợp chất sẽ được sử dụng trong một khoảng thời gian và với lượng và theo cách đủ để đảm bảo rằng thu được tác dụng có lợi và hiệp đồng.

Cần hiểu rằng phương pháp thông thường và thứ tự sử dụng và lượng liều dùng tương ứng và phác đồ dùng cho mỗi thành phần trong hỗn hợp sẽ tùy thuộc vào dược chất khác cụ thể và hợp chất theo sáng chế được sử dụng, đường dùng của các hợp chất này, khối u cụ thể cần điều trị và đối tượng cụ thể cần điều trị.

Tỷ lệ khối lượng của hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất chống ung thư khác khi được dùng dưới dạng hỗn hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tỷ lệ và liều dùng chính xác và tần suất sử dụng sẽ tùy thuộc vào hợp chất cụ thể theo sáng chế và (các) chất chống ung thư khác được sử dụng, tình trạng bệnh cụ thể cần điều trị, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cần điều trị, độ tuổi, cân nặng, giới tính, chế độ ăn, thời gian sử dụng và tình trạng thể chất chung của bệnh nhân cụ thể, phương thức dùng cũng như là thuốc khác mà bệnh nhân có thể đang dùng, là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoài ra, rõ ràng là lượng dùng hàng ngày hữu hiệu có thể được giảm hoặc tăng tùy thuộc vào đáp ứng của đối tượng cần điều trị và/hoặc tùy thuộc vào sự đánh giá của thầy thuốc kê hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với các phương pháp điều trị không hóa trị như xạ trị, liệu pháp quang động lực, liệu pháp gen; phẫu thuật và chế độ ăn được kiểm soát. Liệu pháp xạ trị có thể nhằm mục đích diệt trừ, làm giảm, hỗ trợ, tân hỗ trợ hoặc phòng ngừa.

Để sử dụng trong liệu pháp kết hợp với chất hóa trị khác, hợp chất có công thức (I) và một, hai, ba, bốn hoặc nhiều hơn bốn chất điều trị khác có thể, ví dụ, được bào chế cùng nhau trong một dạng liều chứa hai, ba, bốn hoặc nhiều hơn bốn chất điều trị tức là trong một dược phẩm đơn nhất chứa tất cả các thành phần. Theo cách khác, từng chất điều trị có thể được bào chế riêng rẽ và được trình bày cùng nhau ở dạng kit, tùy ý với hướng dẫn sử dụng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hỗn hợp gồm hợp chất như được nêu ở đây và chất điều trị khác.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất như được nêu ở đây cùng với chất mang dược dụng và một hoặc nhiều chất điều trị như nêu trên.

Theo một phương án dược phẩm chứa hợp chất có công thức I cùng với chất mang dược dụng và tùy ý một hoặc nhiều chất điều trị.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hỗn hợp theo sáng chế để sản xuất dược phẩm để ức chế sự phát triển tế bào khối u.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất sản phẩm chứa hợp chất có công thức I và một hoặc nhiều chất chống ung thư, dưới dạng chế phẩm hỗn hợp dùng đồng thời, riêng rẽ hoặc liên tiếp để điều trị các bệnh nhân mắc ung thư.

Các ví dụ

Các phương pháp tổng hợp

Bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự và/hoặc giống với quy trình chung dưới đây có thể điều chế hợp chất nêu dưới đây.

Các quy trình tổng hợp dưới đây được đề xuất nhằm minh họa cho các phương pháp được sử dụng; đối với quy trình điều chế hoặc bước nhất định, tiền chất sử dụng có thể không nhất thiết phải thu được từ mẻ riêng được tổng hợp theo bước trong phần mô tả được đề xuất.

Nếu hợp chất được mô tả dưới dạng hỗn hợp chứa hai chất đồng phân không đối quang/epime, thì cấu hình của tâm lập thể không được chỉ ra và được thể hiện bằng đường thẳng.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng, hợp chất được tổng hợp bằng quy trình như đã nêu có thể tồn tại dưới dạng solvat ví dụ, hydrat, và/hoặc chứa dung môi dư hoặc lượng nhỏ tạp chất. Hợp chất được phân tách dưới dạng muối, có thể là hệ số tỷ lượng nguyên tức là muối đơn hoặc muối kép, hoặc có hóa học tỷ lượng trung gian.

Một số hợp chất dưới đây được phân tách dưới dạng muối, ví dụ tùy thuộc vào axit được sử dụng trong phương pháp tinh chế. Một vài hợp chất được phân tách dưới dạng bazơ tự do.

Hợp chất chứa một tâm lập thể thường được phân tách dưới dạng chất đồng phân đơn sử dụng HPLC không đối xứng (như được mô tả trong các phương pháp chung); tại (hoặc trước) giai đoạn cuối của trình tự tổng hợp. Trong các trường hợp này, hóa học lập thể được gọi tên theo danh pháp IUPAC, sử dụng các đường hình

nêm 'nét đứt' hoặc 'nét liền'. Trừ khi được quy định theo cách khác, đường thẳng ở tâm lập thể chỉ hợp chất tồn tại dưới dạng hỗn hợp chứa cả hai chất đồng phân.

Hợp chất chứa tâm lập thể thứ hai thường được phân tách dưới dạng chất đồng phân đơn nhờ HPLC đối xứng và/hoặc không đối xứng điều chế.

Chất đồng phân dị cấu quang học có thể được đặc trưng bởi hoạt tính quang học của chúng (tức là dưới dạng chất đồng phân + và –, hoặc chất đồng phân *d* và *l*). Tâm lập thể cũng có thể được ký hiệu là "*R* hoặc *S*" theo danh pháp được phát hiện bởi Cahn, Ingold và Prelog, xem tài liệu *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114, và cũng xem tài liệu Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

Chất đồng phân dị cấu quang học có thể được phân tách bằng một số kỹ thuật bao gồm sắc ký không đối xứng (sắc ký trên chất nền không đối xứng) và các kỹ thuật như vậy là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo cách khác đối với sắc ký không đối xứng, chất đồng phân dị cấu quang học của các hợp chất bazơ có thể được phân tách bằng cách tạo thành các muối đồng phân không đối quang với axit không đối xứng như axit (+)-tartaric, axit (-)-pyroglutamic, axit (-)-di-toluoyl-L-tartaric, axit (+)-mandelic, axit (-)-malic, và axit (-)-camphorsulfonic, phân tách các muối đồng phân không đối quang bằng cách ưu tiên kết tinh, và sau đó phân tách các muối để thu được chất đồng phân đối ảnh riêng của bazơ tự do. Tương tự, các chất đồng phân dị cấu quang học của các hợp chất axit có thể được phân tách bằng cách tạo thành muối chất đồng phân không đối quang với amin không đối xứng như Brucin, Cinchonidin, quinin v.v..

Theo cách khác việc phân tách chất đồng phân đối ảnh có thể được tiến hành bằng cách liên kết cộng hóa trị chất bổ trợ không đối xứng tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh vào hợp chất và sau đó tiến hành phân tách chất đồng phân không đối quang bằng các phương pháp thông thường như sắc ký. Sau đó, phân cắt liên kết cộng hóa trị nêu trên để tạo thành sản phẩm tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh thích hợp. Các ví dụ có thể bao gồm tạo ra este menthol của hợp chất axit.

Nếu hợp chất có công thức (I) tồn tại dưới dạng hai hoặc nhiều dạng đồng phân dị cấu quang học, thì một chất đồng phân đối ảnh trong cặp chất đồng phân

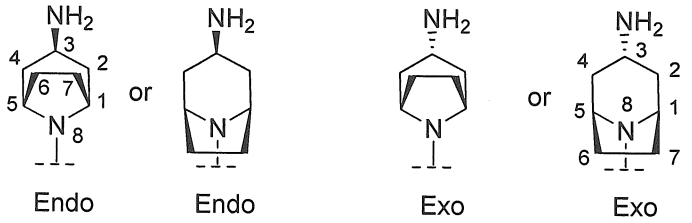
đối ảnh có thể có các ưu điểm hơn so với chất đồng phân đối ảnh còn lại, ví dụ, về hoạt tính sinh học. Do đó, trong các trường hợp nhất định, có thể mong muốn chỉ sử dụng một trong số cặp chất đồng phân đối ảnh, hoặc chỉ một trong số nhiều chất đồng phân không đối quang làm chất điều trị.

Do đó, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) có một hoặc nhiều tâm không đối xứng, trong đó ít nhất 55% (ví dụ, ít nhất 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% hoặc 95%) hợp chất có công thức (I) có mặt dưới dạng chất đồng phân dị cấu quang học đơn (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang). Theo một phương án chung, 99% hoặc hơn 99% (ví dụ, gần như toàn bộ) của tổng lượng hợp chất có công thức (I) có thể có mặt dưới dạng chất đồng phân dị cấu quang học đơn (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang).

Các hợp chất bao gồm các liên kết đối có thể có hóa học lập thể E (đối diện) hoặc Z (cùng với nhau) ở liên kết đôi này. Các nhóm thế trên các gốc dạng vòng hóa trị hai hoặc gốc no (một phần) có thể có cấu hình *cis*- hoặc *trans*. Thuật ngữ cis và trans nếu được sử dụng ở đây là theo danh pháp hóa học (J. Org. Chem. 1970, 35 (9), 2849-2867), và được dùng để chỉ vị trí của các nhóm thế trên gốc vòng.

Đặc biệt được quan tâm là các hợp chất có công thức (I) mà tinh khiết về mặt hóa học lập thể. Nếu hợp chất có công thức (I) được ghi rõ là R chẳng hạn, thì điều này có nghĩa là hợp chất này hầu như không có chất đồng phân S. Nếu hợp chất có công thức (I) được ghi rõ là E chẳng hạn, điều này có nghĩa là hợp chất này hầu như không chứa chất đồng phân Z. Thuật ngữ cis, trans, R, S, E và Z là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ *exo* và *endo* được dùng để chỉ hóa học lập thể của bixycloalkan có cầu nối, như tropan được thế, được mô tả trong tài liệu PAC, 1996, 68, 2193, basic terminology of stereochemistry (IUPAC Recommendations 1996). Nếu nhóm thế, ví dụ, nhóm amin, được hướng về phía cầu nối được đánh số lớn nhất nó được mô tả là *exo*; nếu nó được hướng xa cầu nối được đánh số lớn nhất nó được mô tả là *endo*. Nếu có hai nhóm thế trên cùng một nguyên tử cacbon, thì các thuật ngữ *exo* và *endo* được dùng để chỉ nhóm thế được ưu tiên hơn. Hình vẽ dưới đây minh họa sự mô tả bằng hình ảnh cách xác định amino tropan trong sáng chế.



Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được minh họa, nhưng không bị giới hạn, bởi việc viện dẫn các phương án cụ thể được mô tả trong các ví dụ dưới đây. Các hợp chất được gọi tên, ví dụ, bằng gói đặt tên tự động như AutoNom (MDL), sử dụng các quy tắc IUPAC hoặc được gọi tên bởi nhà cung ứng hóa học. Trong các ví dụ, các thuật ngữ viết tắt dưới đây được sử dụng.

AcOH	axit axetic
Aq.	chứa nước
Boc	*tert*-butyloxycarbonyl
BuLi	butyllithi
Cbz	Carboxybenzyl
DCE	1,2-dicloetan
DCM	diclometan
DIPEA	*N,N*-Diisopropyletylamin
DMF	*N,N*-dimetylformamit
DMSO	dimetyl sulfoxit
Et_3N	trietylamin
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
Et_2O	dietyl ete
Et_3SiH	Trietylsilan
HOAt	1-hydroxyazabenzotriazol
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
IPA	Rượu isopropyl
KO^tBu	Kali *tert*-butoxit
LED	diot phát sáng
MeCN	Axetonitril

MeOH	metanol
min	phút
MS	phép đo phổ khối
$NaBH(OAc)_3$	natri triaxetoxyborohydrua
NaOEt	Natri etoxit
NaOtBu	Natri *tert*-butoxit
NMP	*N*-metyl-2-pyrrolidinon
NMR	phổ cộng hưởng từ hạt nhân
Pd/C	Paladi trên carbon
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)
$Pd(OAc)_2$	paladi(II) axetat
$Pd(PPh_3)_4$	tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)
xăng	phân đoạn ete dầu mỏ với khoảng điểm sôi 40 – 60°C
RT	Nhiệt độ phòng
sat	bão hòa
SEM	2-(trimetylsilyl)etoxymetyl
SiO_2	silic oxit
TBAF	tetrabutylamoni florua
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TLC	sắc ký lớp mỏng
TMSOTf	Trimetylsilyl triflometansulfonat

Các phương pháp tổng hợp

Toàn bộ các nguyên liệu ban đầu và dung môi đều được mua trên thị trường hoặc được điều chế theo tài liệu viện dẫn. Trừ khi được quy định theo cách khác, tất cả các phản ứng được khuấy. Các dung dịch hữu cơ thường được làm khô trên magie sulfat khan. Các quá trình hydro hóa được tiến hành trên thiết bị hydro hóa Parr, bình phản ứng dòng hình khối-Thales H trong các điều kiện được nêu hoặc trong điều kiện bình cầu hydro. Các phản ứng vi sóng được tiến hành trong bình phản ứng vi sóng CEM Discover và Smithcreator, gia nhiệt đến một nhiệt độ hằng định bằng cách chiếu xạ vi sóng với năng lượng thay đổi. Sắc ký cột pha thường

thường được tiến hành trên hệ thống sắc ký nhanh tự động như hệ thống CombiFlash Companion hoặc CombiFlash RF bằng cách sử dụng hộp silic oxit được bao gói sơ bộ (lưới 230-400, cỡ lỗ 40-63 μm). SCX được mua từ nhà cung cấp Supelco và xử lý bằng axit clohydric 1M trước khi sử dụng. Trừ khi được quy định theo cách khác, đầu tiên hỗn hợp phản ứng cần được tinh chế được pha loãng bằng MeOH và tạo axit bằng một vài giọt AcOH. Nạp dung dịch này trực tiếp lên cột SCX và rửa bằng MeOH. Sau đó giải hấp nguyên liệu mong muốn bằng cách rửa bằng dung môi như NH_3 1% trong MeOH. Tiến hành tinh chế bằng silicagel trao đổi ion NH_2 với các cột Strata NH_2 (55 μm, 70 Å), nạp trực tiếp lên cột NH_2 và giải hấp bằng dung môi như metanol. Các cột silicagel Biotage® KP-NH SNAP được mua từ nhà cung ứng Biotage®. Tiến hành tinh chế pha đảo bằng cách sử dụng các cột silicagel Biotage® SNAP Ultra C18 và được mua từ Biotage®.

Số liệu NMR

Phổ ^{1}H NMR đạt được nhờ thiết bị đo phổ khối Bruker Avance III ở 400 MHz, AL400 (400 MHz; được sản xuất bởi JEOL), Mercury 400 (400 MHz; được sản xuất bởi Agilent Technologies, Inc.), hoặc thiết bị đo phổ khối 500MHz Bruker Avance III HD NMR. Cả hai đỉnh trung tâm của clorofom-*d*, dimetylsulfoxit-d_6 hoặc chất chuẩn nội tetrametylsilan được sử dụng làm đối chứng. Đối với số liệu NMR, trong đó số proton được ấn định là nhỏ hơn so với số proton theo lý thuyết trong phân tử, giả sử là (các) tín hiệu bị sót rõ ràng bị che khuất bởi các đỉnh dung môi và/hoặc nước. Ngoài ra, nếu phổ thu được trong các dung môi phân cực proton NMR, trao đổi các proton NH và/hoặc OH với dung môi xảy ra và do đó các tín hiệu như vậy thường không được quan sát.

Hệ thống LC-MS phân tích và điều chế

Mô tả hệ thống LC-MS phân tích và phương pháp

Trong các ví dụ dưới đây, các hợp chất được đặc trưng bởi phép đo phổ khối sử dụng các hệ thống và các điều kiện hoạt động nêu dưới đây. Nếu các nguyên tử có các đồng vị khác nhau có mặt và một số khối được đề cập, số khối đề cập cho hợp chất này là số khối đồng vị đơn (tức là ^{35}Cl; ^{79}Br v.v.).

Shimadzu Nexera

Hệ thống HPLC: bộ lấy mẫu tự động Shimadzu SIL-30AC/bơm 2x Shimadzu LC-30AD

Bộ phát hiện phổ khối: bộ phát hiện phổ khối một lần tứ cực Shimadzu LCMS-2020

Bộ phát hiện thứ hai: bộ phát hiện mạch điot Shimadzu SPD-M20A

Các điều kiện hoạt động của MS

Điện thế Qarray DC: 20V trên ES Pos (-20V trên ES Neg)

Tốc độ dòng khí làm khô: 20,0 L/phút

Nhiệt độ DL: 300°C

Nhiệt độ khối nhiệt: 350°C

Tốc độ dòng khí phun: 1,5 L/phút

Khoảng quét: 100-750 amu

Phương thức ion hóa: chuyển đổi âm-dương phun điện

Hệ thống Agilent 1290 Infinity II-6130 LC-MS

Hệ thống HPLC: Agilent 1290 Infinity II

Bộ phát hiện phổ khối: bộ phát hiện phổ khối một lần tứ cực Agilent 6130

Bộ phát hiện thứ hai: bộ phát hiện mạch điot Agilent 1290 Infinity II

Các điều kiện hoạt động của MS

Điện thế mao dẫn: 3000V

Bộ phân mảnh/khuếch đại: 70

Khuếch đại: 1

Tốc độ dòng khí làm khô: 13,0 L/phút

Nhiệt độ khí: 350°C

Áp suất phun: 40 psig

Khoảng quét: 150-1000 amu

Nhiệt độ khí bao: 360°C

Tốc độ dòng khí bao: 10,0 L/phút

Điện áp vòi phun: 300 (kiểu +ve)/1750 (kiểu -ve)

Phương thức ion hóa: Chuyển đổi âm-dương phun điện dòng tia Agilent

Phổ LCMS được đo theo cách khác bằng SQD do tập đoàn Waters sản xuất trong hai điều kiện sau, và các giá trị $[M+H]^+$ được thể hiện.

Phát hiện MS: ESI dương tính

Phát hiện UV: 254 nm

Tốc độ dòng của cột: 0,5 mL/phút

Pha động: nước/axetonitril (axit formic 0,1%)

Thể tích tiêm: 1 µL

Phương pháp

Cột: Acguity BEH, 2,1×50 mm, 1,7 µm

Gradien:

Thời gian (phút)	nước/axetonitril (axit formic 0,1%)
0	95/5
0,1	95/5
2,1	5/95
3,0	dừng

Mô tả phương pháp và hệ thống LC-MS điều chế

LC-MS điều chế là phương pháp chuẩn và hữu hiệu được sử dụng để điều chế các phân tử hữu cơ nhỏ như các hợp chất được mô tả ở đây. Các phương pháp sắc ký lỏng (LC) và đo phổ khối (MS) có thể được thay đổi để phân tách tốt hơn các nguyên liệu thô và phát hiện tốt hơn các mẫu bằng MS. Việc tối ưu hóa phương pháp LC gradien điều chế có liên quan đến việc thay đổi cột, các dung dịch giải hấp dễ bay hơi và các chất điều biến, và gradien. Các phương pháp là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này để tối ưu hóa các phương pháp LC-MS điều chế và sau đó sử dụng chúng để tinh chế các hợp chất. Các phương pháp như vậy được mô tả trong tài liệu Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC-MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64 và Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9.

Một vài hệ thống tinh chế hợp chất thông qua LC-MS điều chế được mô tả dưới đây mặc dù người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng các hệ thống và phương pháp khác với hệ thống và phương pháp mô tả có thể được sử dụng. Từ thông tin nêu ở đây, hoặc sử dụng các hệ thống sắc ký khác, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể tinh chế các hợp chất được mô tả ở đây bằng LC-MS điều chế.

Hệ thống LC-MS tinh chế nhằm vào khối lượng

LC-MS điều chế là một phương pháp chuẩn và hữu hiệu được dùng để tinh chế các phân tử hữu cơ nhỏ như các hợp chất được mô tả ở đây. Các phương pháp sắc ký lỏng (LC) và đo phổ khối (MS) có thể được thay đổi để phân tách tốt hơn các nguyên liệu thô và phát hiện tốt hơn các mẫu bằng MS. Việc tối ưu hóa phương pháp LC gradien điều chế sẽ bao gồm thay đổi cột, dung dịch giải hấp dễ bay hơi và chất cải biến, và gradien. Các phương pháp là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này để tối ưu hóa các phương pháp LC-MS điều chế và sau đó sử dụng chúng để tinh chế các hợp chất. Các phương pháp như vậy được mô tả trong tài liệu Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64 và Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9.

Một hệ thống tinh chế các hợp chất thông qua LC-MS điều chế như vậy được mô tả dưới đây mặc dù người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng các hệ thống và các phương pháp khác với các hệ thống và phương pháp được mô tả có thể được sử dụng. Cụ thể là, phương pháp dựa trên LC điều chế pha thường có thể được sử dụng thay vì các phương pháp pha đảo được mô tả ở đây. Hầu hết các hệ thống LC-MS điều chế sử dụng LC pha đảo và các chất điều biến có tính axit dễ bay hơi, vì cách tiếp cận này rất hiệu quả để tinh chế các phân tử nhỏ và vì các dung dịch giải hấp tương thích với phép đo phổ khối phun điện ion dương. Theo cách khác, có thể sử dụng các dung dịch sắc ký khác để tinh chế các hợp chất ví dụ, các chất cải biến LC pha thường, theo cách khác pha động được đệm, có tính bazơ v.v. như nêu trong các phương pháp phân tích được mô tả trên đây.

Hệ thống điều chế Agilent 1260 LC-MS

Phần cứng:

Bộ lấy mẫu tự động: G2260A Prep ALS

Bơm: Bơm 2x G1361A Prep đối với gradien dòng điều chế, bơm G1311C Quat VL để bơm chất điều biến trong dòng điều chế và bơm G1310B Iso để tạo thành dòng bơm

Bộ phát hiện UV: G1365C 1260 MWD

Bộ phát hiện MS: LC-MS tứ cực G6120B

Bộ thu gom phân đoạn: 2x G1364B 1260 FC-PS

Bộ tách hoạt động G1968D

Phần mềm:

Agilent OpenLab C01.06

Các điều kiện hoạt động MS Agilent:

Điện áp mao dẫn:	3000 V
Bộ phân mảnh/khuếch đại:	70/1
Tốc độ dòng khí làm khô:	12,0 L/phút
Nhiệt độ khí làm khô:	275 °C
Áp suất phun:	40 psig
Nhiệt độ bình bay hơi:	200 °C
Khoảng quét:	125-800 amu
Phương thức ion hóa:	phun điện dương

Các cột:

1. Waters XBridge Prep C18 5m OBD 100x19mm

Thường được sử dụng cho các phương pháp dựa trên amoni bicacbonat

2. Waters SunFire Prep C18 OBD 5m 100x19mm

Thường được sử dụng cho các phương pháp dựa trên TFA

3. Waters XBridge Prep Phenyl 5m OBD 100x19mm

Thường được sử dụng cho các phương pháp dựa trên amoni axetat có pH trung tính

4. Supelco Ascentis RP-Amit 5m 100x21,2mm

Thường được sử dụng cho các phương pháp dựa trên axit formic

5. Phenomenex Synergi Fusion-RP 4m 100x21,2mm

Thường được sử dụng cho các phương pháp dựa trên axit formic

Các dung dịch giải hấp:

Dung môi A: Nước

Dung môi B: Axetonitril

Dung môi C: lựa chọn các chất cải biến sẵn có:

Axit trifloaxetic 2,5% trong nước

Axit formic 2,5% trong nước

Amoni bicacbonat 250mM trong nước pH 9,4

Amoni axetat 250mM

Tạo dung môi:

90:10 Metanol: Nước + Axit formic 0,2% (đối với tất cả các loại sắc ký)

Các phương pháp:

Theo vết phân tích, hầu hết loại sắc ký điều chế thích hợp được chọn. Một thủ tục thông thường là chạy LC-MS phân tích sử dụng loại sắc ký (pH thấp hoặc cao) phù hợp nhất đối với cấu trúc của hợp chất. Một khi vết phân tích cho thấy sắc ký tốt thì phương pháp điều chế thích hợp của loại này được chọn. Các điều kiện chạy thông thường cho cả phương pháp sắc ký pH cao và thấp là:

Tốc độ dòng: 25 mL/phút

Gradien: thông thường tất cả các gradien đều có bước 0,4 phút ban đầu với 95% A + 5% B (với chất cải biến bổ sung C). Sau đó theo vết phân tích, gradien 6,6 phút được chọn để đạt được sự phân tách tốt (ví dụ, từ 5% đến 50% B để giữ lại các hợp chất ở đoạn đầu; từ 35% đến 80% B để giữ lại các hợp chất ở đoạn giữa và v.v.)

Rửa: Bước rửa 1,6 phút được tiến hành ở cuối gradien

tốc độ dòng kết hợp: 0,8 mL/phút

Dung môi:

Tất cả các hợp chất thường được hòa tan trong 100% MeOH hoặc 100% DMSO

Từ thông tin được đề cập người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể tinh chế các hợp chất được mô tả ở đây bằng LC-MS điều chế.

Hệ thống Waters Fractionlynx

Phần cứng:

Bộ lấy mẫu tự động vòng kép 2767/bộ thu gom phân đoạn

Bơm điều chế 2525

CFO (bộ tổ chức chất lỏng trong cột) để lựa chọn cột

RMA (bộ quản lý tác nhân phản ứng Waters) dưới dạng bơm kết hợp

Thiết bị đo phổ khối Waters ZQ

Thiết bị phát hiện mạch điot quang Waters 2996

Thiết bị đo phổ khối Waters ZQ

Phần mềm:

Masslynx 4.1

Các điều kiện chạy Waters MS:

Điện thế mao dẫn:	3,5 kV (3,2 kV trên ES âm tính)
Điện thế đầu hình nón:	25 V
Nhiệt độ nguồn:	120°C
Bộ nhân:	500 V
Khoảng quét:	125-800 amu
Phương thức ion hóa:	phun điện dương hoặc phun điện âm

Theo cách khác sắc ký cột HPLC điều chế pha đảo được tiến hành ở các điều kiện sau.

Cột: CAPCELL PAK C18 AQ do SHISEIDO sản xuất, 30x50 mm, 5 µm

Bước sóng phát hiện UV:	254 nm
Tốc độ dòng của cột:	40 mL/phút
Pha động:	nước/axetonitril (axit formic 0,1%)
Thể tích tiêm:	1,0 mL
Phương pháp gradien bazơ:	nước/axetonitril 0%-50% (8 phút)

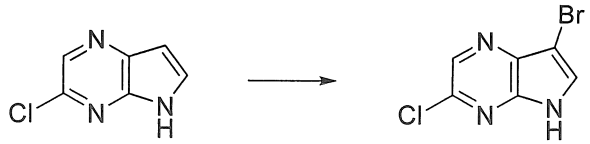
Sắc ký điều chế đối xứng

Hợp chất ví dụ được mô tả trải qua sự tinh chế HPLC, nếu được mô tả, bằng cách sử dụng các phương pháp được thực hiện theo các khuyến cáo như được mô tả trong tài liệu Snyder L. R., Dolan J. W., High-Performance Gradien Elution The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model, Wiley, Hoboken, 2007.

Sắc ký điều chế không đối xứng

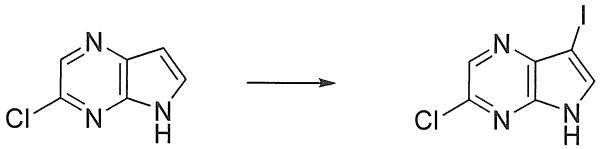
Các quy trình phân tách điều chế sử dụng các pha tĩnh không đối xứng (Chiral Stationary Phase-CSP) là kỹ thuật tự nhiên được áp dụng để dung giải hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh. Tương tự, sắc ký điều chế không đối xứng có thể được áp dụng để phân tách các chất đồng phân không đối quang và các phân tử đối xứng. Các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này để tối ưu hóa các quy trình phân tách không đối xứng điều chế trên các pha CSP và sau đó sử dụng chúng để tinh chế các hợp chất. Các phương pháp như vậy được mô tả trong tài liệu Beesley T. E., Scott R.P.W.; Chiral Chromatography; Wiley, Chichester, 1998.

Quy trình điều chế 1: 7-Bromo-3-clo-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin



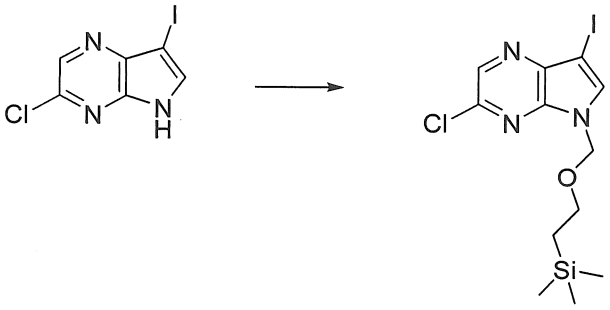
Bổ sung từ từ *N*-Bromosucxinimit (25,5 g, 0,143 mol) vào hỗn hợp chứa 3-clo-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin (20 g, 0,13 mol) trong DMF (200 mL) đã khuấy được làm lạnh trên bể đá trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được để lão hóa qua đêm, làm ấm đến nhiệt độ xung quanh. Bổ sung nước (200mL) và khuấy huyền phù đặc thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phân tách chất rắn bằng cách lọc, và rửa bằng nước (100 mL), sau đó bằng xăng (100 mL) và làm khô qua đêm trong chân không ở nhiệt độ 40°C, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (27,7 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 12,73 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,18 (1H, d).

Quy trình điều chế 2: 3-clo-7-iodo-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin



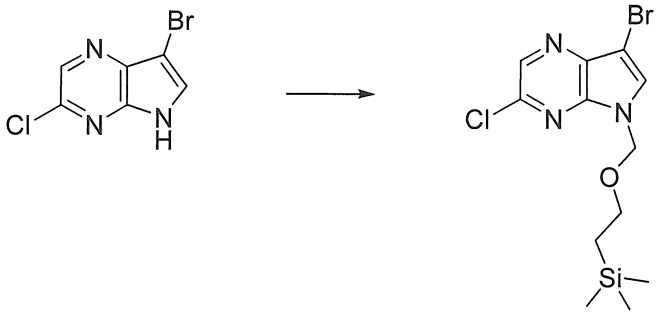
Bổ sung *N*-Iodosucxinimit (7,88 g, 35 mmol) vào dung dịch chứa 3-clo-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin (5,36 g, 35 mmol) trong DMF (175 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước cho đến khi xuất hiện kết tủa. Thu gom chất rắn bằng cách lọc chân không, rửa bằng nước và làm khô trong lò chân không trong 24 giờ, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,06 g). MS: $[M+H]^+ = 279$.

Quy trình điều chế 3: 3-clo-7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin



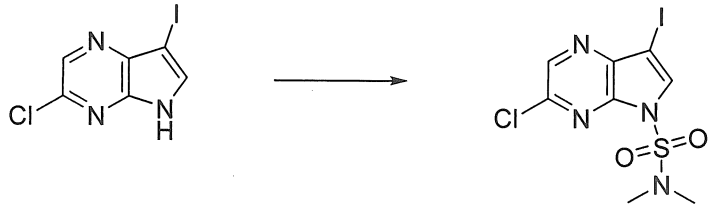
Hòa tan 3-clo-7-iodo-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin (9,06 g, 32,6 mmol) trong THF (163 mL) và bổ sung từng phần natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 1,70 g, 42,4 mmol) trong 1 giờ ở 0-4°C (bể đá). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến 11°C và sau đó làm lạnh đến 0-4°C (bể đá). Bổ sung từng giọt 2-(Trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (7,07 g, 42,4 mmol) giữ nhiệt độ dưới 7°C và khuấy dung dịch đỏ/cam đậm trong 1 giờ và làm ấm đến nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3x). Cho các dung dịch hữu cơ thu gom được đi qua bộ tách pha và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-50%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (13 g), MS: $[M+H]^+ = 410$.

Quy trình điều chế 4: 7-Bromo-3-clo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin



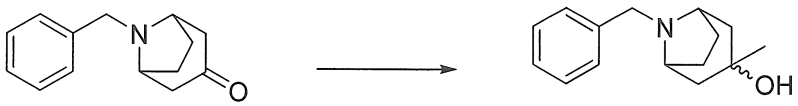
Được điều chế theo cách tương tự với 3-clo-7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin ngoại trừ sử dụng 7-bromo-3-clo-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin, để thu được hợp chất nêu ở đề mục, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,64 (1H, s), 8,38 (1H, s), 5,60 (2H, s), 3,54 (2H, t), 0,92-0,77 (2H, m), -0,08-0,10 (9H, m).

Quy trình điều chế 5: 3-clo-7-iodo-*N*,*N*-dimetyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-5-sulfonamit



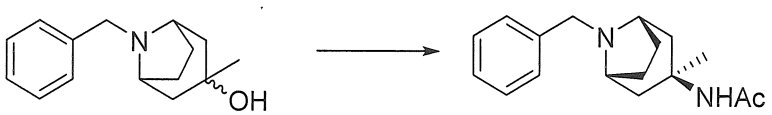
Hòa tan 3-clo-7-iodo-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin (5,0 g, 17,93 mmol) trong THF (89,6 mL) và bổ sung từng phần natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 0,932 g, 23,31 mmol) trong 1 giờ ở nhiệt độ 0-4°C (bể đá). Bổ sung nhỏ giọt dimetylsulfamoyl clorua (2,5 mL, 23,31 mL) và khuấy dung dịch trong 18 giờ. Bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3x). Cho các dung dịch hữu cơ thu gom được đi qua bộ tách pha và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (DCM), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,12 g), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,76 (1H, s), 8,34 (1H, s), 2,97 (6H, s).

Quy trình điều chế 6: 8-Benzyl-3-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-ol



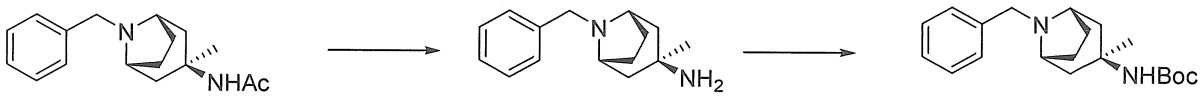
Bổ sung metylmagie clorua 3,0 mol/L trong dung dịch THF (29,4 mL, 88,4 mmol) vào dung dịch chứa 8-benzyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-on (4,28 g, 19,9 mmol) trong THF (47,0 mL) trong điều kiện bể đá khô-MeCN, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở nhiệt độ này và sau đó 20 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa ở nhiệt độ 0°C và chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng nước và dung dịch natri clorua bão hòa, và làm khô trên natri sulfat khan. Sau khi lọc ra chất hút ẩm, loại dung môi ở áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (NH silicagel, gradien giải hấp, 20-50%, CH_2Cl_2:xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,50 g) MS: $[M+H]^+$= 232.

Quy trình điều chế 7: *N*-{*endo*-8-Benzyl-3-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl}axetamit



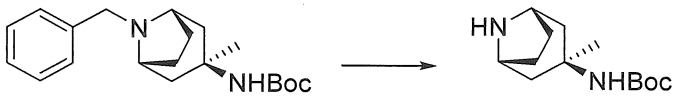
Bổ sung nhỏ giọt axit sulfuric đậm đặc (18 mL) vào dung dịch chứa 8-benzyl-3-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-ol (4,28 g, 18,48 mmol) trong axetonitril (26 mL) trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C, và khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Rót hỗn hợp phản ứng vào đá (khoảng 200 g), và bazơ hóa (khoảng pH 10) bằng dung dịch natri hydroxit 5 mol/L (khoảng 100 mL). Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng nước và dung dịch natri clorua bão hòa, và làm khô trên natri sulfat khan. Sau khi lọc ra chất hút ẩm, loại dung môi ở áp suất giảm. Rửa cặn bằng dietylete và xăng, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,45 g) MS: $[M+H]^+$= 273.

Quy trình điều chế 8: *tert*-Butyl *N*-{*endo*-8-benzyl-3-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl}carbamat



Bổ sung axit clohydric 6 mol/L (80 mL) vào *N*-{*endo*-8-benzyl-3-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl}axetamit và khuấy hỗn hợp trong 11 ngày ở 140°C. Bazơ hóa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch natri hydroxit 4 mol/L ở nhiệt độ 0°C, và 1,4-dioxan (20 mL), và bổ sung di-*tert*-butyl dicacbonat (3,93 g, 18,0 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở 0°C, và 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng nước và dung dịch natri clorua bão hòa, và làm khô trên natri sulfat khan. Sau khi lọc ra chất hút ẩm, loại dung môi ở áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-10% MeOH-DCM) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,05 g). MS: $[M+H]^+$= 331.

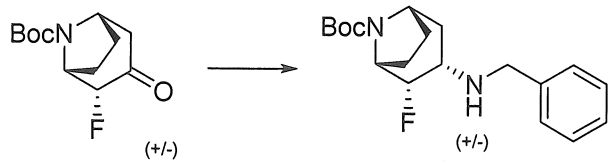
Quy trình điều chế 9: *tert*-Butyl *N*-{*endo*-3-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl}carbamat



Bổ sung $Pd(OH)_2/C$ (Pd 10% khối lượng, 637 mg, 0,454 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-{*endo*-8-benzyl-3-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl}carbamat (3,0 g, 9,08 mmol) trong MeOH (20 mL) và hydro hóa phản ứng ở áp suất xung quanh và RT trong 24 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm xelit và làm

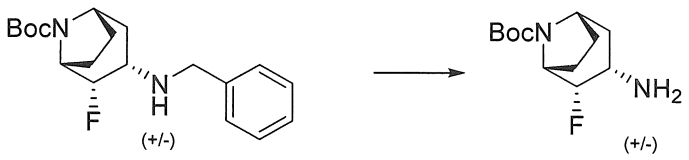
bay hơi dịch lọc. Nghiền cặn với dietyl ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,86 g). MS: $[M+H]^+$= 241.

Quy trình điều chế 10: *rac-tert*-Butyl (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(benzylamino)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



Bổ sung benzylamin (4,94 mL, 45,24 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (13,08 g, 61,70 mmol) vào dung dịch chứa *rac-tert*-butyl (1*S*,2*S*,5*R*)-2-flo-3-oxo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (10 g, 41,1 mmol) trong DCE (97,93 mL). Sau khi khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM (100 mL) và dung dịch natri cacbonat bão hòa (200 mL). Tách lớp hữu cơ, cho đi qua bộ tách pha và cô trong chân không. Cặn được phân bố giữa dietyl ete (100 mL) và chiết trong HCl 0,1M (3 x 100 mL). Rửa các dịch chiết thu gom được bằng dietyl ete (300 mL). Sau khi bazơ hóa bằng NaOH 5M cho đến pH 9, chiết pha chứa nước bằng EtOAc (3 x 300 mL), và làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Tinh chế chất thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-50%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,83 g), ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 7,41-7,30 (4H, m), 7,30-7,23 (1H, m), 4,69 (1H, d), 4,50 (1H, s), 4,25 (1H, s), 3,85 (1H, d), 3,80 (1H, d), 3,05-2,82 (1H, m), 1,93 (2H, s), 1,87-1,79 (1H, m), 1,72 (1H, d), 1,65-1,51 (2H, m), 1,47 (9H, s).

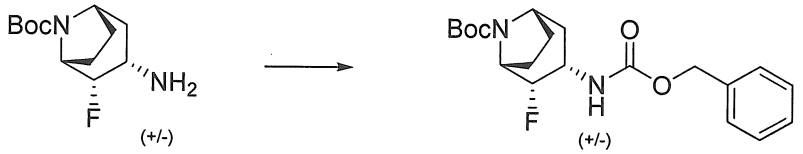
Quy trình điều chế 11: *rac-tert*-Butyl (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



Hòa tan *rac-tert*-Butyl (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(benzylamino)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (0,419 g, 1,25 mmol) và Pd/C (10%, 0,133 g, 0,13 mmol) trong axit axetic băng/etanol (1:3, 6,27 mL) và khuấy trong môi trường khí hydro ở 1 bar trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp bằng cách sử dụng màng lọc vi sợi thủy

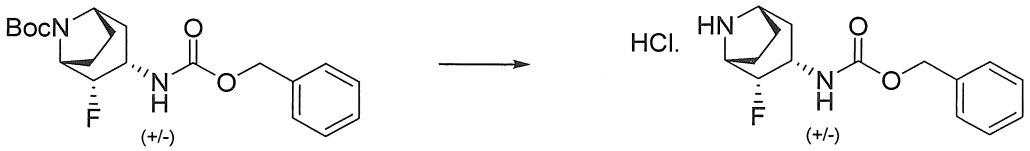
tinh GF/A và cô trong chân không. Cặn được phân bố giữa clorofom/IPA (9:1) (5,0 mL) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (5,0 mL). Chiết pha chứa nước bằng clorofom/IPA (9:1) (3x), và cho các dung dịch hữu cơ thu gom được đi qua bộ tách pha và cô trong chân không, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (305 mg), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 4,46-4,37 (1H, m), 4,31 (2H, s), 4,07 (1H, s), 3,00-2,81 (1H, m), 1,79 (2H, d), 1,64-1,43 (5H, m), 1,43-1,34 (9H, m).

Quy trình điều chế 12: *rac-tert*-Butyl (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



Bổ sung DIPEA (0,653 mL, 3,75 mmol) và benzyl clorofomat (0,213 mL, 1,50 mmol) vào *rac-tert*-butyl (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (305 mg, 1,25 mmol) đã hòa tan trong DCM/THF (8:1, 6,25 mL) trong điều kiện làm lạnh bằng đá. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, chiết hỗn hợp thu được bằng diclometan ba lần. Cho các dung dịch hữu cơ thu gom được đi qua bộ tách pha và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-40%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (487 mg), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,37 (5H, s), 5,77 (1H, s), 5,05 (2H, s), 4,56 (1H, d), 4,35 (1H, s), 4,13 (1H, s), 4,01-3,73 (1H, m), 1,91-1,49 (6H, m), 1,40 (9H, s).

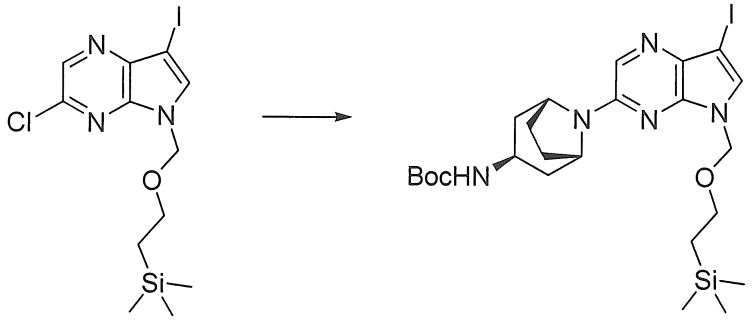
Quy trình điều chế 13: *rac*-Benzyl *N*-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat hydroclorua



Bổ sung HCl 4M trong 1,4-dioxan (2,15 mL) vào *rac-tert*-butyl (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (0,487 g, 1,29 mmol) trong DCM (2,15 mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, để thu được hợp chất

nêu ở đề mục (404 mg) ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 7,49-7,28 (5H, m), 5,14 (2H, s), 4,38-4,24 (1H, m), 4,17-3,98 (2H, m), 2,32-2,06 (4H, m), 2,03 (2H, dd).

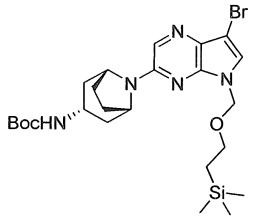
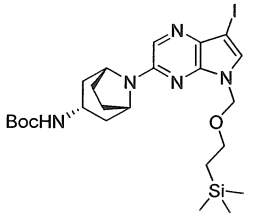
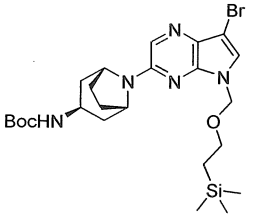
Quy trình điều chế chung 1: *tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-(7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat

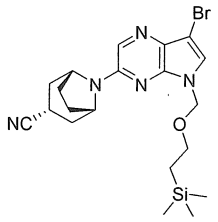
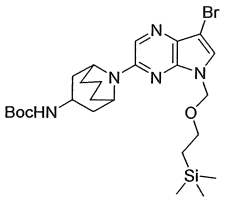
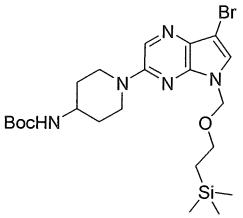
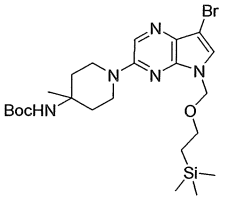


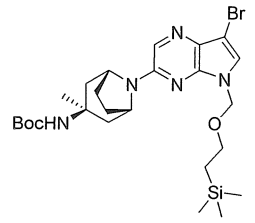
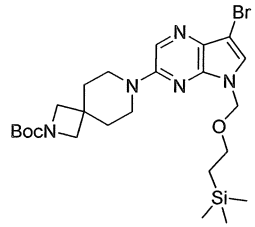
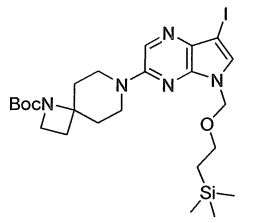
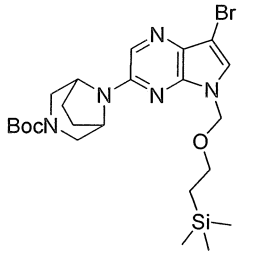
Ống vi sóng có dung tích 30mL được nạp 3-clo-7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin (2,90 g, 7,08 mmol), *tert*-butyl *N*-(*endo*-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamat (3,20 g, 14,2 mmol) và NMP (6,0 mL). Loại khí bình và nạp lại N_2 (3x). Bổ sung di-iso-propyletylamin (2,47 mL, 14,2 mmol) và đóng nắp ống lại, bịt kín và gia nhiệt đến nhiệt độ 150°C trong 3 ngày trong bể cát. Sau khi làm nguội, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, sau đó rửa bằng dung dịch nước muối/dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (3x). Làm khô pha hữu cơ ($MgSO_4$) và làm bay hơi. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 5-35% EtOAc/xăng) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,59 g). MS: $[M+H]^+ = 600,2$.

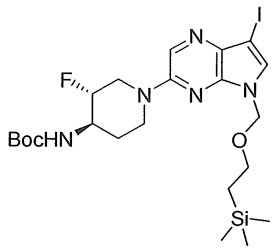
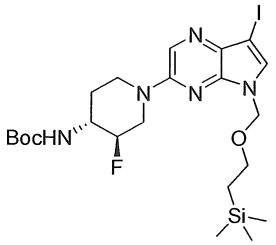
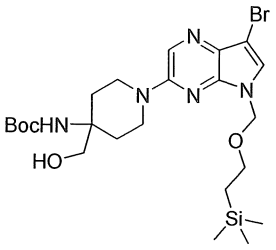
Các hợp chất trong bảng 1 dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong quy trình chung 1, bắt đầu từ pyrrolopyrazin được bảo vệ được thế thích hợp và thay đổi amin (được tổng hợp như được mô tả trên đây với các thay đổi đáng kể bất kỳ được chỉ ra dưới đây).

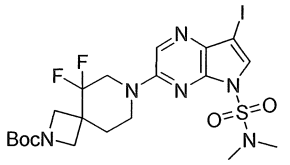
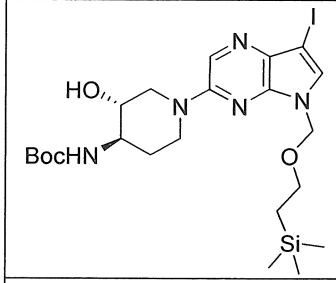
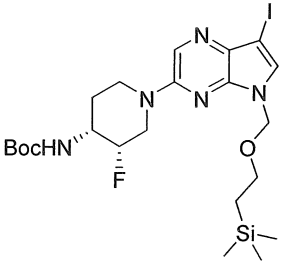
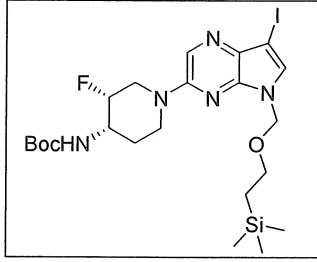
Bảng 1

Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	*tert*-Butyl *N*-[*exo*-8-(7-bromo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	552	Được điều chế giống như quy trình chung 1 bằng cách sử dụng 7-bromo-3-clo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin, *tert*-butyl *N*-(*exo*-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamat và DMSO thay vì sử dụng NMP làm dung môi, gia nhiệt trong 18 giờ.
	*tert*-Butyl *N*-[*exo*-8-(7-Iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	600	Được điều chế giống như quy trình chung 1 bằng cách sử dụng 3-clo-7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin và *tert*-butyl *N*-(*exo*-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamat, gia nhiệt trong 96 giờ.
	*tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-(7-bromo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	552	Được điều chế giống như quy trình chung 1 bằng cách sử dụng 7-bromo-3-clo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin và DMSO thay vì sử dụng NMP làm dung môi, gia nhiệt trong 12 giờ.

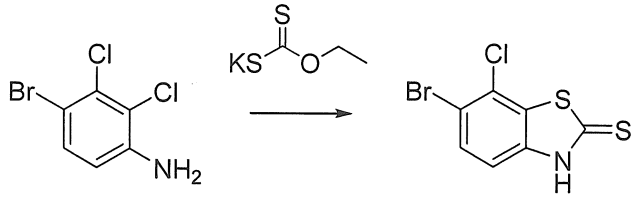
Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	*exo*-8-(7-Bromo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-carbonitril	462	Được điều chế giống như quy trình chung 1 bằng cách sử dụng 7-bromo-3-clo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin, *exo*-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-carbonitril và DMSO thay vì sử dụng NMP làm dung môi, gia nhiệt trong 18 giờ.
	*tert*-Butyl *N*-[9-(7-bromo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-3-yl]carbamat	566	Được điều chế giống như quy trình chung 1 bằng cách sử dụng 7-bromo-3-clo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin, *tert*-butyl *N*-{9-azabixyclo[3.3.1]nonan-3-yl}carbamat và DMSO thay vì sử dụng NMP làm dung môi, gia nhiệt trong 18 giờ.
	*tert*-Butyl *N*-[1-(7-bromo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl]carbamat	526	Được điều chế giống như quy trình chung 1 bằng cách sử dụng 7-bromo-3-clo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin, *tert*-butyl *N*-(piperidin-4-yl)carbamat và DMSO thay vì sử dụng NMP làm dung môi, gia nhiệt trong 18 giờ.
	*tert*-Butyl *N*-[1-(7-bromo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-4-metylpiperidin-4-yl]carbamat	540	Được điều chế giống như quy trình chung 1 bằng cách sử dụng 7-bromo-3-clo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin, *tert*-butyl *N*-(4-metylpiperidin-4-yl)-carbamat và DMSO thay vì sử dụng NMP làm dung môi, gia nhiệt trong 18 giờ.

Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	*tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-(7-bromo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-3-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	566	Được điều chế giống như quy trình chung 1 bằng cách sử dụng 7-bromo-3-clo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin, và *tert*-butyl *N*-{*endo*-3-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl}carbamat bằng cách sử dụng DMSO thay vì sử dụng NMP làm dung môi, gia nhiệt trong 18 giờ.
	*tert*-Butyl 7-(7-bromo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat	552	Được điều chế giống như quy trình chung 1 bằng cách sử dụng 7-bromo-3-clo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin và *tert*-butyl 2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat
	*tert*-Butyl 7-(7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-1,7-diazaspiro[3.5]nonan-1-carboxylat	600	Được điều chế giống như quy trình chung 1 bằng cách sử dụng 3-clo-7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin và *tert*-butyl 1,7-diazaspiro[3.5]nonan-1-carboxylat
	*tert*-Butyl 8-(7-bromo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-carboxylat	538	Được điều chế giống như quy trình chung 1 bằng cách sử dụng 7-bromo-3-clo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin và *tert*-butyl 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-carboxylat, gia nhiệt trong 4 ngày.

Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	*tert*-Butyl *N*-[(3*S*,4*S*)-3-flo-1-(7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl]carbamat	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,33 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,06 (1H, d), 5,47 (2H, s), 4,58-4,31 (2H, m), 4,15 (1H, d), 3,72 (1H, s), 3,53 (2H, t), 3,26-3,12 (2H, m), 1,97-1,78 (1H, m), 1,58-1,45 (1H, m), 1,40 (9H, s), 0,85 (2H, t), -0,07--0,10 (9H, m).	Được điều chế giống như quy trình chung 1 bằng cách sử dụng 3-clo-7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin và *tert*-butyl *N*-[(3*S*,4*S*)-3-flopiperidin-4-yl]carbamat, gia nhiệt trong 48 giờ.
	*tert*-Butyl *N*-[(3*R*,4*R*)-3-flo-1-(7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl]carbamat	592	Được điều chế giống như quy trình chung 1 bằng cách sử dụng 3-clo-7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin, *tert*-butyl *N*-[(3*R*,4*R*)-3-flopiperidin-4-yl]carbamat, và tetraetyletylendiamin, gia nhiệt trong 72 giờ.
	*tert*-Butyl *N*-[1-(7-bromo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-4-yl]carbamat	556	Được điều chế giống như quy trình chung 1 bằng cách sử dụng 7-bromo-3-clo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin, *tert*-butyl *N*-[4-(hydroxymetyl)piperidin-4-yl]carbamat, và DMSO thay vì sử dụng NMP làm dung môi, gia nhiệt trong 3 giờ trong vi sóng ở nhiệt độ 150°C.

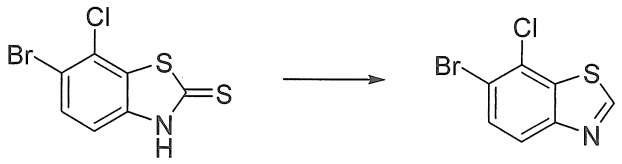
Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	*tert*-Butyl 7-[5-(dimetylsulfamoyl)-7-iodo-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-5,5-diflo-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat	613	Được điều chế giống như quy trình chung 1 bằng cách sử dụng 3-clo-7-iodo-*N*,*N*-dimetyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-5-sulfonamit và *tert*-butyl 5,5-diflo-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat, gia nhiệt trong 18 giờ.
	*rac-tert*-Butyl *N*-[(3*S*,4*S*)-3-hydroxy-1-(7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl]carbamat	590	Được điều chế giống như quy trình chung 1, bằng cách sử dụng 3-clo-7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin và *rac-tert*-butyl *N*-[(3*S*,4*S*)-3-hydroxypiperidin-4-yl]carbamat
	*tert*-Butyl *N*-[(3*S*,4*R*)-3-flo-1-(7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl]carbamat	592	Được điều chế giống như quy trình chung 1 bằng cách sử dụng 3-clo-7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin, *tert*-butyl *N*-[(3*S*,4*R*)-3-flopiperidin-4-yl]carbamat và tetraetyletylendiamin, gia nhiệt trong 72 giờ.
	*tert*-Butyl *N*-[(3*R*,4*S*)-3-flo-1-(7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl]carbamat	592	Được điều chế giống như quy trình chung 1 bằng cách sử dụng 3-clo-7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin, *tert*-butyl *N*-[(3*R*,4*S*)-3-flopiperidin-4-yl]carbamat và tetraetyletylendiamin, gia nhiệt trong 72 giờ.

Quy trình điều chế 14: 6-Bromo-7-clo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-thion



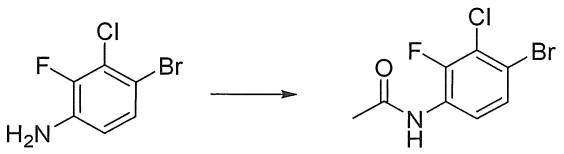
Khuấy hỗn hợp chứa 4-bromo-2,3-dicloanilin (10,0 g, 41,5 mmol) và kali etyl xanthat (15,0 g, 93,4 mmol) trong DMF (100 mL) ở 120°C trong 18 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch HCl 2M (80 ml) và nước (400 mL). Lọc hỗn hợp và rửa bằng nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,13 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 14,10 (1H, s), 7,78 (1H, d), 7,19 (1H, d).

Quy trình điều chế 15: 6-Bromo-7-clo-1,3-benzothiazol



Khuấy bình đáy tròn đã nạp 6-bromo-7-clo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-thion (1,13 g, 40,3 mmol), bột sắt (12,4 g, 221,5 mmol) và axit axetic (200 mL) ở nhiệt độ trong phòng (bằng dụng cụ khuấy cơ học) ở nhiệt độ 120°C trong 2 giờ. Bổ sung thêm bột sắt (24,8 g, 443,0 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 2 giờ. Bổ sung thêm nữa bột sắt (12,4 g, 221,5 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 15 giờ. Lọc hỗn hợp và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng cách tái kết tinh từ EtOAc và sau đó bằng sắc ký cột trên silicagel (10% EtOAc:xăng) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,7 g) MS: $[M+H]^+ = 248$.

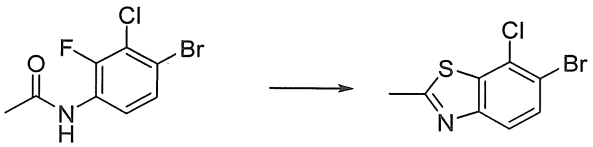
Quy trình điều chế 16: *N*-(4-Bromo-3-clo-2-flophenyl)axetamit



Bổ sung axetic anhydrit (11,05 ml, 117 mmol) vào dung dịch chứa 4-bromo-3-clo-2-floanilin (25 g, 111 mmol) và di-*iso*-propyletylamin (48,5 ml, 278 mmol) trong DCM (250 mL) đã làm lạnh trong bể đá trong 1,5 giờ. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến RT và khuấy trong 24 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng HCl (1 M, 250 mL), $NaHCO_3$ (150 mL) và nước (100 mL). Làm khô pha hữu cơ ($MgSO_4$) và cô

trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-40% EtOAc/xăng) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (23,8 g).^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 9,97 (s, 1H), 7,95-7,77 (m, 1H), 7,56 (dd, 1H), 2,10 (s, 3H).

Quy trình điều chế 17: 6-Bromo-7-clo-2-metyl-1,3-benzothiazol



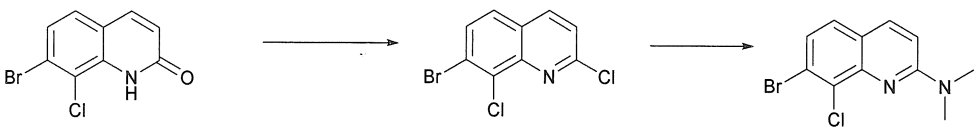
Bổ sung tác nhân phản ứng Lawesson (1,53 g, 2,26 mmol) vào dung dịch chứa *N*-(4-bromo-3-clo-2-flophenyl)axetamit (1,0 g, 3,77 mmol) trong xylen (9,86 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 110°C trong 18 giờ. Bổ sung xesi cacbonat (4,11 g, 7,55 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 18 giờ. Làm nguội phản ứng đến RT và pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (500 mL) và etyl axetat. Tách lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, sau đó làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silica (gradien giải hấp, 0-20% EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,97 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): 7,85 (2H, d), 2,83 (3H, s).

Quy trình điều chế 18: 7-Bromo-8-clo-2-metoxyquinolin



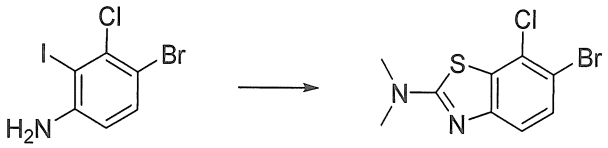
Bổ sung natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 120 mg, 3,0 mmol) vào dung dịch chứa 7-bromo-8-clo-1,2-dihydroquinolin-2-on (520 mg, 2,0 mmol) trong DMF khan (10 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Bổ sung iodometan (0,38 mL, 6,0 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Bổ sung nước (20 mL) và chiết sản phẩm bằng EtOAc (2x20 mL). Rửa lớp hữu cơ thu gom được bằng dung dịch nước muối (2x20 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi dung môi. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-50%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (414 mg), MS: $[M+H]^+ = 273$

Quy trình điều chế 19: 7-Bromo-8-clo-*N*,*N*-dimetylquinolin-2-amin



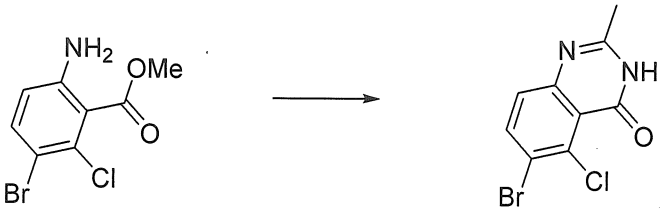
Gia nhiệt hồi lưu dung dịch chứa 7-bromo-8-clo-1,2-dihydroquinolin-2-on (1,0 g, 3,87 mmol) trong $POCl_3$ trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, hầu hết $POCl_3$ được bay hơi, bổ sung đá và NH_4OH và chiết sản phẩm bằng EtOAc. Làm khô pha hữu cơ ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi để thu được 7-bromo-2,8-dicloquinolin (0,79 g), MS: $[M+H]^+ = 278$. Hòa tan 7-Bromo-2,8-dicloquinolin (250 mg, 0,9 mmol) trong pyridin (1,5 mL), bổ sung dimetylamin (dung dịch 40% trong nước, 1,5 mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong ống đã đậy kín trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, bổ sung nước (10 ml) và chiết sản phẩm bằng EtOAc (2 x 15 mL). Làm khô pha hữu cơ ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-50%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (220 mg), MS: $[M+H]^+ = 287$.

Quy trình điều chế 20: 6-Bromo-7-clo-*N*,*N*-dimetyl-1,3-benzothiazol-2-amin



Bổ sung carbon disulfua (0,11 mL, 1,81 mmol) và dung dịch dimetylamin (40% khối lượng trong nước, 0,29 mL, 2,26 mmol) vào huyền phù chứa 4-bromo-3-clo-2-iodoanilin (500 mg, 1,50 mmol), $CuCl_2$ (202 mg, 1,50 mmol) và K_2CO_3 (624 mg, 4,51 mmol) trong DMF (5,0 mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 110°C trong 6 giờ trong môi trường khí N_2. Sau khi làm nguội, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng nước (4x) và dung dịch nước muối, sau đó làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-25%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (362 mg). MS: $[M+H]^+ = 291$.

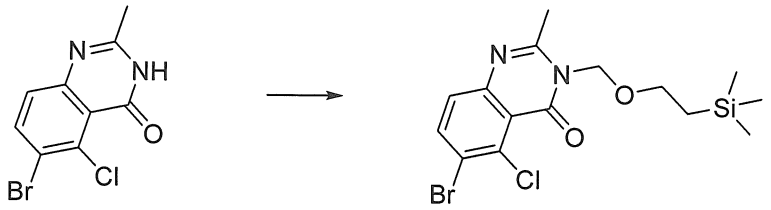
Quy trình điều chế 21: 6-Bromo-5-clo-2-metyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on



Hòa tan metyl 6-amino-3-bromo-2-clobenzoat (3,0 g, 13,16 mmol) trong HCl 4 M/1,4-dioxan (50 ml). Bổ sung axetonitril (2,01 mL, 39,54 mmol) và gia

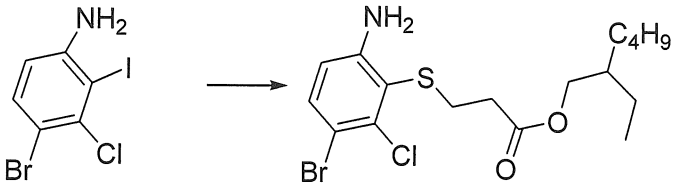
nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu qua đêm. Để nguội hỗn hợp phản ứng, thu được kết tủa màu trắng dày mà được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong lò chân không qua đêm, thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,5 g). MS: $[M+H]^+ = 273$.

Quy trình điều chế 22: 6-Bromo-5-clo-2-metyl-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,4-dihydroquinazolin-4-on



Hòa tan 6-Bromo-5-clo-2-metyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on (0,5 g, 1,83 mmol) và K_2CO_3 (0,76 g, 5,49 mmol) trong DMF (7 mL). Bổ sung nhỏ giọt 2-(Trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (0,388 mL, 2,196 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dietyl ete, rửa bằng nước và dung dịch nước muối. Cho pha hữu cơ đi qua bộ tách pha và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-20%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,361 g) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: $[M+H]^+ = 403$.

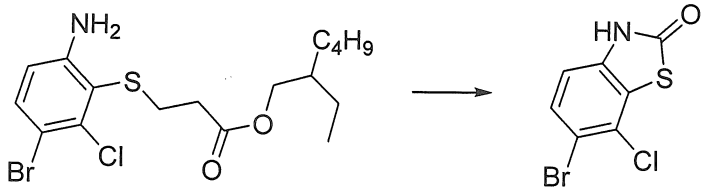
Quy trình điều chế 23: 2-Etylhexyl 3-[(6-amino-3-bromo-2-clophenyl)sulfanyl]propanoat



4-Bromo-3-clo-2-iodoanilin (4,80 g, 14,4 mmol), 2-etylhexyl 3-sulfanylpropanoat (3,61 mL, 15,9 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (661 mg, 0,72 mmol), [5-(diphenylphosphanyl)-9,9-dimetyl-9*H*-xanthen-4-yl]diphenylphosphan (836 mg, 1,44 mmol), DIPEA (6,3 mL, 36 mmol) và 1,4-dioxan (100 mL) được kết hợp với nhau, loại khí và nạp lại khí nitơ (x2) trước khi gia nhiệt đến 100°C trong 2 giờ. Phản ứng được làm nguội phản ứng và được phân bố giữa EtOAc và nước, tách các lớp và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3x). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên natri sulfat khan, lọc và làm bay hơi. Tinh

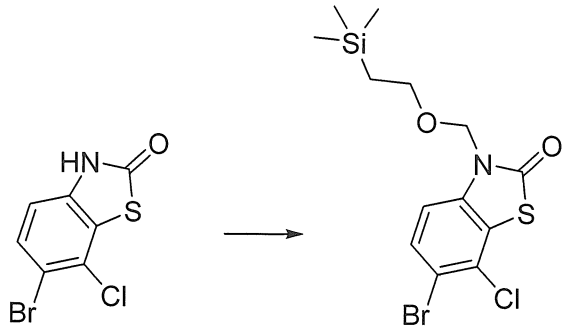
chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-20%, EtOAc/xăng) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,95 g). MS: $[M+H]^+ = 422$.

Quy trình điều chế 24: 6-Bromo-7-clo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-on



Hòa tan 2-etylhexyl 3-[(6-amino-3-bromo-2-clophenyl)sulfanyl]propanoat (1,0 g, 2,4 mmol) trong THF (20 mL) và xử lý bằng 20% natri etoxit trong etanol, khuấy trong 2 giờ. Bổ sung axit axetic (2,24 mL, 39,2 mmol) và *N,N'*-carbonyldiimidazol (3,18 g, 19,6 mmol) và khuấy trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (20 mL) và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (2x 20 mL) và dung dịch nước muối (20 mL), sau đó làm khô trên natri sulfat khan, lọc và làm bay hơi. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0 – 50%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (294 mg), MS: $[M-H]^- = 262$.

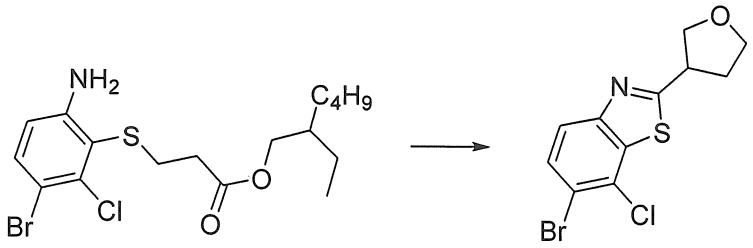
Quy trình điều chế 25: 6-Bromo-7-clo-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-on



Bổ sung 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (297 µL, 1,67 mmol) vào huyền phù chứa 6-bromo-7-clo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-on (294 mg, 1,11 mmol) và kali cacbonat (306 mg, 2,22 mmol) trong DMF (4 mL) và khuấy trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (10 mL) và rửa bằng nước (3 x 10 mL) và dung dịch nước muối (10 mL). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên natri sulfat khan, lọc và làm bay hơi, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (448 mg), ^1H

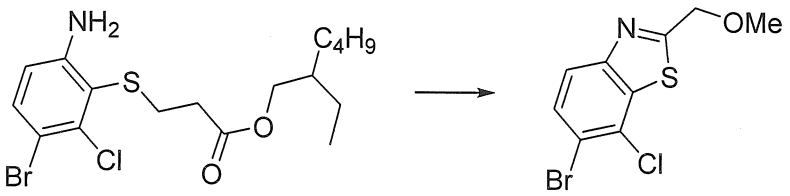
NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,81 (1H, d), 7,34 (1H, d), 5,37 (2H, s), 3,58 (2H, t), 0,88-0,84 (2H, m), -0,04--0,08 (9H, m).

Quy trình điều chế 26: 6-Bromo-7-clo-2-(oxolan-3-yl)-1,3-benzothiazol



Bổ sung DIPEA (0,62 mL, 3,55 mmol) và tetrahydrofuran-3-carbonyl clorua (0,26 mL, 2,37 mmol) vào dung dịch chứa 2-etylhexyl 3-[(6-amino-3-bromo-2-clophenyl)sulfanyl]propanoat (500 mg, 1,18 mmol) trong DCM (6 mL) ở 0°C và sau đó làm ấm hỗn hợp phản ứng đến RT và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết lớp nước đã tách bằng DCM (2x). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được ($MgSO_4$) và làm bay hơi. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-25%, EtOAc/xăng) để thu được chất trung gian amit. Hòa tan lại cặn này trong THF (6 mL), bổ sung dung dịch NaOEt (20% khối lượng trong EtOH, 1,4 mL, 3,55 mmol) và khuấy phản ứng trong 30 phút. Sau khi làm lạnh đến 0°C, bổ sung từ từ TFA (2,7 mL, 35,5 mmol) và gia nhiệt phản ứng đến 60°C trong 4 giờ. Sau khi làm lạnh đến 0°C, bổ sung từ từ dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3x). Rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng dung dịch nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-25%, EtOAc/xăng) sau đó lọc qua silicagel trao đổi ion NH_2 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (271 mg). MS: $[M+H]^+ = 318$.

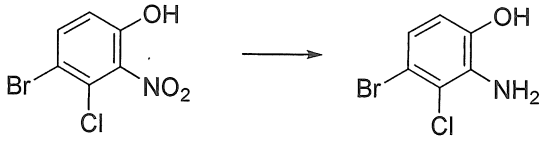
Quy trình điều chế 27: 6-Bromo-7-clo-2-(metoxymetyl)-1,3-benzothiazol



Bổ sung DIPEA (0,82 mL, 4,73 mmol) và metoxyaxetyl clorua (0,32 mL, 3,55 mmol) vào dung dịch chứa 2-etylhexyl 3-[(6-amino-3-bromo-2-clophenyl)sulfanyl]propanoat (1,0 g, 2,37 mmol) trong DCM (12 mL) ở nhiệt độ

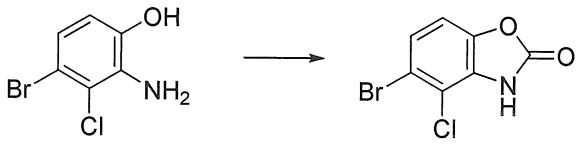
0°C và sau đó làm ấm hỗn hợp phản ứng đến RT và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết lớp nước đã tách bằng DCM (2x). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được ($MgSO_4$) và làm bay hơi. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-25%, EtOAc/xăng) để thu được chất trung gian amit dưới dạng dầu màu vàng. Hòa tan lại cặn này trong THF (12 mL), bổ sung dung dịch NaOEt (20% khối lượng trong EtOH, 2,8 mL, 7,10 mmol) và khuấy phản ứng trong 30 phút. Sau khi làm lạnh đến 0°C, bổ sung từ từ TFA (5,5 mL, 71,0 mmol) và gia nhiệt phản ứng đến 60°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh đến 0°C, bổ sung từ từ dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3x). Rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng dung dịch nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel trao đổi ion NH_2 (gradien giải hấp, 0-30%, axeton/xăng) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (567 mg). MS: $[M+H]^+ = 292$.

Quy trình điều chế 28: 2-Amino-4-bromo-3-clophenol



Bổ sung bột sắt (2,43 g, 43,6 mmol) vào dung dịch chứa 4-bromo-3-clo-2-nitrophenol (1,10 g, 4,36 mmol) trong EtOH (20 mL) và AcOH (10 mL) và gia nhiệt phản ứng đến 90°C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội, lọc hỗn hợp phản ứng, rửa bằng EtOAc (~100 mL), và rửa dịch lọc bằng nước (3x) và dung dịch nước muối, sau đó làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (950 mg). MS: $[M+H]^+ = 222$.

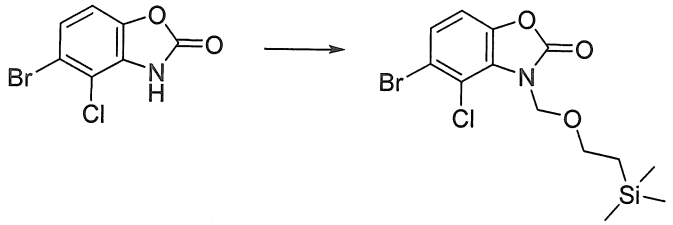
Quy trình điều chế 29: 5-bromo-4-clo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on



Bổ sung 1,1′-Carbonyldiimidazol (2,08 g, 12,8 mmol) vào dung dịch chứa 2-amino-4-bromo-3-clophenol (950 mg, 4,27 mmol) trong THF (22 mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, làm bay hơi dung môi và hòa tan lại cặn trong EtOAc, sau đó rửa liên tục bằng HCl 2M (3x), nước và

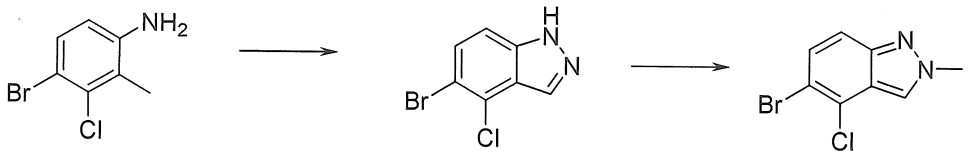
dung dịch nước muối. Làm khô phân đoạn hữu cơ ($MgSO_4$) và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,04 g). MS: $[M-H]^-$ = 246

Quy trình điều chế 30: 5-Bromo-4-clo-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on



Bổ sung 2-(Trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (0,53 mL, 3,02 mmol) vào huyền phù chứa 5-bromo-4-clo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on (500 mg, 2,01 mmol) và K_2CO_3 (556 mg, 4,03 mmol) trong DMF (7,5 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện khí N_2 trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng nước (3x) và dung dịch nước muối, sau đó làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (752 mg). MS: $[M+H]^+$ = 378.

Quy trình điều chế 31: 5-Bromo-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol

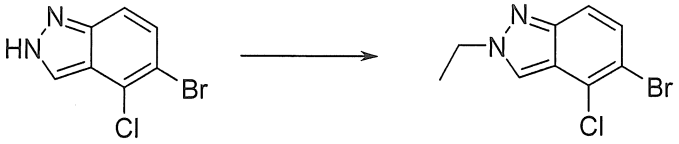


Bổ sung dung dịch chứa natri nitrit (58,6 g, 0,85 mol) trong nước (98 ml) vào dung dịch được làm lạnh trong bể đá chứa 4-bromo-3-clo-2-metylanilin (150 g, 0,68 mol) trong axit axetic (3 L) có khuấy cơ học và để yên hỗn hợp trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Phần lớn dung môi được bay hơi và cặn được tạo huyền phù trong nước (500 mL) và lọc, rửa bằng nước (250 ml x 4), xăng (250 ml x 4) và làm khô trong chân không ở 40°C, để thu được 5-bromo-4-clo-1*H*-indazol (130 g), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,61 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,62 (1H, d), 7,53 (1H, dd).

Nạp trimetyloxonium tetrafloborat rắn (258 g, 1,74 mol) vào dung dịch chứa 5-bromo-4-clo-1*H*-indazol (367 g, 1,59 mol) trong EtOAc (1,9 L) được làm lạnh trong bể đá và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng xăng (1,9 L) và để yên trong 10 phút trước khi lọc, rửa bằng xăng (400 mL x 2). Kết hợp bánh lọc với dung dịch natri bicacbonat bão

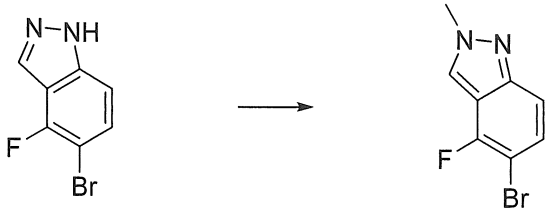
hòa (1,5 L), EtOAc (2 L) và tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (236 g).^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,53 (1H, s), 7,56 (1H, dd), 7,48 (1H, d), 4,20 (3H, s).

Quy trình điều chế 32: 5-Bromo-4-clo-2-etyl-2*H*-indazol



Bổ sung trietyloxonium hexaflophosphat (20 g, 80,6 mmol) vào 5-bromo-4-clo-1*H*-indazol (12,4 g, 53,7 mmol) trong EtOAc (186 mL) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (125 ml), và tách các pha. Chiết pha nước bằng EtOAc (70 mL) và rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng dung dịch nước muối (70 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Xử lý cặn màu đỏ/nâu bằng than hoạt tính (12,5 g) trong etanol (125 ml) và EtOAc (125 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường, lọc hỗn hợp và cô trong chân không, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9,88 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,58 (1H, s), 7,58 (1H, dd), 7,48 (1H, d), 4,49 (2H, q), 1,52 (3H, t).

Quy trình điều chế 33: 5-Bromo-4-flo-2-metyl-2*H*-indazol



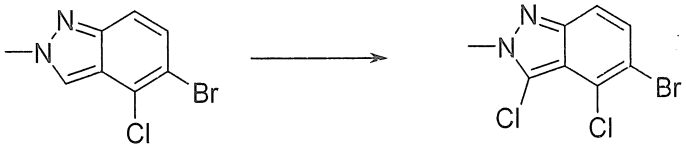
Bổ sung trimetyloxonium tetrafloborat (1,0 g, 7,0 mmol) vào huyền phù chứa 5-bromo-4-flo-1*H*-indazol (1,0 g, 4,7 mmol) trong EtOAc (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ này trong 14,5 giờ, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-60% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,91 g), MS: $[M+H]^+ = 230$.

Quy trình điều chế 34: axit (4-clo-2-etyl-2*H*-indazol-5-yl)boronic



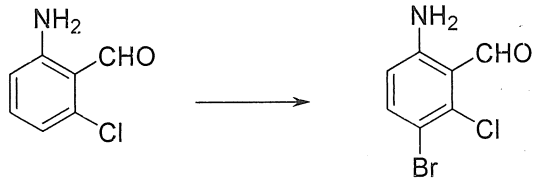
Bổ sung triisopropylborat (10 ml, 43,2 mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-4-clo-2-etyl-2H-indazol (9,1 g, 39,3 mmol) trong THF (45 mL) và toluen (136 mL), khuấy ở nhiệt độ môi trường trong môi trường khí nitơ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến -70°C và bổ sung *n*-butyllithi (2,5M, 17,3 mL, 43,2 mmol) trong 50 phút. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, trước khi dập tắt bằng axit clohydric 2M (65 mL) và khuấy qua đêm. Lọc hỗn hợp, rửa bằng xăng (50 mL) và làm khô chất rắn trong chân không, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,4 g) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,45 (1H, s), 7,50 (1H, dd), 7,28 (1H, d), 4,52-4,38 (2H, m), 1,52 (3H, t).

Quy trình điều chế 35: 5-Bromo-3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol



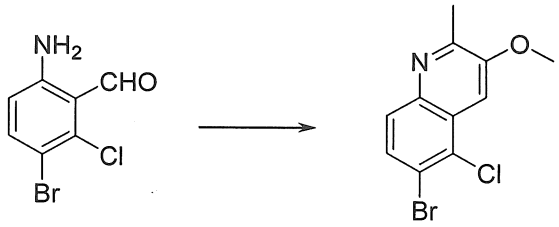
Bổ sung *N*-closucxinimit (550 mg, 4,12 mmol) vào 5-bromo-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol (1,0 g, 4,12 mmol) trong DMF (20,6 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 18 giờ, bổ sung nước để kết tủa. Lọc kết tủa, rửa bằng nước và làm khô trong lò chân không. Chất rắn được xử lý trong EtOAc/xăng, lọc và rửa bằng xăng. Làm khô trong lò chân không, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (440 mg). MS: $[M+H]^+ = 280$.

Quy trình điều chế 36: 6-Amino-3-bromo-2-clobenzaldehyt



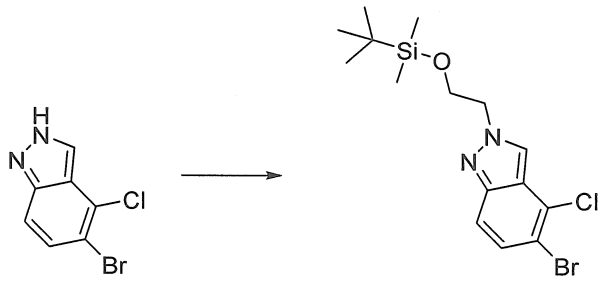
Hòa tan 2-Amino-6-clobenzaldehyt (500 mg, 3,22 mmol) trong DMF (16 mL) ở nhiệt độ trong phòng và bổ sung một phần *N*-bromosucxinimit (573 mg, 3,22 mmol). Khuấy phản ứng trong 66 giờ. Bổ sung nước và lọc kết tủa trong chân không, rửa bằng nước và xăng. Làm khô chất rắn trong lò chân không, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (438 mg). MS: $[M+H]^+ = 233$.

Quy trình điều chế 37: 6-Bromo-5-clo-3-metoxy-2-metylquinolin



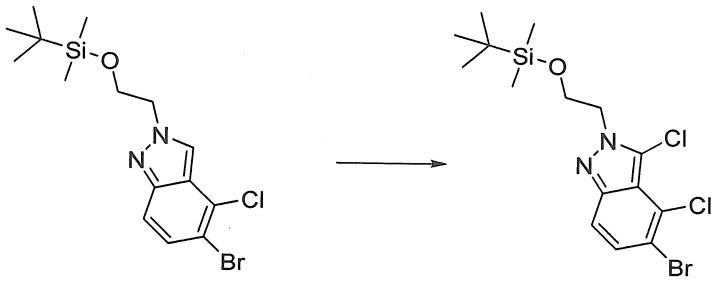
Khuấy dung dịch chứa 6-amino-3-bromo-2-clobenzaldehyt (582 mg, 2,50 mmol), metoxyaxeton (308 mg, 3,50 mmol), và KOH chứa etanol trong etanol (10%, khối lượng/thể tích, 0,70 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Lọc kết tủa tạo thành và làm khô trong lò chân không, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (440 mg). MS: $[M+H]^+ = 285$.

Quy trình điều chế 38: 5-Bromo-2-{2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]etyl}-4-clo-2*H*-indazol



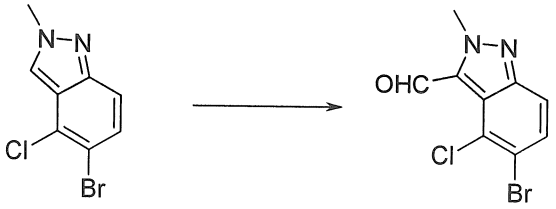
Kết hợp 5-Bromo-4-clo-2*H*-indazol (2,0 g, 8,70 mmol) và xesi cacbonat (5,67 g, 10,44 mmol) trong NMP (43,39 mL) và gia nhiệt đến 60°C. Sau khi khuấy trong 30 phút bổ sung (2-bromoetoxy)-*tert*-butyldimetylsilan (2,05 mL, 2,29 g, 9,57 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ và làm nguội đến RT. Bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết pha nước bằng EtOAc (3x). Cho các dung dịch hữu cơ thu gom được đi qua bộ tách pha và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-50%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (631 mg), ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,08 (1H, s), 7,49 (1H, d), 7,44 (1H, d), 4,58-4,46 (2H, m), 4,13-3,98 (2H, m), 0,85 (9H, s), -0,09 (6H, s).

Quy trình điều chế 39: 5-Bromo-2-{2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]etyl}-3,4-diclo-2*H*-indazol



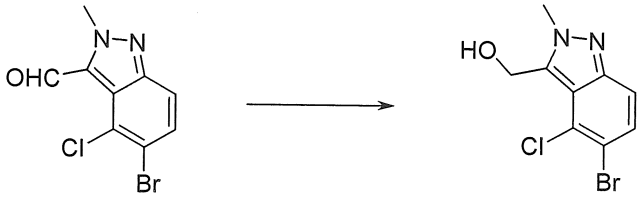
Được điều chế từ 5-bromo-2-{2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]etyl}-4-clo-2*H*-indazol bằng quy trình tương tự với quy trình điều chế 5-bromo-3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục, MS: $[M+H]^+ = 423$.

Quy trình điều chế 40: 5-Bromo-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-3-carbaldehyt



Bổ sung lithi diisopropylamit (1,0 M, trong THF, 7,38 mL, 7,38 mmol) vào 5-bromo-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol (1,0 g, 4,10 mmol) trong THF (8,0 mL), đã làm lạnh đến -78°C và khuấy phản ứng trong 90 phút. Tăng nhiệt độ đến 0°C (bể đá) và khuấy trong 25 phút. Bổ sung DMF (1,0 mL) và khuấy phản ứng trong 30 phút. Bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (3x). Rửa các lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối bão hòa (3x), cho đi qua bộ tách pha và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-50%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (865 mg), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10,63 (1H, s), 7,80 (1H, d), 7,71 (1H, d), 4,43 (3H, s).

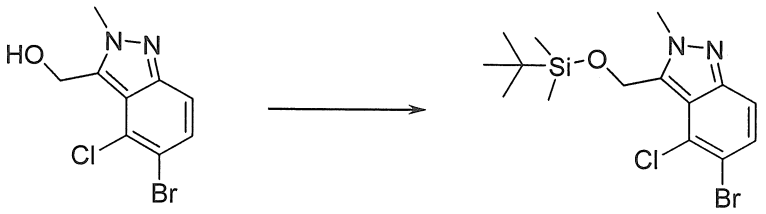
Quy trình điều chế 41: (5-Bromo-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-3-yl)metanol



Tạo huyền phù 5-Bromo-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-3-carbaldehyt (0,707 g, 2,60 mmol) trong metanol/THF (1:1, 13 mL) ở nhiệt độ 0°C và bổ sung từng phần chất rắn natri bohydrua (0,108 g, 2,86 mmol) trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút sau đó ở nhiệt độ trong phòng thêm 10 phút nữa. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung đá. Cặn được phân bố giữa EtOAc và nước.

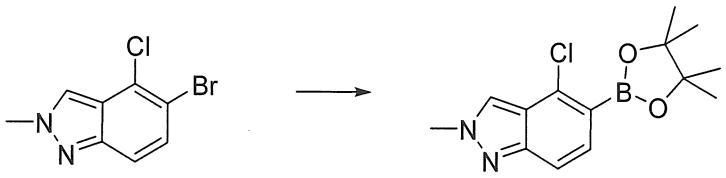
Chiết hai lần lớp nước bằng EtOAc và làm khô các lớp hữu cơ thu gom được ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (543 mg), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,54 (1H, d), 7,48 (1H, d), 5,44 (1H, t), 5,05 (2H, d), 4,19 (3H, s).

Quy trình điều chế 42: 5-Bromo-3-{[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol



Bổ sung *tert*-Butylclodimetylsilan (0,377 g, 2,50 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng đá chứa (5-bromo-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-3-yl)metanol (0,653 g, 2,38 mmol) và imidazol (0,178 g, 2,62 mmol) trong DMF (5,96 mL) trong môi trường khí argon. Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước đá và chiết bằng EtOAc (2x). Rửa dịch chiết thu gom được bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat và cô trong chân không. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-50%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (783 mg), MS: $[M+H]^+$ = 389.

Quy trình điều chế 43: 4-clo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol

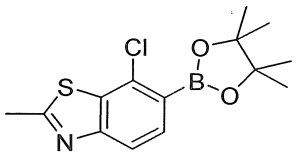
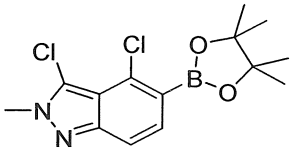
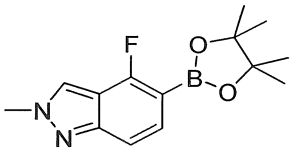
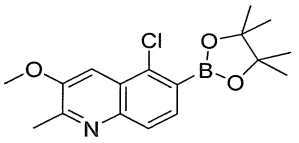


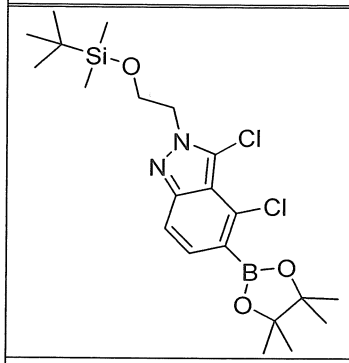
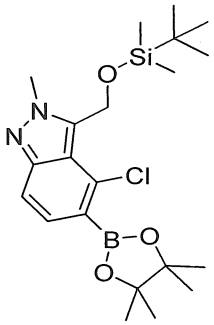
Tạo huyền phù đặc 5-Bromo-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol (5,0 g, 20,50 mmol), bis(pinacolato)diboron (6,25 g, 24,60 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (0,750 g, 1,02 mmol) và kali axetat (6,04 g, 61,50 mmol) trong 1,4-dioxan (103 mL) và gia nhiệt đến 95-100°C trong 18 giờ. Làm nguội phản ứng đến RT, lọc và rửa bằng EtOAc. Cô dịch lọc trong chân không và hòa tan cặn trong toluen và bổ sung xăng cho đến khi xảy ra kết tủa.

Lọc huyền phù trong điều kiện hút chân không và cô dịch lọc trong chân không, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,8 g), MS: $[M+H]^+ = 293$.

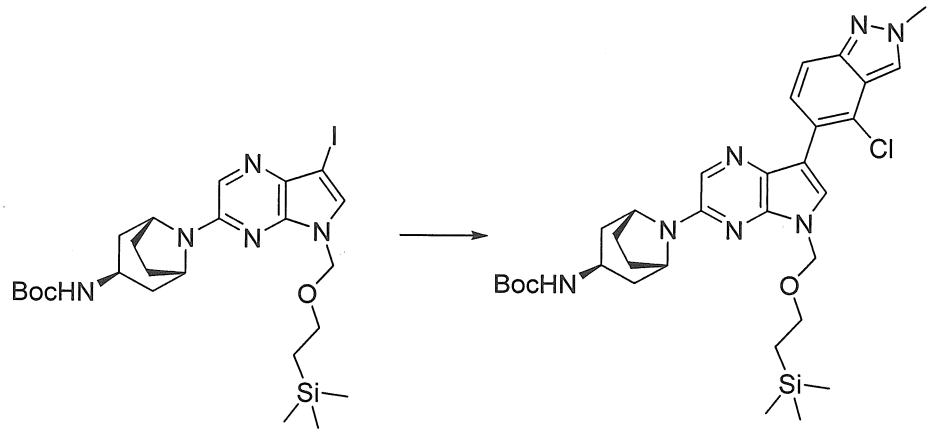
Các hợp chất trong bảng 2 dưới đây được điều chế bằng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong quy trình điều chế 43, bắt đầu từ aryl halogenua được thế thích hợp (được tổng hợp như được mô tả trên đây với các thay đổi đáng kể bất kỳ được chỉ rõ).

Bảng 2

Hợp chất	Tên hợp chất	MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	7-clo-2-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-benzothiazol	310	Được điều chế giống như quy trình điều chế 43 trên đây bằng cách sử dụng 6-bromo-7-clo-2-metyl-1,3-benzothiazol, gia nhiệt đến 125°C trong 1,5 giờ
	3,4-diclo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol	327	Được điều chế giống như quy trình điều chế 43 trên đây bằng cách sử dụng 5-bromo-3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol
	4-flo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol	276	Được điều chế giống như quy trình điều chế 43 trên đây bằng cách sử dụng 5-bromo-4-flo-2-metyl-2*H*-indazol, ngoại trừ gia nhiệt đến 120°C, cô dịch lọc trong chân không. Sắc ký cột (SNAP Ultra 25 g, 0-60% EtOAc trong hexan)
	5-clo-3-metoxy-2-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)quinolin	334	Được điều chế giống như quy trình điều chế 43 trên đây, sử dụng 6-bromo-5-clo-3-metoxy-2-metylquinolin

Hợp chất	Tên hợp chất	MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	2-{2-[(*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy]etyl}-3,4-diclo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol	471	Được điều chế giống như quy trình điều chế 43 trên đây, sử dụng 5-bromo-2-{2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]etyl}-3,4-diclo-2*H*-indazol
	3-{[(*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy]metyl}-4-clo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol	437	Được điều chế giống như quy trình điều chế 43 trên đây, sử dụng 5-bromo-3-{[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol

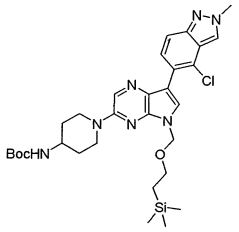
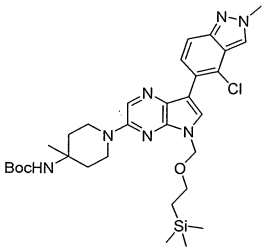
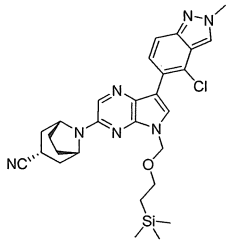
Quy trình điều chế chung 2: *tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat

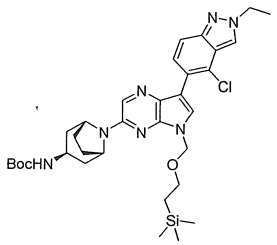
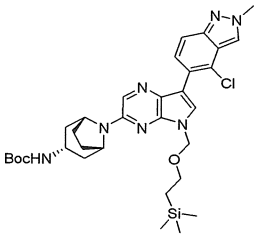
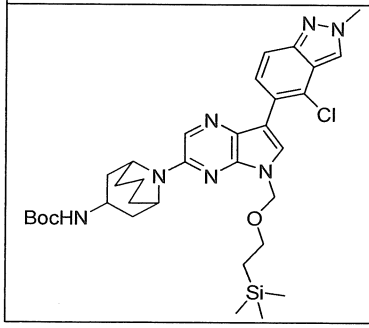


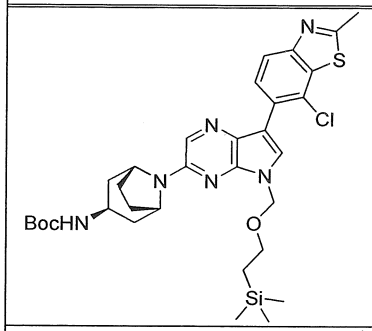
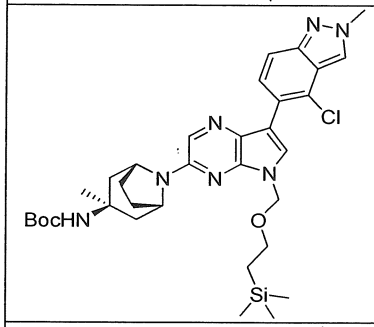
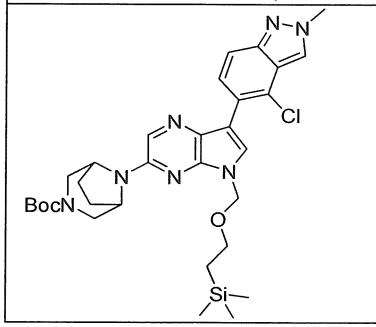
Hòa tan *tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-(7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (0,500 g, 0,83 mmol), 4-clo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol (0,255g, 1,34 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (0,061 g, 0,08 mmol) và kali cacbonat (0,231 g, 1,67 mmol) trong nước (2,78 mL) và 1,2-dimetoxyetan (4,17 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 95-100°C và khuấy trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến RT, bổ sung nước và chiết lớp nước bằng EtOAc (3x). Cho các dung dịch hữu cơ thu gom được đi qua bộ tách pha và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-50%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (261 mg), MS: $[M+H]^+ = 638$.

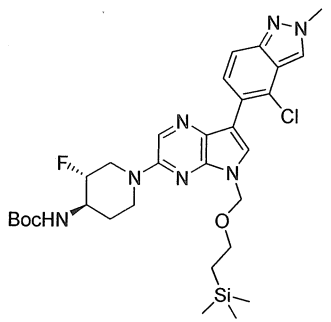
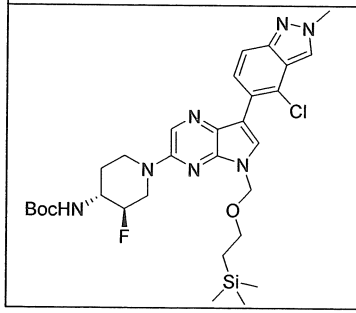
Các hợp chất trong bảng 3 nêu dưới đây được điều chế theo cách tương tự với quy trình chung 2, sử dụng aryl halogenua tương ứng và boronat hoặc axit boronic, với các thay đổi đáng kể bất kỳ được chỉ rõ.

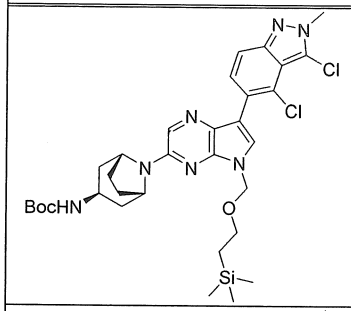
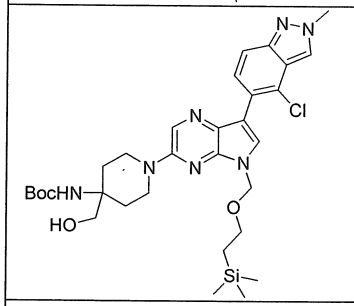
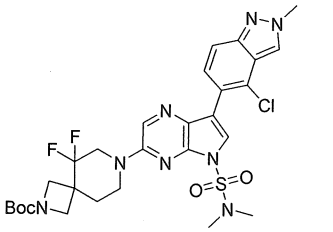
Bảng 3

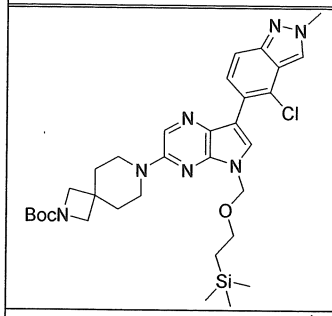
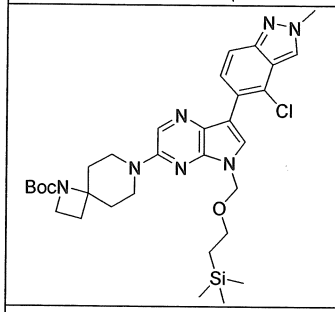
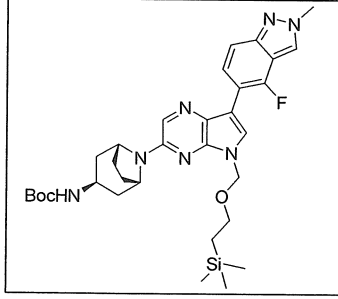
Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	*tert*-Butyl *N*-{1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]piperidin-4-yl}carbamat	612	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng *tert*-butyl *N*-[1-(7-bromo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl]carbamat và THF làm dung môi thay vì 1,2-dimetoxyetan
	*tert*-Butyl *N*-{1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-4-metylpiperidin-4-yl}carbamat	626	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng *tert*-butyl *N*-[1-(7-bromo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-4-metylpiperidin-4-yl]carbamat và THF làm dung môi thay vì 1,2-dimetoxyetan
	*exo*-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-carbonitril	548	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng *exo*-8-(7-bromo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-carbonitril và THF làm dung môi thay vì 1,2-dimetoxyetan

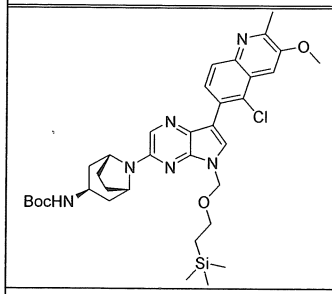
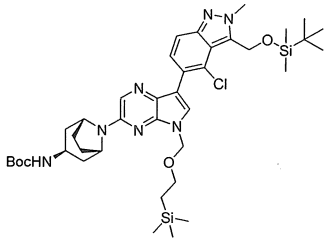
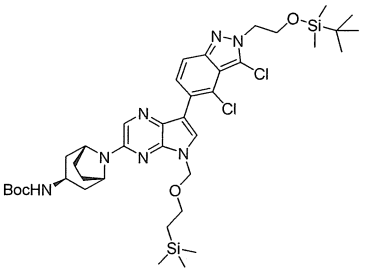
Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	*tert*-Butyl *N*-[(endo)-8-[7-(4-clo-2-etyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	652	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng axit (4-clo-2-etyl-2*H*-indazol-5-yl)boronic
	*tert*-Butyl *N*-[*exo*-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	638	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng *tert*-butyl *N*-[*exo*-8-(7-bromo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat và THF làm dung môi thay vì 1,2-dimetoxyetan
	*tert*-Butyl *N*-{9-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-3-yl}carbamat	652	Được điều chế giống như quy trình chung 2, *tert*-butyl *N*-[9-(7-bromo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-3-yl]carbamat và THF làm dung môi thay vì 1,2-dimetoxyetan

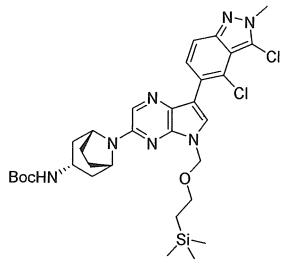
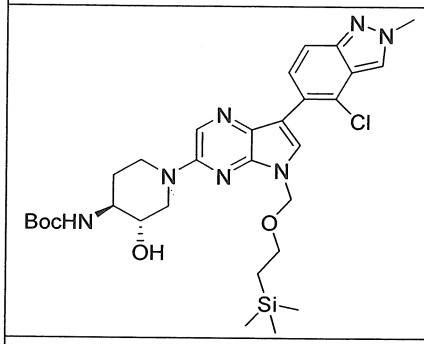
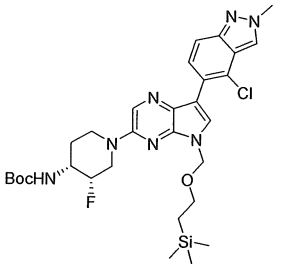
Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	*tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[7-(7-clo-2-metyl-1,3-benzothiazol-6-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	655	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng *tert*-butyl *N*-[*endo*-8-(7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat và 7-clo-2-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-benzothiazol
	*tert*-Butyl *N*-{*endo*-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl}carbamat	652	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng *tert*-butyl *N*-[*endo*-8-(7-bromo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-3-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat
	*tert*-Butyl 8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-carboxylat	624	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng *tert*-butyl 8-(7-bromo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-carboxylat và hỗn hợp chứa 1,4-dioxan và nước làm dung môi gia nhiệt ở 90°C trong 1,5 giờ.

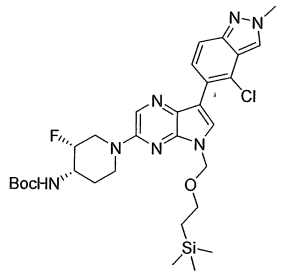
Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	*tert*-Butyl *N*-[(3*S*,4*S*)-1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-[2-(trimetylsilyl)etoxy]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3-flopiperidin-4-yl]carbamat	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,48 (1H, s), 8,37 (1H, s), 7,99-7,94 (1H, m), 7,89 (1H, d), 7,64 (1H, dd), 7,12-7,01 (1H, m), 5,60 (2H, s), 4,62-4,33 (2H, m), 4,23-4,14 (4H, m), 3,74 (1H, s), 3,62 (2H, t), 3,19 (2H, d), 1,97-1,89 (1H, m), 1,59-1,47 (1H, m), 1,41 (9H, s), 0,89 (2H, t), -0,06--0,08 (9H, m).	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng sử dụng *tert*-butyl *N*-[(3*S*,4*S*)-3-flo-1-(7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl]carbamat
	*tert*-Butyl *N*-[(3*R*,4*R*)-1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3-flopiperidin-4-yl]carbamat	631	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng *tert*-butyl *N*-[(3*R*,4*R*)-3-flo-1-(7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl]carbamat

Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	*tert*-Butyl *N*-[(endo-8-[7-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	672	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng 3,4-diclo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol
	*tert*-Butyl *N*-{1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-4-(hydroxymetyl)piperidin-4-yl}carbamat	643	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng *tert*-butyl *N*-[1-(7-bromo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-4-(hydroxymetyl)piperidin-4-yl]carbamat
	*tert*-Butyl 7-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(dimetylsulfamoyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-5,5-diflo-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat	651	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng *tert*-butyl 7-[5-(dimetylsulfamoyl)-7-iodo-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-5,5-diflo-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat, gia nhiệt đến 70°C

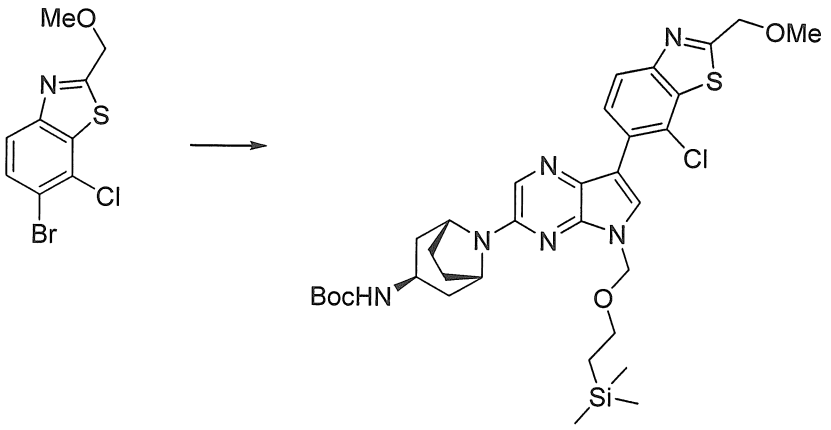
Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	*tert*-Butyl 7-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat	638	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng *tert*-butyl 7-(7-bromo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat
	*tert*-Butyl 7-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-1,7-diazaspiro[3.5]nonan-1-carboxylat	638	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng *tert*-butyl 7-(7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-1,7-diazaspiro[3.5]nonan-1-carboxylat
	*tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[7-(4-flo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	622	Được điều chế giống như quy trình chung 2, sử dụng *tert*-butyl *N*-[*endo*-8-(7-bromo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat và 4-flo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol, gia nhiệt ở 80°C trong 13 giờ

Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	*tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[7-(5-clo-3-metoxy-2-metylquinolin-6-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	679	Được điều chế giống như quy trình chung 2, sử dụng, 5-clo-3-metoxy-2-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)quinolin
	*tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[7-(3-{[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	726 (ion -tBu)	Được điều chế giống như quy trình chung 2, sử dụng, 3-{[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}-4-clo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol
	*tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[7-(2-{2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]etyl}-3,4-diclo-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,20-8,13 (1H, m), 7,92 (2H, d), 7,66 (1H, d), 6,92-6,78 (1H, m), 5,57 (2H, s), 4,61-4,54 (4H, m), 4,10 (2H, t), 3,62 (2H, t), 2,17-2,08 (5H, m), 1,98-1,94 (2H, m), 1,77 (2H, d), 1,40 (9H, s), 0,93-0,85 (2H, m), 0,79-0,74 (9H, m), -0,07--0,09 (9H, m), -0,13--0,14 (6H, m).	Được điều chế giống như quy trình chung 2, sử dụng, 2-{2-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]etyl}-3,4-diclo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol

Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	*tert*-Butyl *N*-[*exo*-8-[7-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	672	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng *tert*-butyl *N*-[*exo*-8-(7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat và 3,4-diclo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol.
	*rac-tert*-Butyl *N*-[(3*S*,4*S*)-1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3-hydroxypiperidin-4-yl]carbamat	628	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng *rac*-(3*S*,4*S*)-4-amino-1-{7-iodo-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl}piperidin-3-ol
	*tert*-Butyl *N*-[(3*S*,4*R*)-1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3-flopiperidin-4-yl]carbamat	631	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng *tert*-butyl *N*-[(3*S*,4*R*)-3-flo-1-(7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl]carbamat

Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	*tert*-Butyl *N*-[(3*R*,4*S*)-1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3-flopiperidin-4-yl]carbamat	631	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng *tert*-butyl *N*-[(3*R*,4*S*)-3-flo-1-(7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl]carbamat

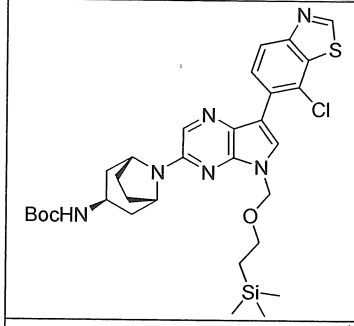
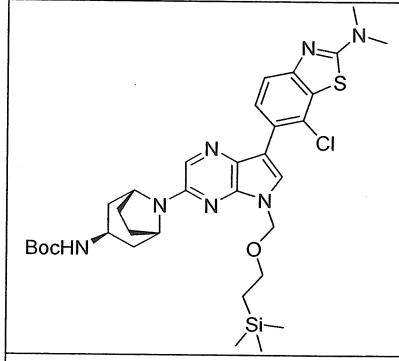
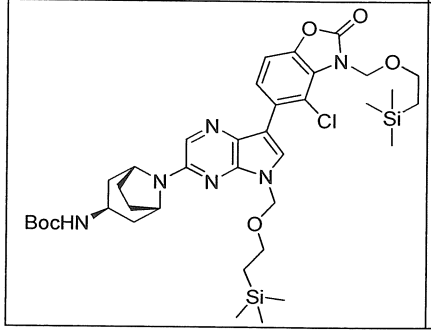
Quy trình chung 3 (Phản ứng Suzuki một bình): *tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-{7-[7-clo-2-(metoxymetyl)-1,3-benzothiazol-6-yl]-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl}-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat

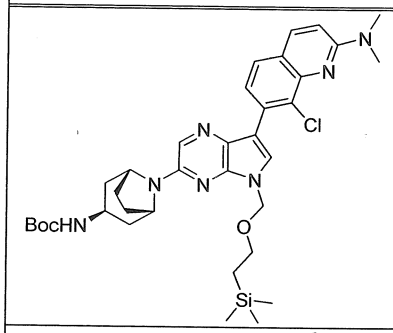
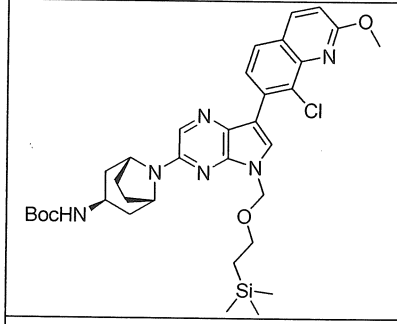
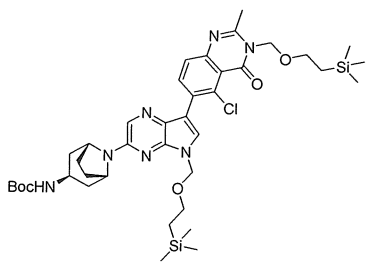


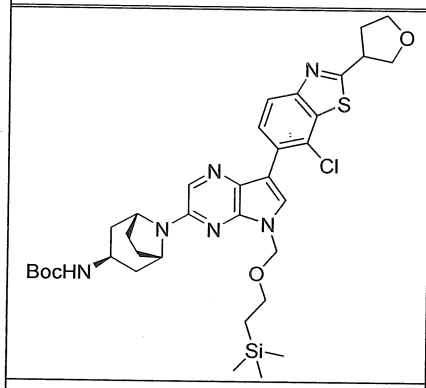
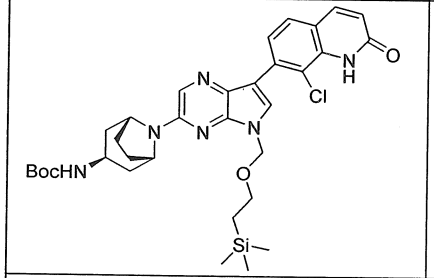
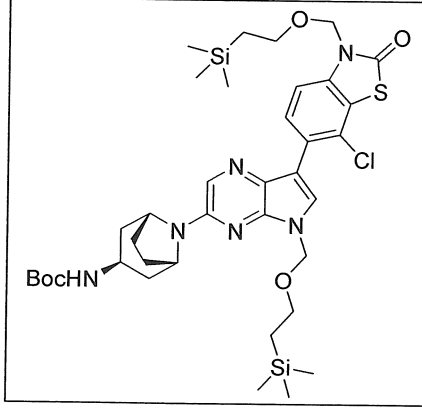
6-Bromo-7-clo-2-(metoxymetyl)-1,3-benzothiazol (350 mg, 1,2 mmol), bis(pinacolato)diboron (456 mg, 1,8 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (175 mg, 0,24 mmol) và kali axetat (587 mg, 6,0 mmol) được kết hợp trong ống vi sóng có dung tích 30mL, được đậy kín, hút chân không và nạp lại khí nitơ (x2). Bổ sung 1,4-Dioxan (6 mL) và ống được nạp lại (x2) trước khi gia nhiệt đến 90°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, bổ sung *tert*-butyl *N*-[*endo*-8-(7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (717 mg, 1,2 mmol), bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (175 mg, 0,24 mmol), kali cacbonat (992 mg, 7,2 mmol) và nước (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được đậy kín lại, nạp lại khí nitơ (x2) và gia nhiệt đến 70°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3x). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên $MgSO_4$ khan, lọc và làm bay hơi. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-100%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (412 mg). MS: $[M+H]^+ = 685$.

Các hợp chất trong bảng 4 nêu dưới đây được điều chế theo cách tương tự với quy trình chung 3, sử dụng aryl halogenua tương ứng, với các thay đổi đáng kể bất kỳ được chỉ rõ.

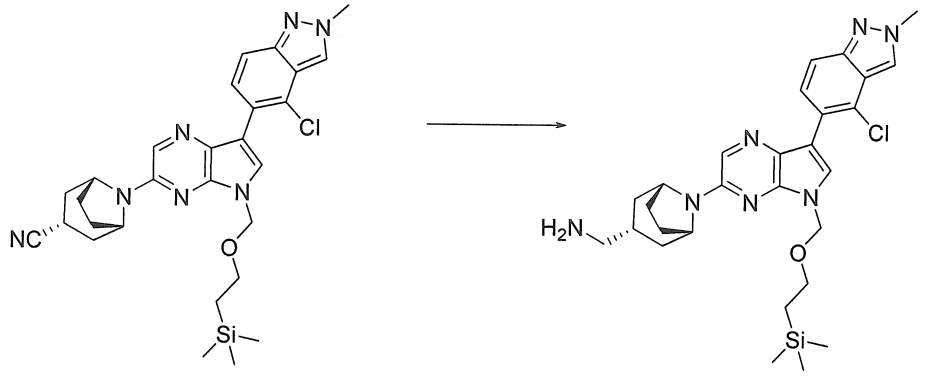
Bảng 4

Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	*tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[7-(7-clo-1,3-benzothiazol-6-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	641	Được điều chế giống như quy trình chung 3 sử dụng 6-bromo-7-clo-1,3-benzothiazol
	*tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-{7-[7-clo-2-(dimetylamino)-1,3-benzothiazol-6-yl]-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl}-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	684	Được điều chế giống như quy trình chung 3 sử dụng 6-bromo-7-clo-*N*,*N*-dimetyl-1,3-benzothiazol-2-amin, ngoại trừ thay thế K_2CO_3 bằng K_3PO_4 (3,0 đương lượng)
	*tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[7-(4-clo-2-oxo-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	771	Được điều chế giống như quy trình chung 3 sử dụng 5-bromo-4-clo-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on, ngoại trừ thay thế K_2CO_3 bằng K_3PO_4 (3,0 đương lượng)

Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	*tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-{7-[8-clo-2-(dimetylamino)quinolin-7-yl]-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrololo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl}-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	678	Được điều chế giống như quy trình chung 3 sử dụng 7-bromo-8-clo-*N*,*N*-dimetylquinolin-2-amin.
	*tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[7-(8-clo-2-metoxyquinolin-7-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	665	Được điều chế giống như quy trình chung 3 sử dụng 7-bromo-8-clo-2-metoxyquinolin.
	*tert*-butyl *N*-[*endo*-8-[7-(5-clo-2-metyl-4-oxo-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrololo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	796	Được điều chế giống như quy trình chung 3 sử dụng 6-bromo-5-clo-2-metyl-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,4-dihydroquinazolin-4-on.

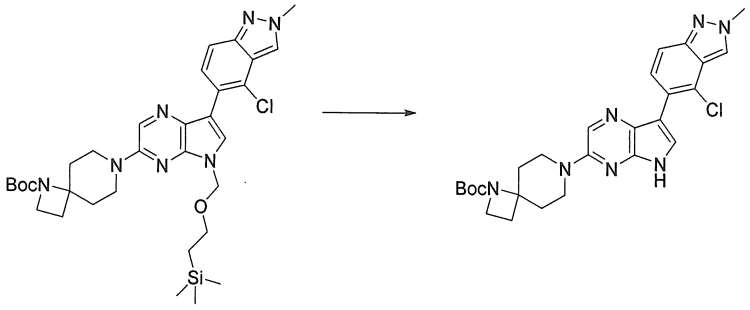
Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	*tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-{7-[7-clo-2-(oxolan-3-yl)-1,3-benzothiazol-6-yl]-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl}-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	711	Được điều chế giống như quy trình chung 3 sử dụng 6-bromo-7-clo-2-(oxolan-3-yl)-1,3-benzothiazol.
	*tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[7-(8-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	651	Được điều chế giống như quy trình chung 3, sử dụng 7-bromo-8-clo-1,2-dihydroquinolin-2-on.
	*tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[7-(7-clo-2-oxo-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,17 (1H, s), 8,09 (1H, d), 7,91 (1H, s), 7,47 (1H, d), 6,96-6,74 (1H, m), 5,57 (2H, s), 5,40 (2H, s), 4,59 (2H, s), 3,66-3,58 (4H, m), 3,43 (1H, d), 2,17-2,09 (4H, m), 1,96 (3H, d), 1,77 (2H, d), 1,40 (9H, s), 0,88 (4H, q), -0,04 (9H, s), -0,08 (9H, s).	Được điều chế giống như quy trình chung 3, sử dụng 6-bromo-7-clo-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-on

Quy trình điều chế 44: 1-[*exo*-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]metanamin



Hòa tan *exo*-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-carbonitril (69 mg, 0,13 mmol) trong THF (1,26 mL) và bổ sung $LiAlH_4$ (1,0M trong THF, 0,151 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau khi khuấy trong 30 phút, bổ sung natri hydroxit 1M (3,0 mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (3x). Cho các dung dịch hữu cơ thu gom được cho đi qua bộ tách pha và cô trong chân không, để thu được hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS: $[M+H]^+ = 552$.

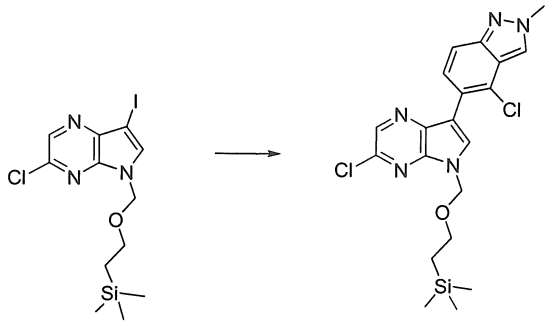
Quy trình điều chế 45: *tert*-Butyl 7-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-1,7-diazaspiro[3.5]nonan-1-carboxylat



Gia nhiệt đến hồi lưu hỗn hợp đã khuấy chứa *tert*-butyl 7-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-1,7-diazaspiro[3.5]nonan-1-carboxylat (285 mg, 0,45 mmol), TBAF 1M trong THF (0,89 mL, 0,89 mmol), và THF (1,0 mL) trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước muối, và chiết lớp nước đã tách bằng EtOAc (2x). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được (Na_2SO_4) và làm bay hơi. Tinh

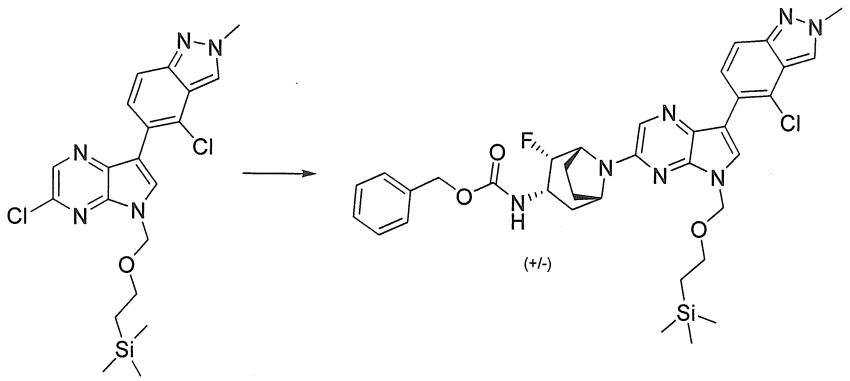
chế chất thô bằng cách tái kết tinh từ một lượng nhỏ MeOH và ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục (180 mg, 79%). MS: [M+H] = 508.

Quy trình điều chế 46: 4-clo-5-(3-clo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl)-2-metyl-2H-indazol



Được điều chế bằng quy trình suzuki chung 2, sử dụng 3-clo-7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin (1 đương lượng) và 4-clo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol (1 đương lượng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục MS: $[M+H]^+ = 448$

Quy trình điều chế 47: *rac*-Benzyl *N*-[(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat

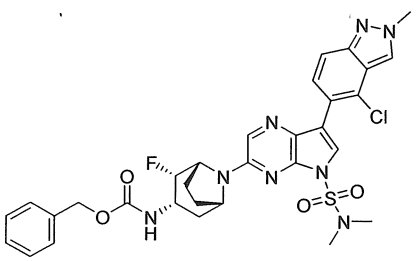
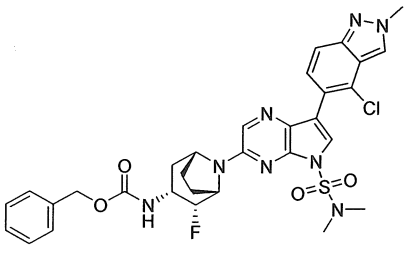
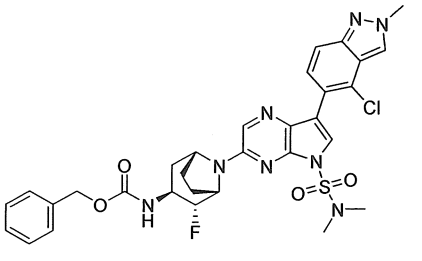


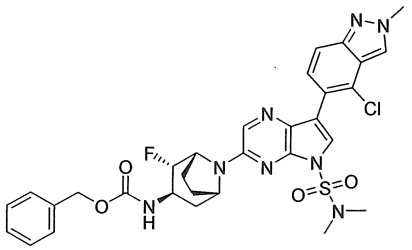
Loại khí dung dịch chứa 4-clo-5-(3-clo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl)-2-metyl-2*H*-indazol (0,188 g, 0,42 mmol), *rac*-benzyl *N*-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat hydroclorua (0,158 g, 0,5 mmol), sản phẩm cộng tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)-clorofom (22 mg, 0,02 mmol), dixyclohexyl[2',4',6'-tris(propan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl]phosphan (20 mg, 0,04 mmol), và xesi cacbonat (0,507 g, 1,56 mmol) trong toluen (4,21 mL) trong môi trường khí nitơ trong 5 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản

ứng đến 110°C trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-50%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (72 mg), MS: $[M+H]^+ = 690$.

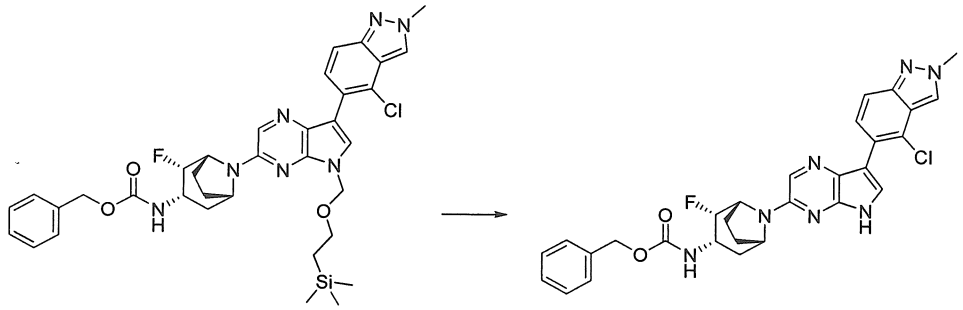
Hợp chất trong bảng 5 dưới đây được điều chế theo cách tương tự với quy trình tổng hợp *rac*-benzyl *N*-[(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat trong quy trình điều chế 47, sử dụng aryl halogenua và amin tương ứng.

Bảng 5

Hợp chất	Tên hợp chất	MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	Benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(dimetylsulfamoyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	667	Sử dụng 3-clo-7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-*N*,*N*-dimetyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-5-sulfonamit và benzyl *N*-[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat, muối hydroclorua
	Benzyl *N*-[(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(dimetylsulfamoyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	667	Sử dụng 3-clo-7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-*N*,*N*-dimetyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-5-sulfonamit và benzyl *N*-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat, muối hydroclorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục
	Benzyl *N*-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(dimetylsulfamoyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	667	Sử dụng 3-clo-7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-*N*,*N*-dimetyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-5-sulfonamit và benzyl *N*-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat hydroclorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục

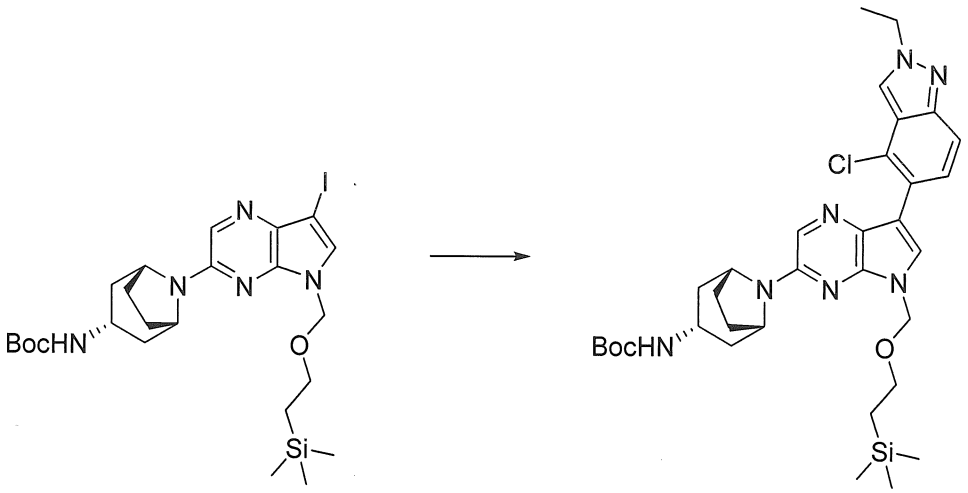
Hợp chất	Tên hợp chất	MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	Benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(dimetylsulfamoyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	667	Sử dụng 3-clo-7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-*N*,*N*-dimetyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-5-sulfonamit và benzyl *N*-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat hydroclorua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục

Quy trình điều chế 48: *rac*-Benzyl *N*-[(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



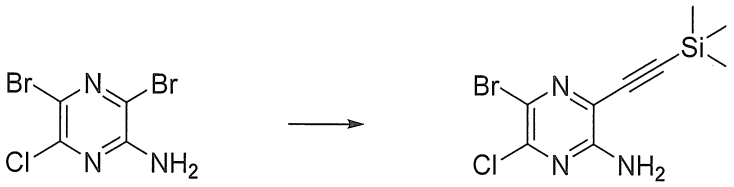
Bổ sung axit trifloaxetic (0,7 mL) vào *rac*-benzyl *N*-[(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (72 mg, 0,10 mmol) đã hòa tan trong DCM (0,7 mL) và khuấy hỗn hợp trong 1,5 giờ. Bổ sung thêm axit trifloaxetic (0,5 mL) và khuấy phản ứng trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và hòa tan cặn trong metanol (1,0 mL). Bổ sung etylen diamin (1,0 mL) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và bổ sung nước vào cặn. Chiết pha nước bằng etyl axetat (3x) và rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng dung dịch nước muối và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-100%, etyl axetat/xăng 40-60 °C), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (37 mg), MS: $[M+H]^+ = 560$.

Quy trình điều chế 49: *tert*-Butyl *N*-[*exo*-8-[7-(4-clo-2-etyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



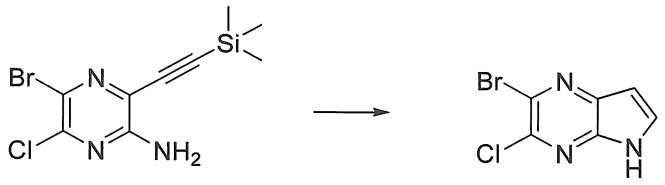
Bổ sung nhỏ giọt dung dịch phứcc isopropylmagie clorua lithi clorua (1,3 M trong THF) (1,41 mL, 1,84 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa *tert*-butyl *N*-[*exo*-8-(7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (0,5 g, 0,834 mmol) (làm khô đồng sôi bằng toluen khô, x2) trong THF (6,68 mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy dung dịch màu vàng-cam ở 0°C trong 35 phút. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch kẽm clorua (0,5 M trong THF) (3,67 mL, 1,84 mmol), khuấy hỗn hợp trong 10 phút sau đó làm ấm đến RT trong 40 phút. Bổ sung hỗn hợp rắn chứa 5-bromo-4-clo-2-etyl-2*H*-indazol (0,217 g, 0,834 mmol) và SPhos Pd G4 (0,0331 g, 0,0417 mmol), hút chân không lọ và nạp lại N_2 (x4) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc/dung dịch nước muối 30%/dung dịch NH_4Cl bão hòa, tách các pha và rửa pha hữu cơ bằng dung dịch nước muối 30% (x2). Làm khô dịch chiết hữu cơ (Na_2SO_4), lọc và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel, (gradien giải hấp, 5-40% axeton/xăng) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (140 mg), MS: $[M+H]^+ = 652$.

Quy trình điều chế 50: 5-Bromo-6-clo-3-[2-(trimetylsilyl)ethynyl]pyrazin-2-amin



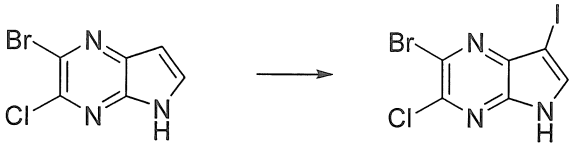
Bổ sung trietylamin (2,54 ml, 18,29 mmol) và CuI (0,165 g, 0,87 mmol) vào dung dịch chứa 3,5-dibromo-6-clopyrazin-2-amin (5,0 g, 17,42 mmol) trong EtOAc khan (40 mL). Loại khí hỗn hợp bằng cách thổi N_2 trong 20 phút sau đó bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (0,10 g, 0,87 mmol). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C, bổ sung từ từ ethynyltrimetylsilan (2,52 ml, 18,29 mmol) và tăng dần nhiệt độ đến 15°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30 mL) và chiết bằng EtOAc (3x). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được bằng cách sử dụng hộp tách pha sau đó cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-10%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,77 g). MS: $[M+H]^+ = 304$.

Quy trình điều chế 51: 2-Bromo-3-clo-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin



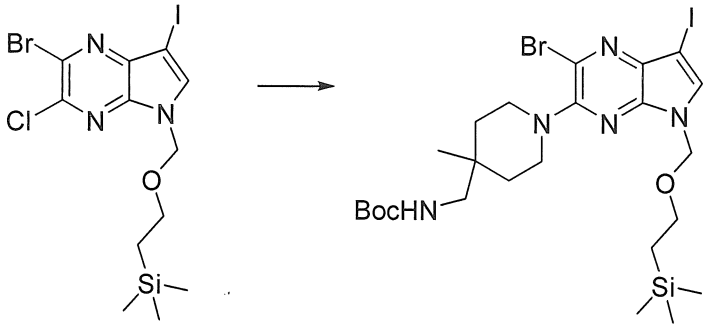
Hòa tan 5-Bromo-6-clo-3-[2-(trimetylsilyl)ethynyl]pyrazin-2-amin (5,29 g, 17,42 mmol) trong DMF khan (20 mL) trong điều kiện khí nitơ và làm lạnh đến 0°C. Bổ sung từng phần KOtBu (2,34 g, 20,90 mmol) trong 5 phút và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C thêm 10 phút nữa. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến RT và khuấy trong 2 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (20 mL) và bổ sung thêm nước để tạo kết tủa. Lọc kết tủa và rửa bằng nước sau đó làm khô trong lò chân không qua đêm, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,03 g). MS: $[M+H]^+ = 232$.

Quy trình điều chế 52: 2-Bromo-3-clo-7-iodo-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin



Hòa tan 2-Bromo-3-clo-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin (2,49 g, 10,53 mmol) trong DMF (20 mL) và bổ sung *N*-iodosucxinimit (2,607 g, 11,58 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước cho đến khi xuất hiện kết tủa. Thu gom chất rắn bằng cách lọc chân không, rửa bằng nước và làm khô trong lò chân không trong 24 giờ, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,39 g). MS: $[M-H]^+ = 357$.

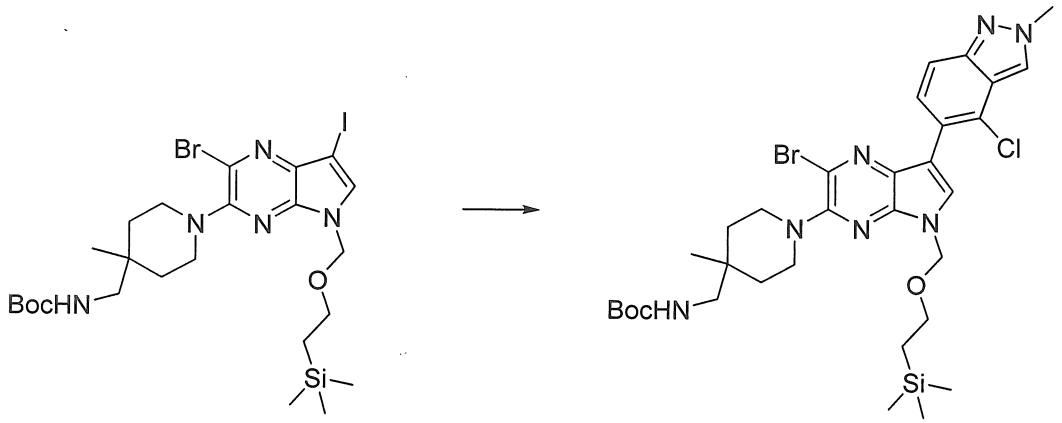
Quy trình điều chế 53: *tert*-Butyl *N*-{[1-(2-bromo-7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-4-metylpiperidin-4-yl]metyl}carbamat



Hòa tan 2-Bromo-3-clo-7-iodo-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin (1,0 g, 2,8 mmol) trong DMF (10 mL) và bổ sung từng phần natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 0,134 g, 3,37 mmol) trong 5 phút ở nhiệt độ 0-4°C (bể đá). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến RT trong 30 phút sau đó làm lạnh đến 0-4°C (bể đá). Bổ sung nhỏ giọt 2-(Trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (0,596 mL, 3,37 mmol) và khuấy dung dịch đỏ/cam đậm trong 1 giờ sau đó làm ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Bổ sung NH_4Cl và pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dietyl ete. Rửa pha hữu cơ bằng nước sau đó bằng dung dịch nước muối, làm khô bằng cách cho đi qua bộ tách pha và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-30%, EtOAc/xăng), để thu được 2-bromo-3-clo-7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin (0,99 g), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

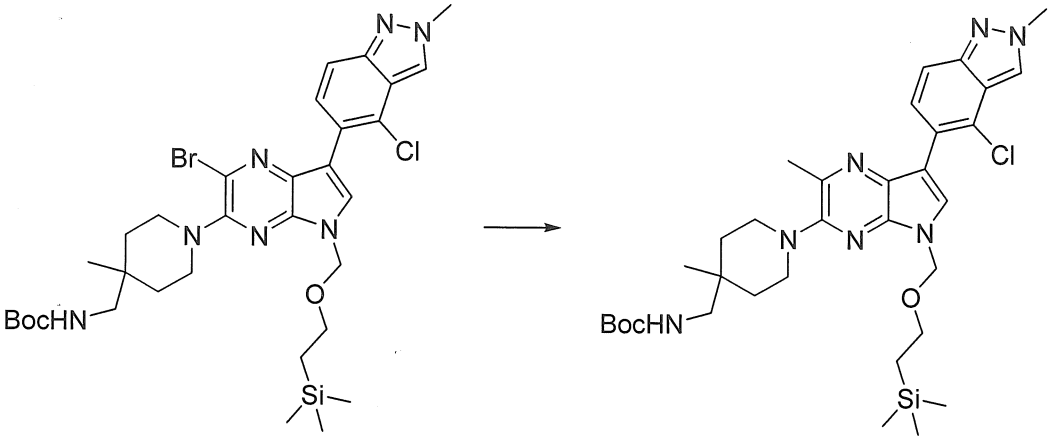
Hòa tan 2-Bromo-3-clo-7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin (0,20 g, 0,40 mmol) và *tert*-butyl *N*-[(4-metylpiperidin-4-yl)metyl]carbamat (0,112 g, 0,488 mmol) trong NMP (3 mL). Bổ sung Et_3N (0,3 mL, 2,1 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 70°C trong lò vi sóng trong 2 giờ. Sau khi làm nguội pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dietyl ete và rửa bằng nước sau đó bằng dung dịch nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng cách sử dụng hộp tách pha sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-50%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,15g). MS: $[M+H]^+ = 681$.

Quy trình điều chế 54: *tert*-Butyl *N*-({1-[2-bromo-7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-4-metylpiperidin-4-yl}metyl)carbamat



Được điều chế theo quy trình chung 2. Bắt đầu bằng *tert*-butyl *N*-{[1-(2-bromo-7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-4-metylpiperidin-4-yl]metyl}carbamat (0,148 g, 0,217 mmol), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,056 g). MS: $[M+H]^+ = 720$.

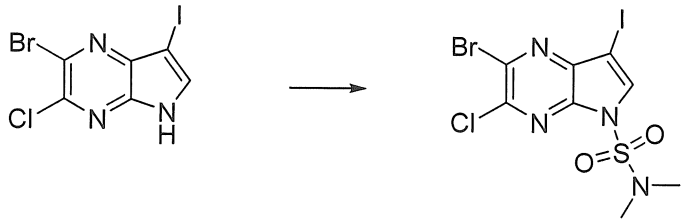
Quy trình điều chế 55: *tert*-Butyl *N*-({1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-2-metyl-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-4-metylpiperidin-4-yl}metyl)carbamat



Hòa tan *tert*-Butyl *N*-({1-[2-bromo-7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-4-metylpiperidin-4-yl}metyl)carbamat (0,056 g, 0,077 mmol), lithi bromua (0,021 g, 0,2 mmol) và (1,3-diisopropylimidazol-2-yliden)(3-clopyridyl)paladi(II) diclorua (PEPPSI) (0,003 g, 0,003 mmol) trong THF (1,5 mL) và NMP (1,5 mL). Bổ sung dung dịch metyl kẽm clorua trong THF (2M, 0,117 mL, 0,231 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa và pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dietyl ete và rửa bằng nước sau đó bằng dung dịch nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng cách sử dụng hộp tách pha sau đó cô

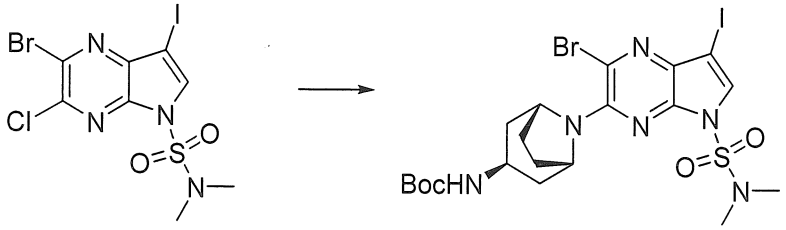
trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $[M+H]^+$ = 654.

Quy trình điều chế 56: 2-Bromo-3-clo-7-iodo-*N*,*N*-dimetyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-5-sulfonamit



Hòa tan 2-Bromo-3-clo-7-iodo-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin (2,0 g, 5,61 mmol) trong DMF khan (10 mL) trong điều kiện khí nitơ và làm lạnh đến 0°C. Bổ sung từng phần nhỏ NaH (60% trong dầu khoáng, 0,247 g, 6,17 mmol) sau đó làm ấm hỗn hợp phản ứng đến RT và khuấy trong 30 phút trong thời gian đó toàn bộ quá trình bay hơi hydro được dừng lại. Làm lạnh phản ứng đến 0°C và bổ sung từng giọt dimetylsulfamoyl clorua (0,662 mL, 6,17 mmol). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến RT, khuấy trong 1 giờ sau đó dập tắt bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước sau đó bằng dung dịch nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng cách sử dụng hộp tách pha sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-50%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,11 g). MS: $[M+H]^+$ = 466.

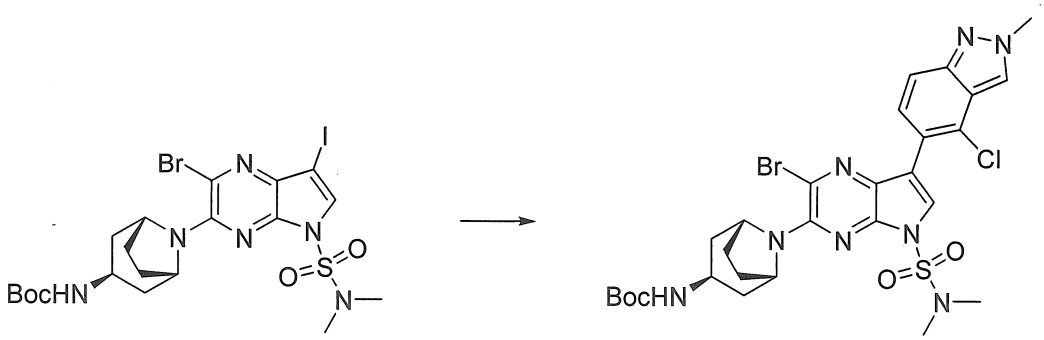
Quy trình điều chế 57: *tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[2-bromo-5-(dimetylsulfamoyl)-7-iodo-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



Hòa tan 2-Bromo-3-clo-7-iodo-*N*,*N*-dimetyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-5-sulfonamit (0,84 g, 1,82 mmol) và *tert*-butyl *N*-[*endo*-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (0,82 g, 3,64 mmol) trong NMP (7 mL). Bổ sung Et_3N (0,716 mL, 5,46 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60°C qua đêm. Sau khi làm nguội, pha loãng phản ứng bằng dietyl ete và rửa bằng nước sau đó bằng dung dịch nước muối.

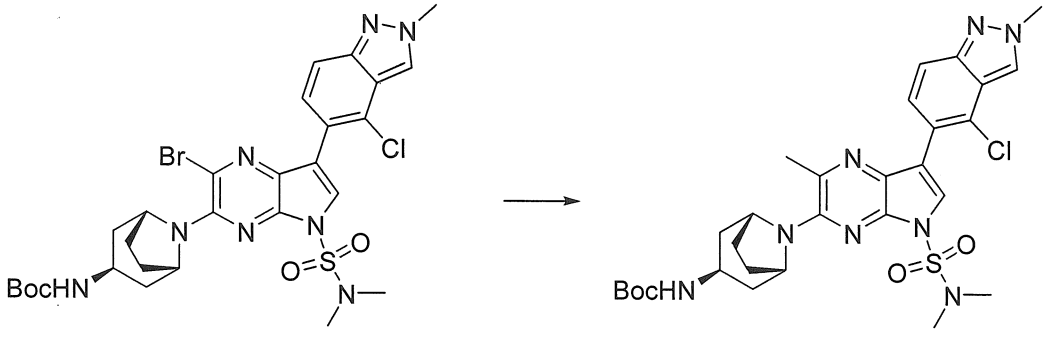
Làm khô lớp hữu cơ bằng cách sử dụng hộp tách pha sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-70%, EtOAc/xăng) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,908 g). MS: $[M+H]^+ = 655$.

Quy trình điều chế 58: *tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[2-bromo-7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(dimetylsulfamoyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



Được điều chế bằng quy trình suzuki chung 2, sử dụng *tert*-butyl *N*-[*endo*-8-[2-bromo-5-(dimetylsulfamoyl)-7-iodo-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (0,908 g, 1,488 mmol), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,536 g). MS: $[M+H]^+ = 695$.

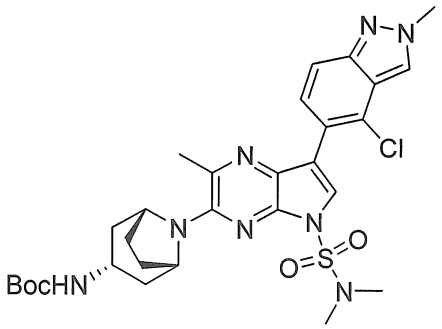
Quy trình điều chế 59: *tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(dimetylsulfamoyl)-2-metyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



Hòa tan *tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[2-bromo-7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(dimetylsulfamoyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (0,20 g, 0,287 mmol), lithi bromua (0,074 g, 0,863 mmol) và (1,3-diisopropylimidazol-2-yliden)(3-clopyridyl)paladi(II) diclorua (PEPPSI) (0,014 g, 0,02 mmol) trong THF (2 mL) và NMP (2 mL). Bổ sung dung dịch metyl kẽm clorua trong THF (2M, 0,344 mL, 0,689 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt

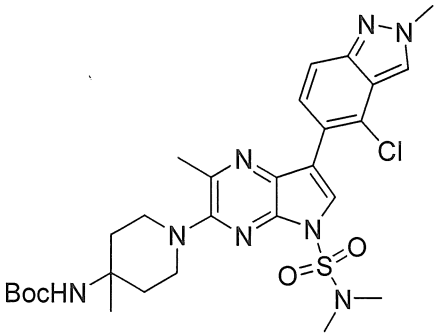
độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa và pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dietyl ete và rửa bằng nước sau đó bằng dung dịch nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng cách sử dụng hộp tách pha sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS: $[M+H]^+ = 629$.

Quy trình điều chế 60: *tert*-Butyl *N*-[*exo*-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(dimetylsulfamoyl)-2-metyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



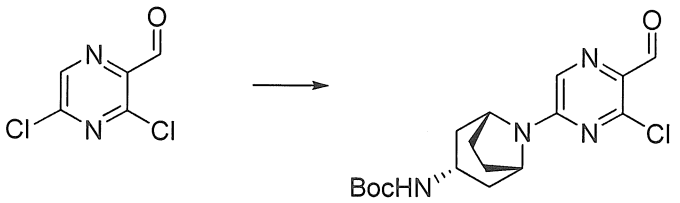
Được điều chế tương tự với *tert*-butyl *N*-[*endo*-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(dimetylsulfamoyl)-2-metyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat tức là quy trình điều chế; 57, 58 và 59, để thu được hợp chất nêu ở đề mục, MS: $[M+H]^+ = 629$

Quy trình điều chế 61: *tert*-Butyl *N*-{1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(dimetylsulfamoyl)-2-metyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-4-metylpiperidin-4-yl}carbamat



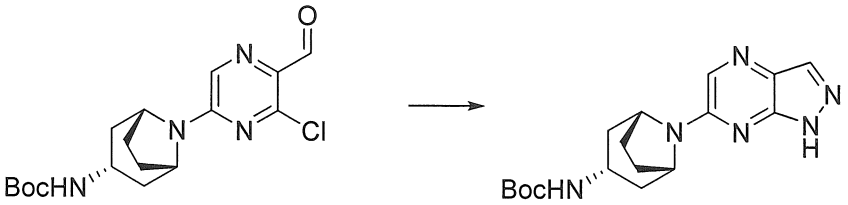
Được điều chế tương tự với *tert*-butyl *N*-[*endo*-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(dimetylsulfamoyl)-2-metyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat, tức là các quy trình điều chế; 57, 58 và 59, để thu được hợp chất nêu ở đề mục, MS: $[M+H]^+ = 617$

Quy trình điều chế 62: *tert*-Butyl *N*-[*exo*-8-(6-clo-5-formylpyrazin-2-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



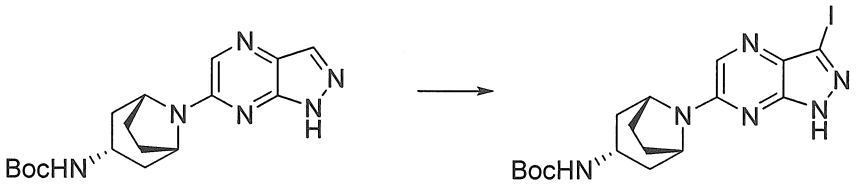
Hòa tan 3,5-Diclopyrazin-2-carbaldehyt (2,0 g, 11,29 mmol) trong DMF (20 mL) và làm lạnh đến 0°C. Bổ sung trietylamin (3,14 mL, 22,58 mmol), sau đó bổ sung tiếp *tert*-butyl *N*-[*exo*-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (2,55 g, 11,29 mmol). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng qua đêm sau đó pha loãng bằng dietyl ete và rửa bằng nước tiếp đó rửa bằng dung dịch nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng cách cho đi qua hộp tách pha sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,94 g) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: $[M+H]^+ = 367$.

Quy trình điều chế 63: *tert*-Butyl *N*-[*exo*-8-{1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl}-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



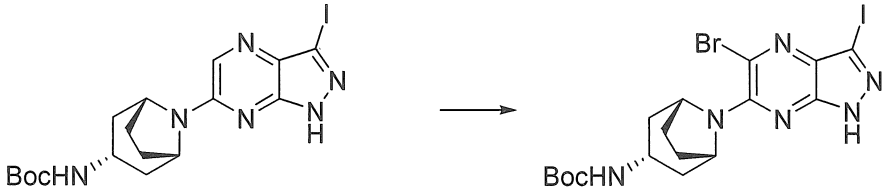
Bổ sung hydrazin hydrat (2,61 mL, 53,72 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[*exo*-8-(6-clo-5-formylpyrazin-2-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (3,943 g, 10,74 mmol) trong 1,4-dioxan (40 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội, bổ sung nước cho đến khi xuất hiện kết tủa. Thu gom chất rắn bằng cách lọc chân không, rửa bằng nước và làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 40°C qua đêm, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,40 g). LC-MS: $[M+H]^+ = 345$.

Quy trình điều chế 64: *tert*-Butyl *N*-[*exo*-8-{3-iodo-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl}-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



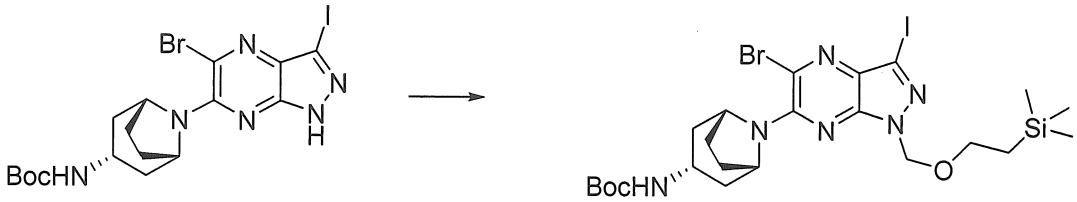
Bổ sung *N*-Iodosucxinimit (5,927 g, 23,24 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[*exo*-8-{1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl}-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (3,998 g, 11,62 mmol) trong DMF (40 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60°C trong 2 giờ sau đó để nguội đến nhiệt độ phòng. Bổ sung nước cho đến khi xuất hiện kết tủa. Thu gom chất rắn bằng cách lọc chân không, rửa bằng nước và làm khô trong lò chân không ở 40°C qua đêm, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,1 g). MS: $[M+H]^+ = 471$.

Quy trình điều chế 65: *tert*-Butyl *N*-[*exo*-8-{5-bromo-3-iodo-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl}-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



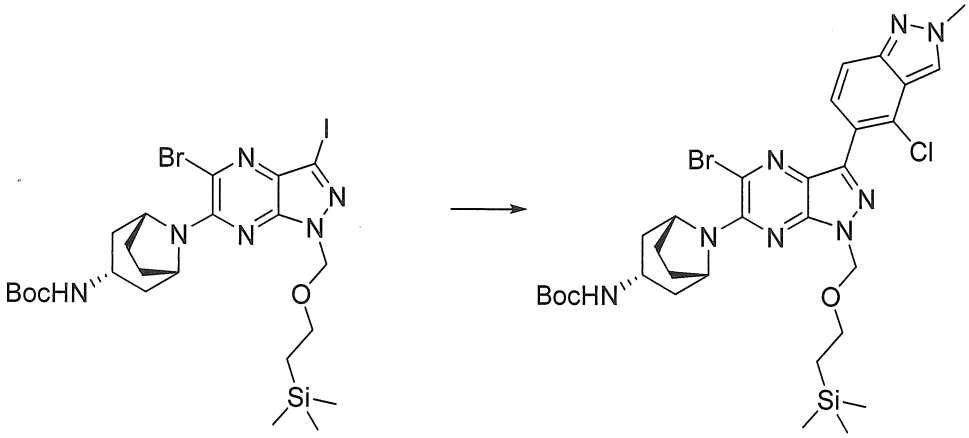
Bổ sung *N*-bromosucxinimit (0,9 g, 5,06 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[*exo*-8-{3-iodo-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl}-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (1,586 g, 3,37 mmol) trong DMF (15 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm sau đó pha loãng bằng dietyl ete, rửa bằng natri thiosulfat và dung dịch nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng cách cho đi qua hộp tách pha, sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-25%, EtOAc/xăng) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,64 g). MS: $[M+H]^+ = 549$.

Quy trình điều chế 66: *tert*-Butyl *N*-[*exo*-8-(5-bromo-3-iodo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-6-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat và *tert*-butyl *N*-[*exo*-8-(5-bromo-3-iodo-2-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2*H*-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-6-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



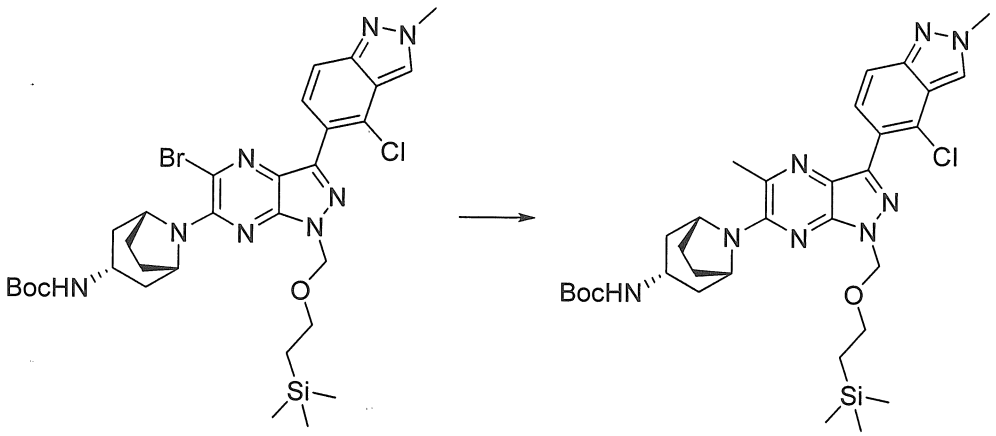
Hòa tan *tert*-Butyl *N*-[*exo*-8-{5-bromo-3-iodo-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl}-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (1,64 g, 2,99 mmol) trong DMF (10 mL) và bổ sung từng phần natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 0,229 g, 3,29 mmol) trong 5 phút ở nhiệt độ 0-4°C (bể đá). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng trong 30 phút sau đó làm lạnh đến 0-4°C (bể đá). Bổ sung từng giọt 2-(Trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (0,582 mL, 3,29 mmol) và khuấy dung dịch đỏ/cam đậm trong 1 giờ sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 2 giờ. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa và pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dietyl ete. Rửa pha hữu cơ bằng nước sau đó dung dịch nước muối, làm khô bằng cách cho đi qua bộ tách pha và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-30%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,20 g). MS: Không nhìn thấy ion phân tử trong các điều kiện MS được sử dụng.

Quy trình điều chế 67: *tert*-Butyl *N*-[*exo*-8-[5-bromo-3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



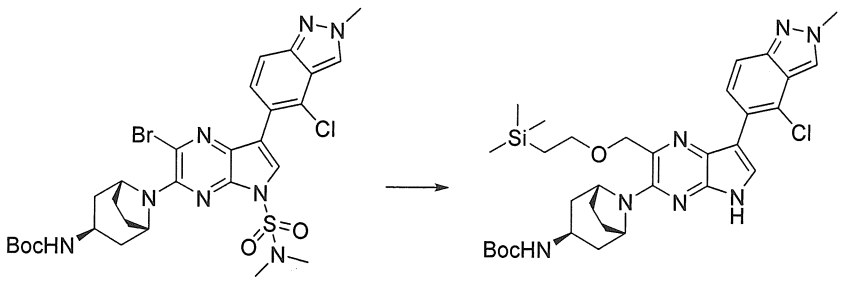
Được điều chế theo quy trình chung 2, bắt đầu bằng *tert*-butyl *N*-[*exo*-8-(5-bromo-3-iodo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (1,198 g, 1,76 mmol), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,197 g). MS: $[M+H]^+ = 719$.

Quy trình điều chế 68: *tert*-Butyl *N*-[*exo*-8-[3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



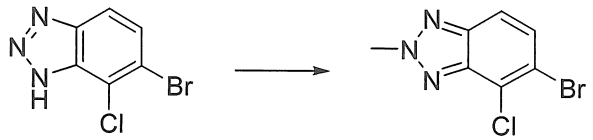
Hòa tan *tert*-Butyl *N*-[*exo*-8-[5-bromo-3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (0,197 g, 0,274 mmol), lithi bromua (0,071 g, 0,823 mmol) và (1,3-diisopropylimidazol-2-yliden)(3-clopyridyl)paladi(II) diclorua (PEPPSI) (0,010 g, 0,0137 mmol) trong THF (2 mL) và NMP (2 mL). Bổ sung dung dịch metyl kẽm clorua trong THF (2M, 0,342 mL, 0,685 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa và pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dietyl ete và rửa bằng nước sau đó bằng dung dịch nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng cách sử dụng hộp tách pha sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm, để thu được hợp chất nêu ở đề mục mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS: $[M+H]^+ = 654$.

Quy trình điều chế 69: *tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-2-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



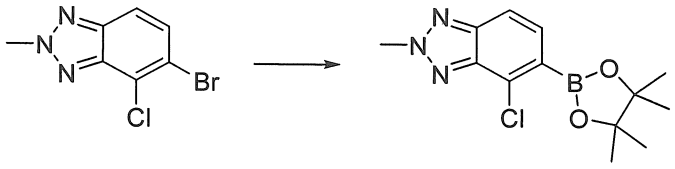
Nạp *tert*-butyl *N*-[*endo*-8-[2-bromo-7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(dimetylsulfamoyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (120 mg, 0,17 mmol), [Ir{dFCF$_3$ppy}$_2$)(bpy)](PF$_6$) (3,0 mg, 0,003 mmol), NiCl$_2$·diglyme (1,1 mg, 0,0045 mmol), kali (2-trimetylsilyl)-etoxymetyl trifloborat (45,3 mg, 0,19 mmol), K$_2$HPO$_4$ (45,2 mg, 0,26 mmol) và 4,4-di*tert*-butyl bipyridin (1,7 mg, 0,0045 mmol) vào lọ vi sóng đã được làm khô trong lò được trang bị thanh khuấy từ. Hút chân không lọ và nạp lại khí nitơ (3x), sau đó bổ sung vào lọ này 1,4-dioxan được phun nitơ (3,5 mL) và NMP được phun nitơ (0,6 mL). Sau đó chiếu xạ lọ bằng đèn LED Kessel màu xanh (34W) qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch nước LiCl 4% và EtOAc vào cặn này. Tách pha hữu cơ và chiết pha nước bằng EtOAc (3x). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên natri sulfat khan, lọc và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-25% xăng/axeton), để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $[M+H]^+$= 638.

Quy trình điều chế 70: 5-Bromo-4-clo-2-metyl-2*H*-1,2,3-benzotriazol



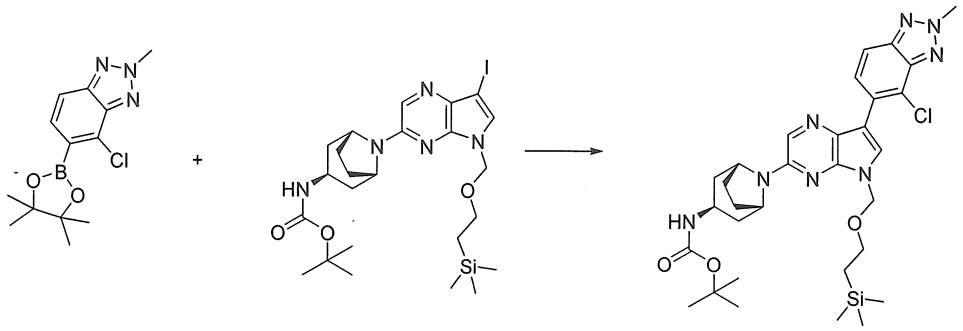
Bổ sung triphenylphosphin (542 mg, 2,06 mmol), MeOH (0,084 mL, 2,06 mmol) và bis(2-metoxyetyl) azodicarboxylat (484 mg, 2,06 mmol) vào dung dịch chứa 6-bromo-7-clo-1*H*-1,2,3-benzotriazol (400 mg, 1,72 mmol) trong THF (8 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó cô dung dịch phản ứng trong chân không, và tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 10-40%, EtOAc/hexan). Thu gom các phân đoạn chứa sản phẩm đích và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel NH (gradien giải hấp, 0-20%, EtOAc/hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (160 mg). MS: $[M+H]^+$ = 246, 248.

Quy trình điều chế 71: 4-clo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-1,2,3-benzotriazol



Loại khí hỗn hợp chứa 5-bromo-4-clo-2-metyl-2*H*-1,2,3-benzotriazol (150 mg, 0,609 mmol), bis(pinacolato)diboron (232 mg, 0,913 mmol), phức hợp [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (39,8 mg, 0,0487 mmol) và kali axetat (119 mg, 1,22 mmol) trong 1,4-dioxan (1,5 mL), thổi khí nitơ, và khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Làm nguội phản ứng đến RT, lọc qua đệm xelit, và rửa bằng EtOAc. Cô dịch lọc trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel NH (gradien giải hấp, 0-70%, EtOAc/hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (155 mg). MS: $[M+H]^+ = 294, 296$.

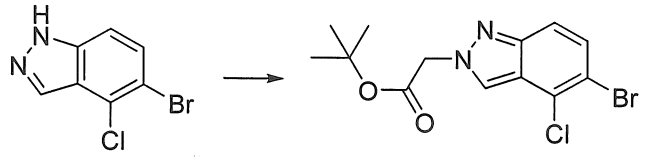
Quy trình điều chế 72: *tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



Bổ sung kali phosphat (35,4 mg, 0,167 mmol) và phức hợp 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua diclometan (6,81 mg, 0,00834 mmol) vào huyền phù chứa *tert*-butyl *N*-(*endo*-8-(7-iodo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamat (50 mg, 0,0834 mmol) và 4-clo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-1,2,3-benzotriazol (29,4 mg, 0,100 mmol) trong 1,4-dioxan (0,50 mL) và nước (0,05 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 1 giờ. Làm nguội phản ứng đến RT, lọc qua đệm xelit, và rửa bằng EtOAc. Cô dịch lọc trong chân không. Pha loãng cặn bằng EtOAc và bổ sung nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký

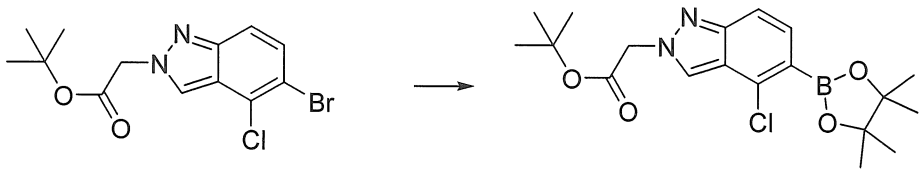
cột trên silicagel (gradien giải hấp, 50-100%, EtOAc/hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (38 mg). MS: $[M+H]^+$ = 639, 641.

Quy trình điều chế 73: *tert*-Butyl 2-(5-bromo-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)axetat



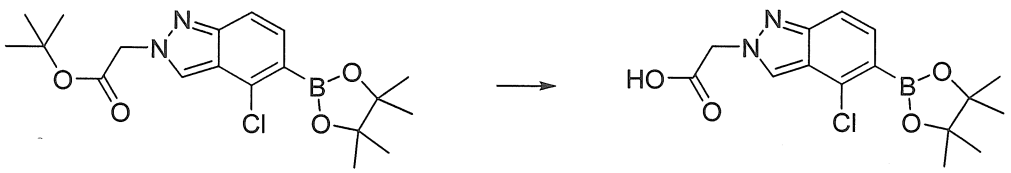
Bổ sung *N*-xyclohexyl-*N*-metylxyclohexanamin (1,85 mL, 8,64 mmol) và *tert*-butyl 2-bromoaxetat (1,30 mL, 8,64 mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-4-clo-1*H*-indazol (1,00 g, 4,32 mmol) trong THF (10 mL) nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70°C trong 18 giờ, pha loãng bằng nước, và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 5-30%, EtOAc/hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (487 mg). MS: $[M+H]^+$ = 345, 347.

Quy trình điều chế 74: *tert*-Butyl 2-(4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol-2-yl)axetat



Loại khí hỗn hợp chứa *tert*-butyl 2-(5-bromo-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)axetat (480 mg, 1,39 mmol), bis(pinacolato)diboron (529 mg, 2,08 mmol), phức hợp [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (90,7 mg, 0,111 mmol) và kali axetat (273 mg, 2,78 mmol) trong 1,4-dioxan (4,8 mL), thổi khí nitơ, và khuấy ở 100°C trong 18 giờ. Làm nguội phản ứng đến RT, lọc qua đệm xelit, và rửa bằng EtOAc. Cô dịch lọc trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên Silicagel NH (gradien giải hấp, 10-30%, EtOAc/hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (423 mg). MS: $[M+H]^+$ =393, 395.

Quy trình điều chế 75: axit 2-(4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol-2-yl)axetic



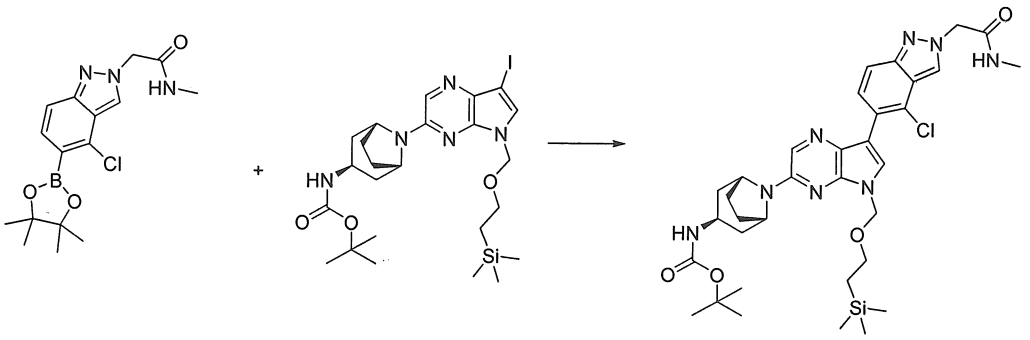
Bổ sung TFA (2,00 mL, 26,0 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 2-(4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol-2-yl)axetat (423 mg, 1,08 mmol) trong $CHCl_3$ (4,00 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 1 giờ. Sau đó cô trong chân không dung dịch phản ứng, pha loãng cặn bằng nước, và chiết bằng $CHCl_3$. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong chân không, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (323 mg). MS: $[M+H]^+ = 337, 339$.

Quy trình điều chế 76: 2-(4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol-2-yl)-*N*-metylaxetamit



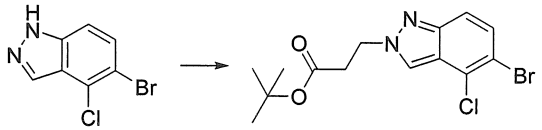
Bổ sung Et_3N (0,414 mL, 2,97 mmol), 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit (1,6M trong THF, 0,56 mL, 0,891 mmol), và metylamin (2,0M trong THF, 0,594 mL, 1,19 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol-2-yl)axetic (100 mg, 0,297 mmol) trong THF (2,00 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó cô trong chân không dung dịch phản ứng, và tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 80-100%, EtOAc/hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (50 mg). MS: $[M+H]^+ = 350, 352$.

Quy trình điều chế 77: *tert*-Butyl *N*-[(*endo*-8-(7-{4-clo-2-[(metylcarbamoyl)metyl]-2*H*-indazol-5-yl}-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



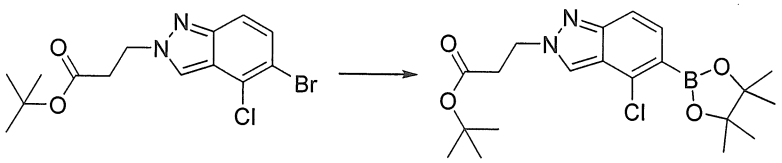
Bổ sung kali phosphat (35,4 mg, 0,67 mmol) và phức hợp 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua diclometan (6,81 mg, 0,00834 mmol) vào huyền phù chứa *tert*-butyl *N*-(*endo*-8-(7-iodo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamat (50 mg, 0,0834 mmol) và 2-(4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol-2-yl)-*N*-metylaxetamit (35,0 mg, 0,100 mmol) trong 1,4-dioxan (0,50 mL) và nước (0,05 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 1 giờ. Làm nguội phản ứng đến RT, lọc qua đệm xelit, và rửa bằng EtOAc. Cô dịch lọc trong chân không. Pha loãng cặn bằng EtOAc và bổ sung nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 50-100%, EtOAc/hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (25 mg). MS: $[M+H]^+$ = 695, 697.

Quy trình điều chế 78: *tert*-Butyl 3-(5-bromo-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)propanoat



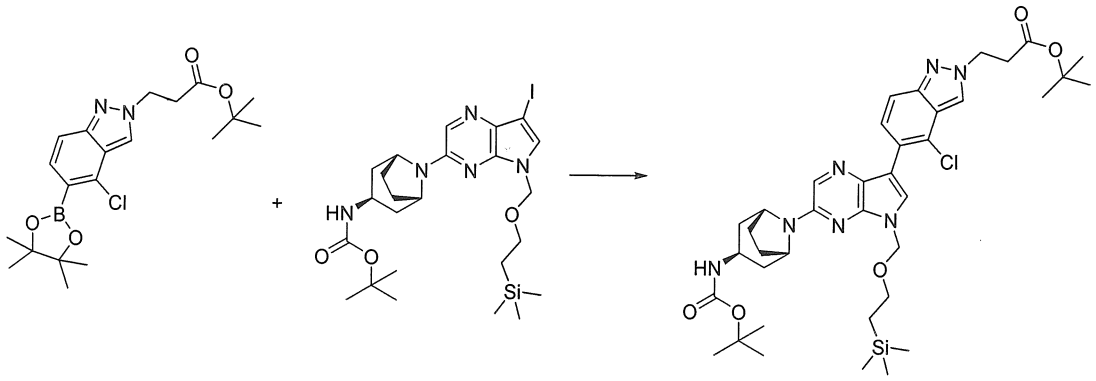
Bổ sung K_2CO_3 (1,19 g, 8,64 mmol) và *tert*-butyl 3-bromopropanoat (1,44 mL, 8,64 mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-4-clo-1*H*-indazol (1 g, 4,32 mmol) trong DMF (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 2 giờ, pha loãng bằng nước, và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 5-30%, EtOAc/hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (599 mg). MS: [M+H]+ =359, 361.

Quy trình điều chế 79: *tert*-Butyl 3-[4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol-2-yl]propanoat



Loại khí hỗn hợp chứa *tert*-butyl 3-(5-bromo-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)propanoat (599 mg, 1,67 mmol), bis(pinacolato)diboron (634 mg, 2,50 mmol), phức hợp [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (109 mg, 0,133 mmol) và kali axetat (327 mg, 3,33 mmol) trong 1,4-dioxan (6 mL), thổi khí nitơ, và khuấy ở 120°C trong 5 giờ. Làm nguội phản ứng đến RT, lọc qua đệm xelit, và rửa bằng EtOAc. Cô dịch lọc trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel NH (gradien giải hấp, 10-30%, EtOAc/hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (553 mg). MS: [M+H]+ =407.

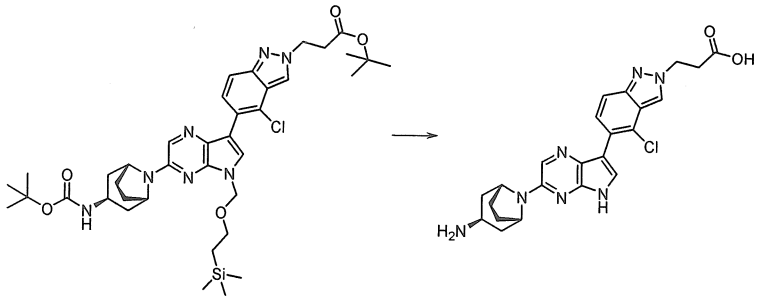
Quy trình điều chế 80: *tert*-Butyl 3-(5-{3-[*endo*-3-{[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)propanoat



Bổ sung kali phosphat (70,8 mg, 0,334 mmol) và phức hợp 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua diclometan (13,6 mg, 0,0167 mmol) vào huyền phù chứa *tert*-butyl *N*-(*endo*-8-(7-iodo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamat (100 mg, 0,167 mmol) và *tert*-butyl 3-[4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol-2-yl]propanoat (81,4 mg,

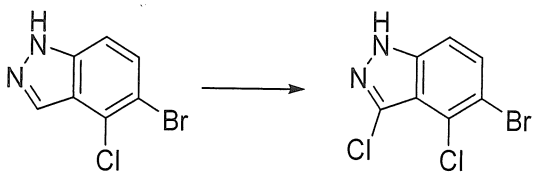
0,200 mmol) trong 1,4-dioxan (1,00 mL) và nước (0,10 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 1 giờ. Làm nguội phản ứng đến RT, lọc qua đệm xelit, và rửa bằng EtOAc. Cô dịch lọc trong chân không. Pha loãng cặn bằng EtOAc và bổ sung nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 50-100%, EtOAc/hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (77 mg). MS: $[M+H]^+$ = 752, 754.

Quy trình điều chế 81: Axit 3-(5-{3-[*endo*-3-Amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)propanoic



Bổ sung TFA (0,500 mL, 6 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(5-{3-[*endo*-3-{[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)propanoat (50,0 mg, 0,0665 mmol) trong $CHCl_3$ (1,00 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và bổ sung etylendiamin (0,200 mL, 3 mmol) vào cặn đã hòa tan trong metanol (1,00 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, và lọc chất rắn tạo thành, rửa bằng metanol hai lần và làm khô trong lò chân không, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (18 mg). MS: $[M+H]^+$ =466, 468.

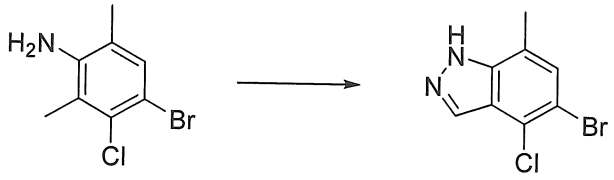
Quy trình điều chế 82: 5-Bromo-3,4-diclo-1*H*-indazol



Khuấy hỗn hợp chứa 5-bromo-4-clo-1*H*-indazol (1,7 g, 7,34 mmol) và 1-clopyrrolidin-2,5-dion (1,079 g, 8,08 mmol) trong CH_3CN (50 mL) ở nhiệt độ trong

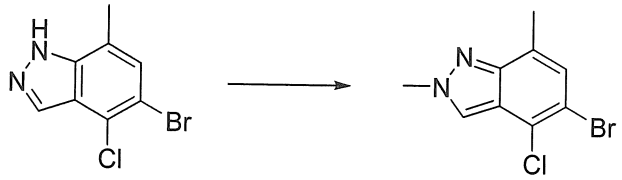
phòng trong 1 giờ và làm ấm đến 60°C trong 18 giờ. Loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm và cho cặn này vào DCM (100 mL) và rửa bằng $NaHCO_3$ (50 mL), nước (50 mL) và dung dịch nước muối. Làm khô pha hữu cơ ($MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,53 g). 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,80 (1H,s), 7,69 (1H, d) ,7,51 (1H,d).

Quy trình điều chế 83: 5-Bromo-4-clo-7-metyl-1*H*-indazol



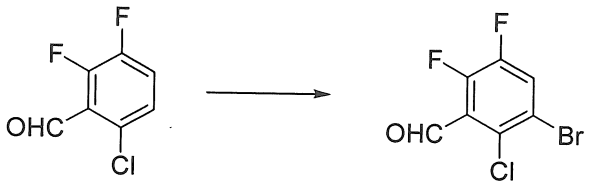
Bổ sung *tert*-butyl nitrit (2,5 g, 25 mmol) vào hỗn hợp chứa 4-bromo-3-clo-2,6-dimetylanilin (4,8 g, 20 mmol), kali axetat (3,1 g, 31 mmol), axit axetic (1,8 g, 29 mmol) và toluen (61 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 45°C qua đêm. Bổ sung EtOAc (40 mL) và NaOH 1M (40 mL) vào hỗn hợp này. Rửa lớp hữu cơ đã tách bằng dung dịch nước muối và cô trong chân không. Tạo huyền phù cặn trong toluen và heptan. Thu gom kết tủa và làm khô ở 50°C trong điều kiện áp suất giảm, để thu được hỗn hợp chứa 5-bromo-4-clo-7-metyl-1*H*-indazol và 5-bromo-6-clo-7-metyl-1*H*-indazol (3,4 g). MS: $[M+H]^+$= 245.

Quy trình điều chế 84: 5-Bromo-4-clo-2,7-dimetyl-2*H*-indazol



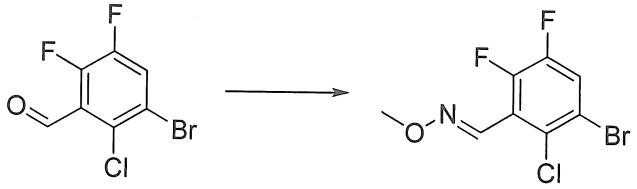
Bổ sung trimetyloxonium tetrafloborat (1,2 g, 8,4 mmol) vào dung dịch chứa hỗn hợp gồm 5-bromo-4-clo-7-metyl-1*H*-indazol và 5-bromo-6-clo-7-metyl-1*H*-indazol (0,99 g, 4,0 mmol) trong EtOAc (20 mL) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch nước muối và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-40%, EtOAc/hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,57 g), MS: $[M+H]^+$ = 259.

Quy trình điều chế 85: 3-Bromo-2-clo-5,6-diflobenzaldehyt



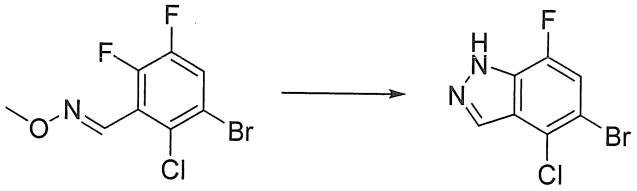
Bổ sung *N*-bromosucxinimit (6,6 g, 37 mmol) vào hỗn hợp chứa 2-clo-5,6-diflobenzaldehyt (5,3 g, 30 mmol) và axit sulfuric (15 mL) ở nhiệt độ 60°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ này trong 5 giờ. Rót hỗn hợp lên đá đã nghiền, và sau đó chiết bằng EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch nước muối và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-20%, EtOAc/hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,5 g), ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 10,37 (1H, s), 7,72 (1H, dd).

Quy trình điều chế 86: 3-Bromo-2-clo-5,6-diflobenzaldehyt *O*-metyl oxim



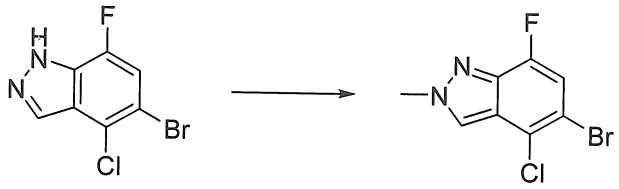
Khuấy hỗn hợp chứa 3-bromo-2-clo-5,6-diflobenzaldehyt (6,5 g, 26 mmol), *O*-metylhydroxylamin hydroclorua (2,4 g, 29 mmol), kali cacbonat (4,6 g, 33 mmol) và 1,2-dimetoxyetan (26 mL) ở 60°C qua đêm. Lọc hỗn hợp và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-20%, EtOAc/hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,2 g), MS: $[M+H]^+ = 284$.

Quy trình điều chế 87: 5-Bromo-4-clo-7-flo-1*H*-indazol



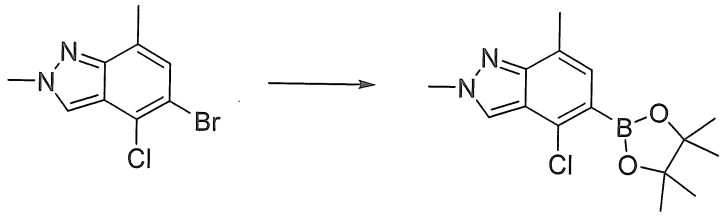
Khuấy hỗn hợp chứa 3-bromo-2-clo-5,6-diflobenzaldehyt *O*-metyl oxim (7,1 g, 25 mmol), tetrahydrofuran (25 mL) và hydrazin monohydrat (25 mL) trong điều kiện hồi lưu trong 30 giờ. Bổ sung EtOAc (120 mL) và nước (50 mL) vào hỗn hợp. Cô lớp hữu cơ đã tách trong chân không. Tạo huyền phù cặn trong EtOAc và hexan. Thu gom kết tủa và làm khô ở 50°C trong điều kiện áp suất giảm, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,4 g), MS: $[M+H]^+ = 249$.

Quy trình điều chế 88: 5-Bromo-4-clo-7-flo-2-metyl-2*H*-indazol



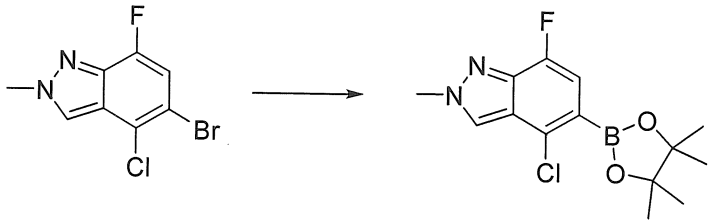
Bổ sung trimetyloxonium tetrafloborat (1,7 g, 12 mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-4-clo-7-flo-1*H*-indazol (1,8 g, 7,4 mmol) trong EtOAc (40 mL) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, dập tắt bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và tách các pha. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch nước muối và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-60%, EtOAc/hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,76 g), MS: $[M+H]^+ = 263$.

Quy trình điều chế 89: 4-clo-2,7-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol



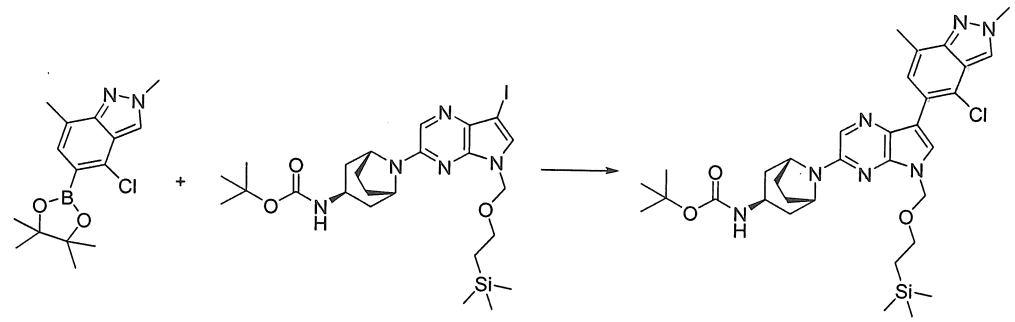
Được điều chế giống như quy trình điều chế 43, ngoại trừ sử dụng 5-bromo-4-clo-2,7-dimetyl-2*H*-indazol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $[M+H]^+ = 307$.

Quy trình điều chế 90: 4-clo-7-flo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol



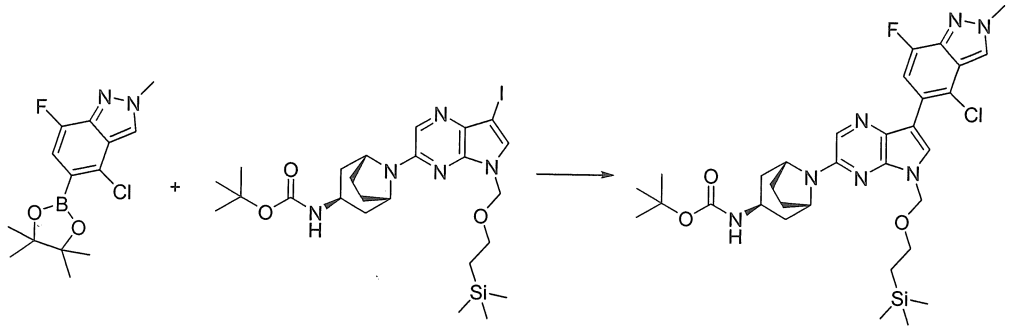
Được điều chế giống như quy trình điều chế 43, ngoại trừ sử dụng 5-bromo-4-clo-7-flo-2-metyl-2*H*-indazol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $[M+H]^+ = 311$.

Quy trình điều chế 91: *tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[7-(4-clo-2,7-dimetyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



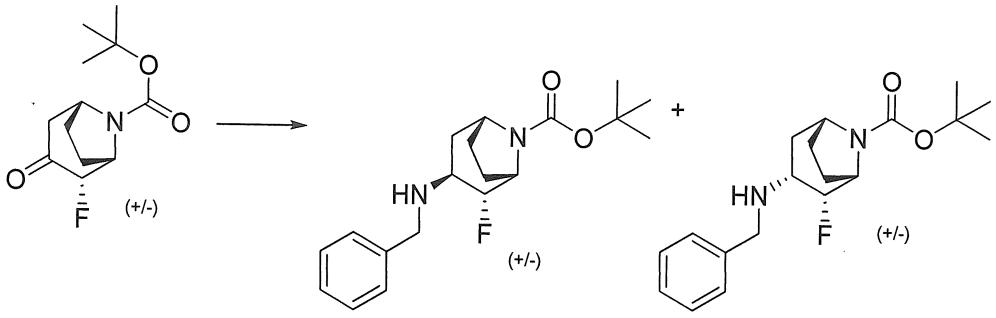
Được điều chế giống như quy trình chung 2, ngoại trừ sử dụng 4-clo-2,7-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $[M+H]^+ = 652$.

Quy trình điều chế 92: *tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[7-(4-clo-7-flo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



Được điều chế giống như quy trình chung 2, ngoại trừ sử dụng 4-clo-7-flo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $[M+H]^+ = 656$.

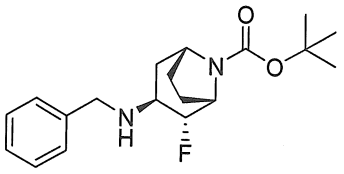
Quy trình điều chế 93: *rac-tert*-Butyl (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-(benzylamino)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat và *rac-tert*-Butyl (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(benzylamino)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



Bổ sung từng phần natri triaxetoxyborohydrua (41 g, 193 mmol) vào dung dịch chứa (±)-*tert*-butyl 2-flo-3-oxo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (34,8 g,

129 mmol), axit axetic (11,0 ml, 192 mmol) và benzylamin (20 ml, 183 mmol) trong diclometan (500 mL) sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp bằng 10% natri hydro cacbonat (500 mL) sau đó chiết bằng diclometan (3 x 500 mL). Làm khô các pha hữu cơ thu gom được ($MgSO_4$), lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hỗn hợp sản phẩm thô. Tái kết tinh từ EtOAc:isohexan (800 mL, 1:3), thu được:

Quy trình điều chế 94: *rac-tert*-Butyl (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-(benzylamino)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat

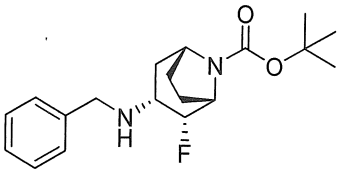


(+/-)

(11,6 g), ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,39-7,27 (m, 4H), 7,27-7,19 (m, 1H), 4,51 (br d, 1H), 4,38-4,21 (m, 1H), 4,13-4,04 (m, 1H), 3,83-3,65 (m, 2H), 2,80 (dd, 1H), 2,48-2,33 (m, 1H), 2,09 (s, 1H), 2,03-1,88 (m, 2H), 1,86-1,69 (m, 2H), 1,56 (d, 1H), 1,37 (s, 9H).

Dịch lọc, thu được từ quá trình kết tinh trên đây, được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được cặn (~ 14g) mà sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-50% EtOAc/isohexan), để thu được:

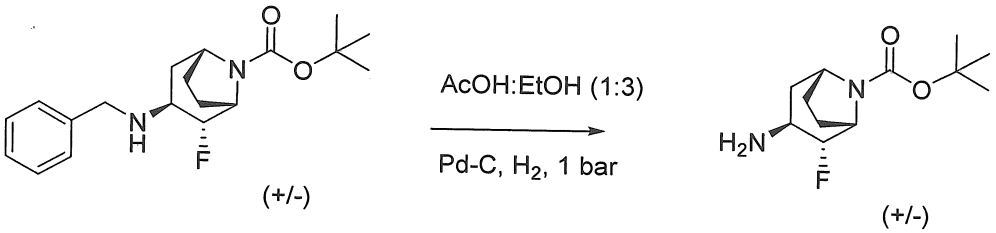
Quy trình điều chế 95: *rac-tert*-Butyl (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(benzylamino)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



(+/-)

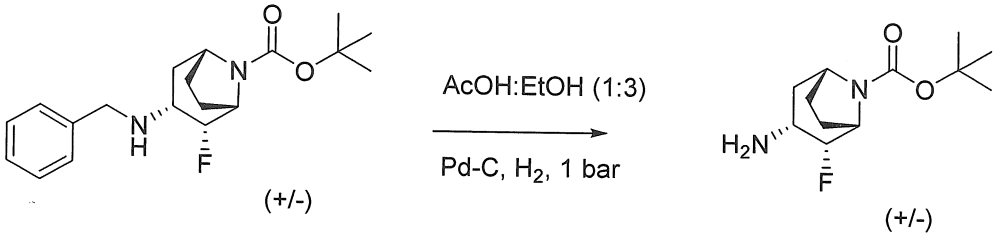
(11,9 g), ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,38-7,26 (m, 4H), 7,26-7,15 (m, 1H), 4,66 (dt, 1H), 4,48-4,24 (m, 1H),4,19-4,06 (m, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 2,96-2,72 (m, 1H), 1,95-1,64 (m, 4H), 1,61-1,43 (m, 3H), 1,38 (s, 9H).

Quy trình điều chế 96: *rac-tert*-Butyl (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



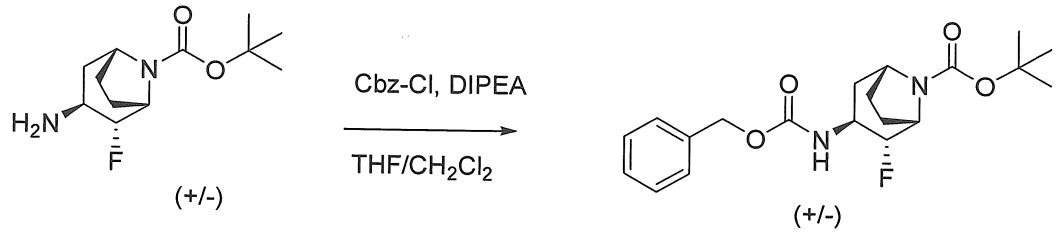
Hòa tan *rac-tert*-Butyl (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-(benzylamino)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (18,5 g, 55,3 mmol) và 10% paladi trên carbon (loại JM 39, độ ẩm 57,3%) (4,0 g, 1,605 mmol) trong axit axetic/etanol (1:3, 200 mL) và khuấy trong môi trường khí hydro ở áp suất 1 bar trong 2 giờ. Loại chất xúc tác bằng cách lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Xử lý cặn bằng huyền phù đặc natri bicacbonat (10 g trong 100 mL) sau đó chiết bằng clorofom/IPA (9:1, 3 x 100 mL). Cô các pha hữu cơ thu gom được trong điều kiện áp suất giảm, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (13,5 g). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 4,39-4,15 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H), 2,12-1,88 (m, 4H), 1,83-1,65 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).

Quy trình điều chế 97: *rac-tert*-Butyl (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



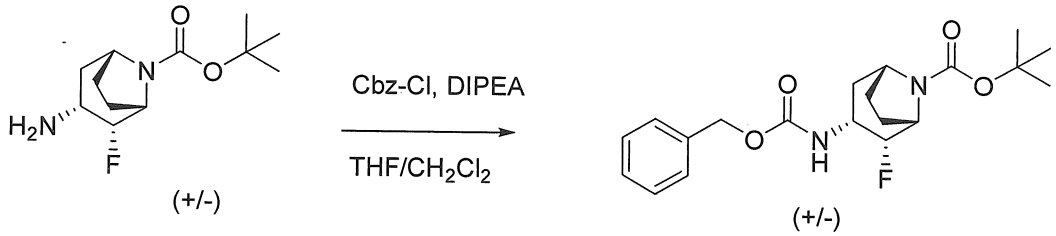
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với *rac-tert*-butyl (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat sử dụng *rac-tert*-butyl (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(benzylamino)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (11 g, 32,9 mmol), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,25 g). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 4,37 (dt, 2H), 4,38-4,33 (m, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 2,95 (dddd, 1H), 1,88-1,76 (m, 3H), 1,66-1,46 (m, 4H), 1,41 (d, J = 0,5 Hz, 9H).

Quy trình điều chế 98: *rac-tert*-Butyl (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



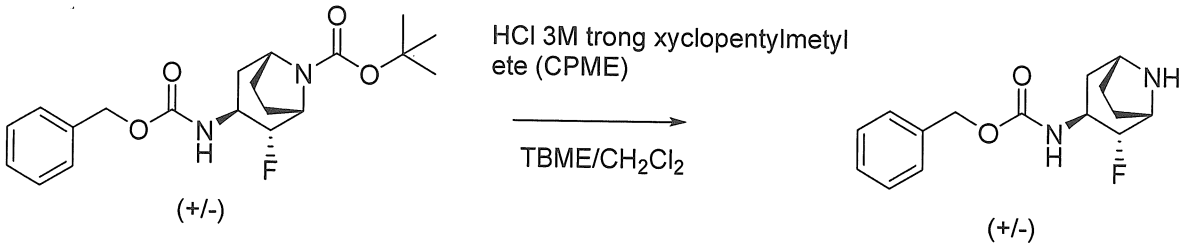
Bổ sung benzyl clorofomat (10 mL, 70,0 mmol) vào dung dịch đã làm lạnh (0°C) chứa *rac-tert*-butyl (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (13,5 g, 52,5 mmol) và DIPEA (27 mL, 155 mmol) trong THF/DCM (375 mL: 1:4) sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước (400 mL) sau đó chiết hỗn hợp phản ứng bằng diclometan (3 x 400 mL) và cô các pha hữu cơ thu gom được trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký trên silicagel (0-30% EtOAc/isohexan). Tinh chế lại dầu đã tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-10% EtOAc/DCM), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (19,5 g). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,46-7,39 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 4H), 7,34-7,29 (m, 1H), 5,07 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,51 (br d,1H), 4,38-4,20 (m, 1H), 4,16-4,06 (m, 1H), 3,64-3,49 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 1H), 1,94-1,79 (m, 2H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,49-1,43 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

Quy trình điều chế 99: *rac-tert*-Butyl (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



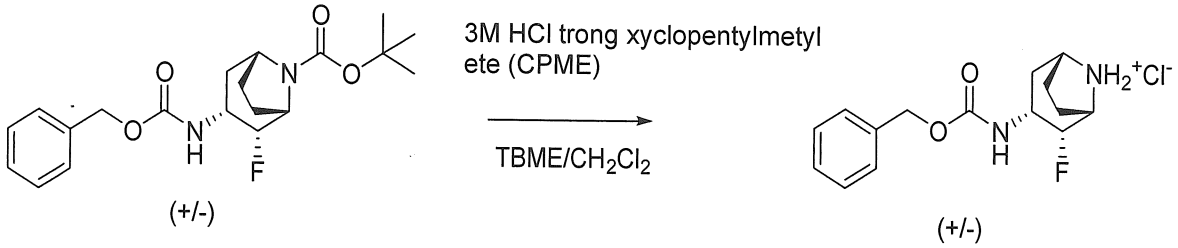
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với *rac-tert*-butyl (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat sử dụng *rac-tert*-butyl (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (8,25 g, 32,1 mmol), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,9 g). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,46-7,26 (m, 6H), 5,11-4,94 (m, 2H), 4,54 (dt, 1H), 4,43-4,26 (m, 1H), 4,20-4,06 (m, 1H), 3,92-3,72 (m, 1H), 1,99-1,69 (m, 3H), 1,70-1,48 (m, 3H), 1,38 (s, 9H).

Quy trình điều chế 100: *rac*-Benzyl *N*-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



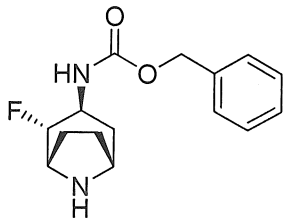
Bổ sung hydro clorua 3,0M trong xyclopentyl metyl ete (130 mL, 390 mmol) vào dung dịch chứa *rac-tert*-butyl (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (14,5 g, 36,4 mmol) trong *tert*-butyl metyl ete (15 mL) sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Cô hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm sau đó phân bố giữa diclometan (200 mL) và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa (200 mL). Cô lớp hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm, sau đó tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-10% (0,7M Amoniac/MeOH)/DCM), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,0 g). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,41-7,28 (m, 5H), 7,28-7,20 (m, 1H), 5,10-4,97 (m, 2H), 4,29 (ddd, 1H), 3,69-3,51 (m, 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,30-2,09 (m, 1H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,77-1,63 (m, 2H), 1,64-1,47 (m, 2H), 1,30-1,14 (m, 1H).

Quy trình điều chế 101: *rac*-Benzyl *N*-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat hydroclorua



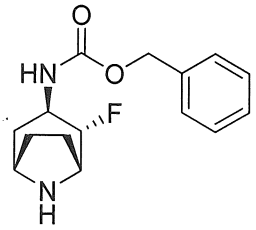
Bổ sung hydro clorua 3,0M trong xyclopentyl metyl ete (100 mL, 300 mmol) vào huyền phù chứa (±)-*tert*-butyl (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan- 8-carboxylat (10,9 g, 27,4 mmol) trong *tert*-butyl metyl ete (15 mL) và diclometan (10 mL) sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Thu gom kết tủa thu được bằng cách lọc, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,8 g). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,28-9,22 (m, 1H), 9,22-8,29 (m, 1H), 7,74-7,59 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 4H), 7,35-7,29 (m, 1H), 5,07 (d, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,83 (dt,1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,92-3,75 (m, 1H), 2,08-1,86 (m, 4H), 1,86-1,68 (m, 2H).

Quy trình điều chế 102: Benzyl *N*-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (Chất đồng phân giải hấp nhanh)



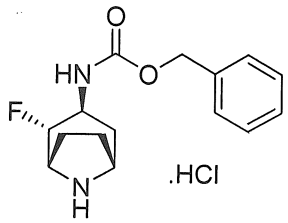
Hòa tan *rac*-Benzyl *N*-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (5,82 g) trong metanol (150 mL) sau đó tinh chế bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn điều chế không đối xứng (cột Lux A1, (21,2mm x 250mm, 5um); 40°C, tốc độ dòng 50 mL/phút, BPR 100 BarG, phát hiện ở bước sóng 210 nm, thể tích tiêm 200 uL (30 mg), 35:65 MeOH:CO_2 (0,2% thể tích/thể tích NH_3)). Kết hợp các phân đoạn tinh khiết sau đó làm bay hơi, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,58 g) dưới dạng chất đồng phân đối ảnh giải hấp nhanh. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,41-7,28 (m, 5H), 7,28-7,20 (m, 1H), 5,10-4,97 (m, 2H), 4,29 (ddd, 1H), 3,69-3,51 (m, 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,30-2,09 (m, 1H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,77-1,63 (m, 2H), 1,64-1,47 (m, 2H), 1,30-1,14 (m, 1H).

Quy trình điều chế 103: Benzyl *N*-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (Chất đồng phân giải hấp chậm)



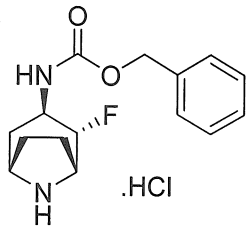
Từ thử nghiệm sắc ký tương tự được mô tả trong quy trình điều chế 102, hợp chất nêu ở đề mục được tạo thành dưới dạng chất đồng phân giải hấp chậm (2,99 g). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,41-7,28 (m, 5H), 7,28-7,20 (m, 1H), 5,10-4,97 (m, 2H), 4,29 (ddd, 1H), 3,69-3,51 (m, 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,30-2,09 (m, 1H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,77-1,63 (m, 2H), 1,64-1,47 (m, 2H), 1,30-1,14 (m, 1H).

Quy trình điều chế 104: Benzyl *N*-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat hydroclorua



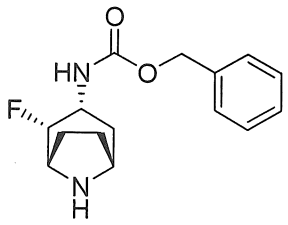
Hòa tan chất đồng phân giải hấp nhanh benzyl *N*-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (3,8 g) trong diclometan (10 mL) sau đó xử lý bằng hydro clorua 3,0M trong xyclopentyl metyl ete (10 ml, 30,0 mmol), để thu được chất rắn màu trắng được tái kết tinh trong axetonitril (50 mL), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,2 g). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,34 (br s, 2H), 7,76-7,56 (m, 1H), 7,45-7,27 (m, 5H), 5,09 (d, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,95-4,77 (m, 1H), 4,17-4,06 (m, 1H), 3,98-3,87 (m, 1H), 3,77-3,60 (m, 1H), 2,33 (ddd, 1H), 2,18 (q, 1H), 2,03-1,89 (m, 3H), 1,79 (d, 1H).

Quy trình điều chế 105: Benzyl *N*-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat hydroclorua



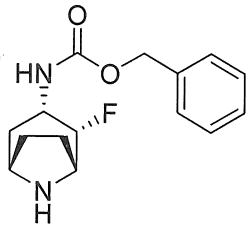
Hòa tan chất đồng phân giải hấp chậm benzyl *N*-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (3,8 g) trong diclometan (10 mL) sau đó xử lý bằng hydro clorua 3,0M trong xyclopentyl metyl ete (10 ml, 30,0 mmol), để thu được chất rắn màu trắng được tái kết tinh trong axetonitril (50 mL), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,2 g). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,34 (br s, 2H), 7,76-7,56 (m, 1H), 7,45-7,27 (m, 5H), 5,09 (d, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,95-4,77 (m, 1H), 4,17-4,06 (m, 1H), 3,98-3,87 (m, 1H), 3,77-3,60 (m, 1H), 2,33 (ddd, 1H), 2,18 (q, 1H), 2,03-1,89 (m, 3H), 1,79 (d, 1H).

Quy trình điều chế 106: Benzyl *N*-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (Chất đồng phân giải hấp nhanh)



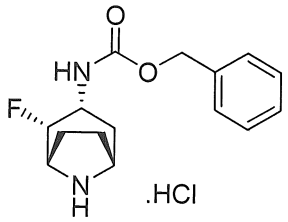
Hòa tan *rac*-Benzyl *N*-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (8,8 g) trong metanol (50 mg mL^{-1}) sau đó tinh chế bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn điều chế không đối xứng (Lux C2 (4,6mm x 250mm, 5um); 40°C, tốc độ dòng 50 mL/phút, BPR 100 BarG, phát hiện ở bước sóng 210 nm, thể tích tiêm 500 uL (25 mg), 35:65 EtOH:CO_2 (0,2% thể tích/thể tích NH_3)). Kết hợp các phân đoạn tinh khiết sau đó làm bay hơi, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,04 g) dưới dạng chất đồng phân đối ảnh giải hấp nhanh. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,08-7,57 (m, 2), 7,53 (d, 1H), 7,41-7,28 (m, 5H), 5,04 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,67 (dt, 1H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,85-3,67 (m, 2H), 1,97-1,59 (m, 6H). (hợp chất được phân tách dưới dạng muối hydroclorua riêng phần)

Quy trình điều chế 107: Benzyl *N*-[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (Chất đồng phân giải hấp chậm)



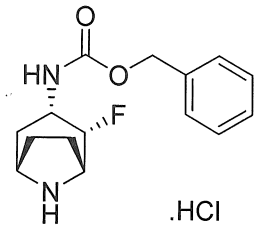
Từ thử nghiệm sắc ký tương tự được mô tả trong quy trình điều chế 106, hợp chất nêu ở đề mục được tạo thành dưới dạng chất đồng phân giải hấp chậm (4,01 g). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,47-7,28 (m, 6H), 5,97-4,75 (m, 2H), 5,08-4,99 (m, 2H), 4,52 (dt, 1H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 2H), 3,59-3,51 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,72-1,50 (m, 3H). (Hợp chất được phân tách dưới dạng muối hydroclorua riêng phần)

Quy trình điều chế 108: Benzyl *N*-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat, muối hydroclorua



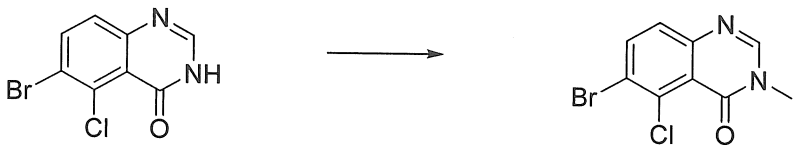
Tạo huyền phù đặc muối HCl riêng phần của benzyl ((1*S*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamat (chất đồng phân đối ảnh giải hấp nhanh) (4,0 g, 13,65 mmol) trong một lượng nhỏ diclometan (10 mL) và *tert*-butyl metyl ete (50 mL) sau đó xử lý bằng dung dịch hydro clorua 3M trong xyclopentyl metyl ete (7 ml, 21,00 mmol). Tạo huyền phù đặc hỗn hợp qua đêm sau đó thu gom bằng cách lọc, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,19 g). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,3-8,10 (br m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,46-7,24 (m, 5H), 5,18-4,94 (m, 2H), 4,82 (d, J = 47,7 Hz, 1H), 4,25-4,09 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,90-3,75 (m, 1H), 2,08-1,73 (m, 6H), $[\alpha]^{20}_D$ = 15,47° (*c* 1,00, MeOH).

Quy trình điều chế 109: Benzyl *N*-[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat, muối hydroclorua



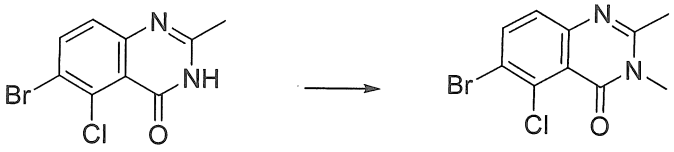
Tạo huyền phù đặc benzyl *N*-[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (chất đồng phân giải hấp chậm) (4,0 g, 13,65 mmol) trong một lượng nhỏ diclometan (10 mL) và *tert*-butyl metyl ete (50 mL) sau đó xử lý bằng dung dịch hydro clorua 3M trong xyclopentyl metyl ete (7 mL, 21,00 mmol). Tạo huyền phù đặc hỗn hợp qua đêm sau đó thu gom bằng cách lọc, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,23 g). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,3-8,10 (br m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,46-7,24 (m, 5H), 5,18-4,94 (m, 2H), 4,82 (d, J = 47,7 Hz, 1H), 4,25-4,09 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,90-3,75 (m, 1H), 2,08-1,73 (m, 6H), $[\alpha]^{20}_D$ = -11,88° (*c* 1,05, MeOH).

Quy trình điều chế 110: 6-Bromo-5-clo-3-metyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on



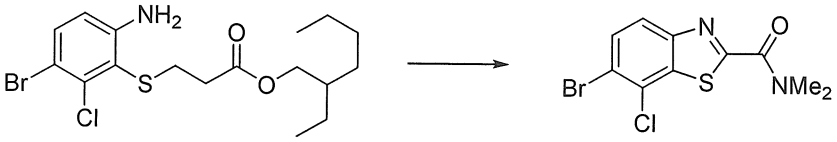
Bổ sung metyl iodua (0,132 mL, 2,12 mmol) vào huyền phù chứa 6-bromo-5-clo-3,4-dihydroquinazolin-4-on (500 mg, 1,93 mmol) và K_2CO_3 (799 mg, 5,78 mmol) trong DMF (10 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí N_2 trong 1,5 giờ. Bổ sung nước và thu gom kết tủa thu được bằng cách lọc chân không, rửa bằng nước, sau đó làm khô trong lò chân không, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (470 mg). MS: $[M+H]^+ = 273$.

Quy trình điều chế 111: 6-Bromo-5-clo-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on



Được điều chế theo cách tương tự với 6-bromo-5-clo-3-metyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on, ngoại trừ sử dụng 6-bromo-5-clo-2-metyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $[M+H]^+ = 286$.

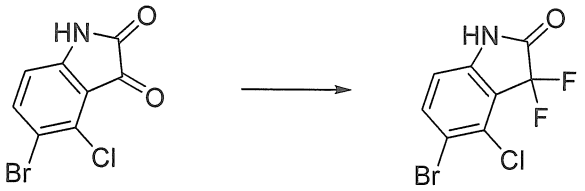
Quy trình điều chế 112: 6-Bromo-7-clo-*N*,*N*-dimetyl-1,3-benzothiazol-2-carboxamit



Bổ sung DIPEA (0,41 mL, 2,37 mmol) vào dung dịch chứa 2-etylhexyl 3-[(6-amino-3-bromo-2-clophenyl)sulfanyl]propanoat (500 mg, 1,18 mmol), axit *N*,*N*-dimetyloxamic (139 mg, 1,18 mmol) và 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat (495 mg, 1,30 mmol) trong DMF (6 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và rửa liên tục bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (2x), H_2O (3x) và dung dịch nước muối, sau đó làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-25%, EtOAc/xăng) để thu được chất trung gian amit. Hòa tan lại cặn này trong THF (12 mL), bổ sung dung dịch NaOEt (20% khối lượng trong EtOH, 1,4 mL, 3,55 mmol) và khuấy phản

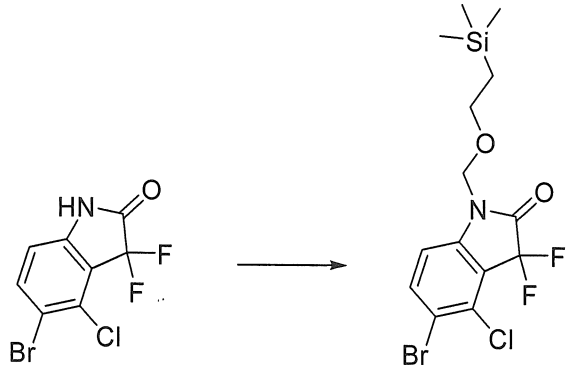
ứng trong 30 phút. Sau khi làm lạnh đến 0°C, bổ sung từ từ TFA (2,7 mL, 35,5 mmol) và sau đó gia nhiệt phản ứng đến 60°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh đến 0°C, bổ sung từ từ dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3x). Rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng dung dịch nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi. Bổ sung Et_3N (1,65 mL, 11,8 mmol) và dimetylamin hydroclorua (482 mg, 5,91 mmol) vào cặn trong hỗn hợp chứa 1,4-dioxan/MeOH (6 mL, 1:1). Bịt kín dung dịch phản ứng và gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, làm bay hơi dung dịch phản ứng và tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-25%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (145 mg). MS: $[M+H]^+ = 319$.

Quy trình điều chế 113: 5-Bromo-4-clo-3,3-diflo-2,3-dihydro-1*H*-indol-2-on



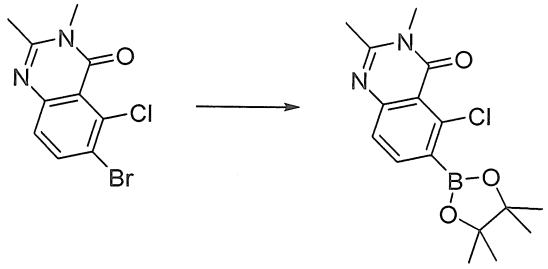
Hòa tan 5-Bromo-4-clo-2,3-dihydro-1*H*-indol-2,3-dion (0,685 g, 2,65 mmol) trong DCM (7 mL) và làm lạnh đến 0°C. Bổ sung nhỏ giọt dietylaminosulfur triflorua (1,05 mL, 7,96 mmol) và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến RT và khuấy qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM, rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa sau đó bằng dung dịch nước muối. Làm khô pha hữu cơ bằng cách cho đi qua bộ tách pha và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-20%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,30 g). MS: $[M-H]^- = 281$.

Quy trình điều chế 114: 5-Bromo-4-clo-3,3-diflo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1*H*-indol-2-on



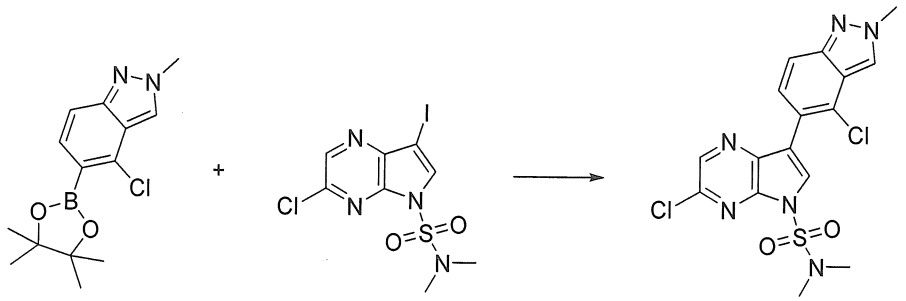
Hòa tan 5-bromo-4-clo-3,3-diflo-2,3-dihydro-1*H*-indol-2-on (0,3 g, 1,06 mmol) trong DMF (5 mL) và làm lạnh đến 0°C. Bổ sung natri hydrua (60% khối lượng trong dầu khoáng, 0,055 g, 1,38 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng cho đến khi đồng nhất. Bổ sung nhỏ giọt 2-(Trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (0,243 mL, 1,38 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng Et_2O, rửa bằng nước sau đó bằng dung dịch nước muối. Làm khô pha hữu cơ bằng cách cho đi qua bộ tách pha và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-20%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,392 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,07 (1H, d), 7,27 (1H, d), 5,15 (2H, s), 3,56 (2H, t), 0,95-0,85 (2H, m), -0,01--0,16 (9H, m).

Quy trình điều chế 115: 5-clo-2,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroquinazolin-4-on



Được điều chế giống như quy trình điều chế 43, ngoại trừ sử dụng 6-bromo-5-clo-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $[M+H]^+ = 335$

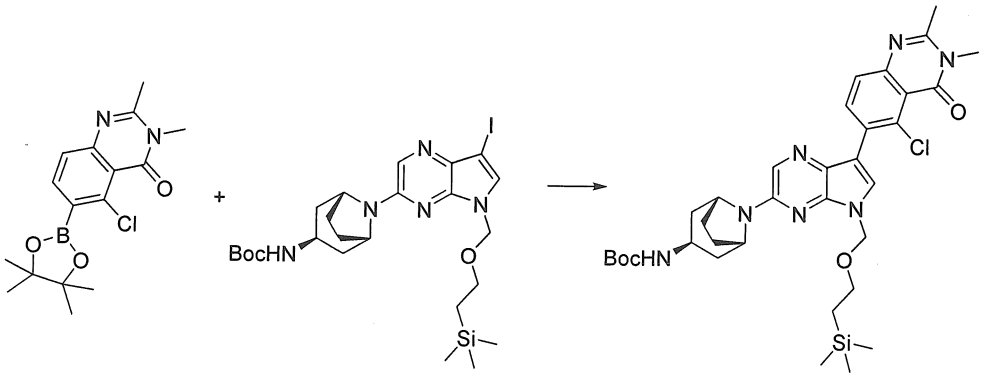
Quy trình điều chế 116: 3-clo-7-(4-clo-2-metyl-2H-indazol-5-yl)-*N,N*-dimetyl-5H-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-5-sulfonamit



Được điều chế giống như quy trình chung 2, ngoại trừ sử dụng 3-clo-7-iodo-*N,N*-dimetyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-5-sulfonamit (5,5 g, 14,4 mmol), 4-clo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol (70% tinh khiết,

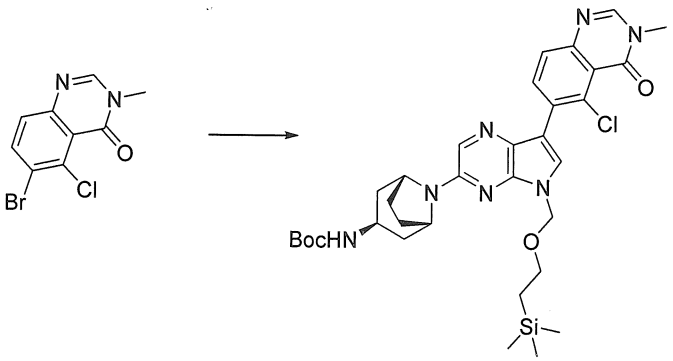
7,22 g, 17,3 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (0,105 g, 0,14 mmol), kali cacbonat (3,98 g, 28,83 mmol), nước (48 mL) và 1,2-dimetoxyetan (72 mL) ở 70°C, MS: $[M+H]^+ = 425$

Quy trình điều chế 117: *tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[7-(5-clo-2,3-dimetyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



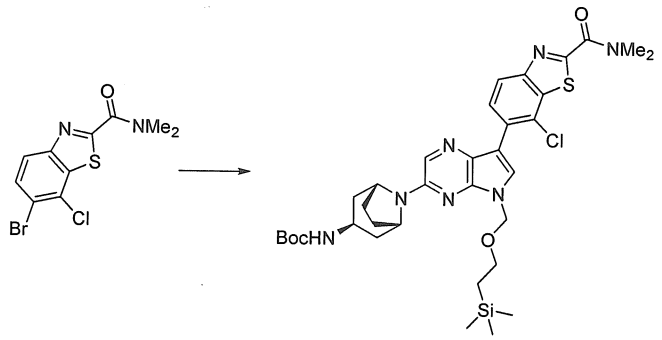
Được điều chế giống như quy trình chung 2, ngoại trừ sử dụng 5-clo-2,3-dimetyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroquinazolin-4-on, MS: $[M+H]^+ = 680$

Quy trình điều chế 118: *tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[7-(5-clo-3-metyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



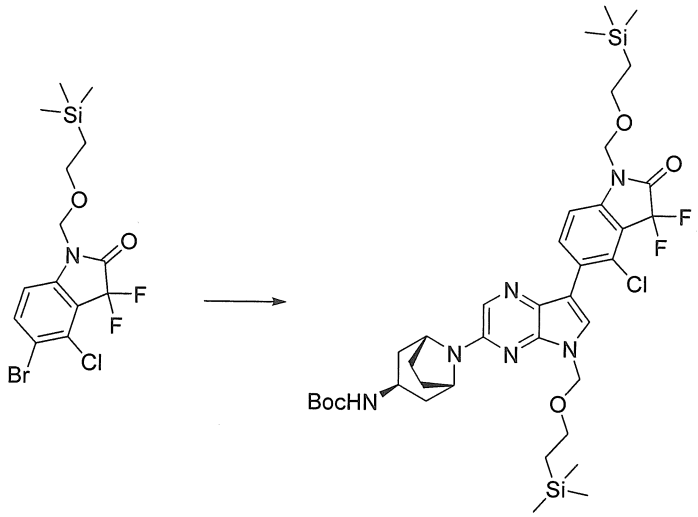
Được điều chế giống như quy trình chung 3 ngoại trừ sử dụng 6-bromo-5-clo-3-metyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on, MS: $[M+H]+ = 666$

Quy trình điều chế 119: *tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-{7-[7-clo-2-(dimetylcarbamoyl)-1,3-benzothiazol-6-yl]-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl}-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



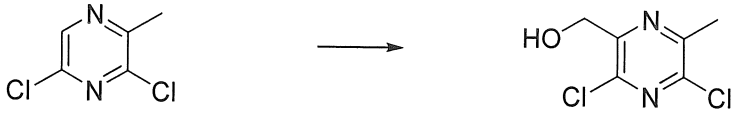
Được điều chế giống như quy trình chung 3 ngoại trừ sử dụng 6-bromo-7-clo-*N*,*N*-dimetyl-1,3-benzothiazol-2-carboxamit, MS: [M+H]+ = 712

Quy trình điều chế 120: *tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[7-(4-clo-3,3-diflo-2-oxo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



Được điều chế giống như quy trình chung 3 ngoại trừ sử dụng 5-bromo-4-clo-3,3-diflo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1*H*-indol-2-on, MS: [M+H]+ = 805

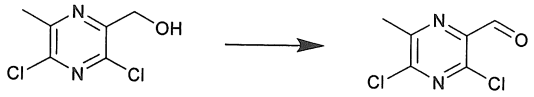
Quy trình điều chế 121: (3,5-diclo-6-metylpyrazin-2-yl)metanol



Bổ sung TFA (0,40 mL, 5,21 mmol), 3,5-diclo-2-metylpyrazin (85 mg, 0,52 mmol), 2,4,5,6-tetra(9*H*-carbazol-9-yl)isophthalonitril (4 mg, 0,0052 mmol), dung dịch *tert*-butyl peraxetat (50% khối lượng trong cồn khoáng không mùi, 0,75 mL, 2,87 mmol) và MeOH/DMSO đã loại khí (9:1, 5 mL) vào mỗi trong số 12 ống phản

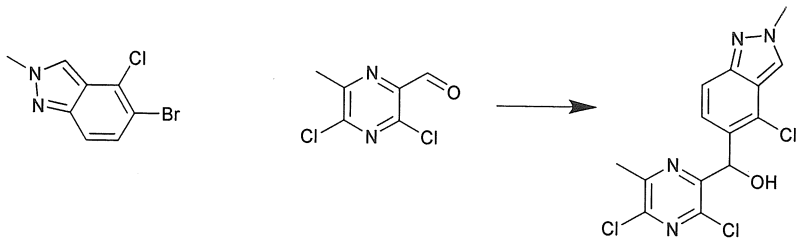
ứng. Mỗi ống được rửa nhanh bằng N_2 sau đó đậy kín và khuấy trong điều kiện chiếu đèn LED xanh (Kessel lamp, 34W) trong 18 giờ. Kết hợp các dung dịch trong 12 ống lại và phần lớn dung môi được bay hơi. Cặn được phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết lớp nước tách ra bằng EtOAc (2x) và rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng dung dịch nước muối (3x), làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-30%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (480 mg). MS: $[M+H]^+ = 193$.

Quy trình điều chế 122: 3,5-diclo-6-metylpyrazin-2-carbaldehyt



Bổ sung Dess-Martin periotan (1,05 g, 2,49 mmol) vào hỗn hợp đã khuấy chứa (3,5-diclo-6-metylpyrazin-2-yl)metanol (0,32 g, 1,66 mmol) trong DCM (16,6 mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ và dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ bão hòa. Bổ sung EtOAc, tách các pha và rửa lớp EtOAc bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2x). Làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4), lọc và cô, để thu được hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

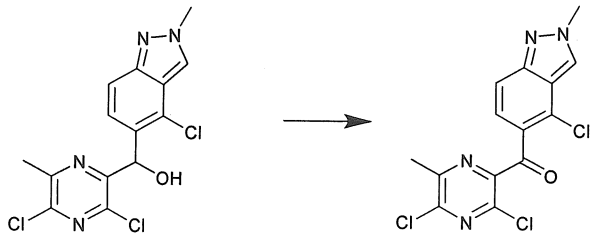
Quy trình điều chế 123: (4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)(3,5-diclo-6-metylpyrazin-2-yl)metanol



Bổ sung nhỏ giọt ở 30°C dung dịch chứa 5-bromo-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol (0,55 g, 2,24 mmol, làm khô đồng sôi từ toluen 3x) trong THF (4,48 mL) vào dung dịch chứa dung dịch phức hợp isopropylmagie clorua lithi clorua (1,3M trong THF, 2,58 mL, 3,36 mmol) trong THF (4,48 mL) ở 30°C trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong 25 phút trước khi làm lạnh đến 0°C và bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 3,5-diclo-6-metylpyrazin-2-carbaldehyt (0,319 g, 1,68 mmol, làm khô đồng sôi từ THF 3x) trong THF (4,48 mL) trong 10 phút. Bổ sung dung dịch nước muối 30%, dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và EtOAc, các pha được tách,

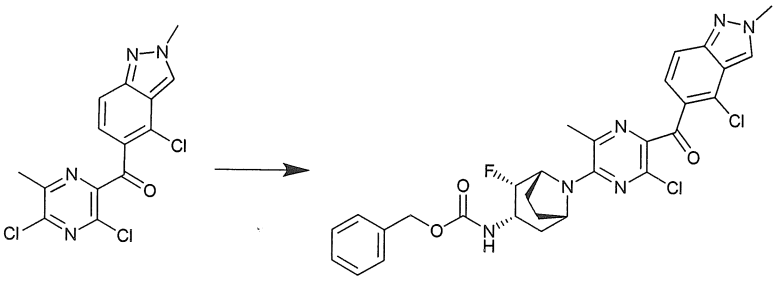
và chiết tiếp pha nước bằng EtOAc (2x). Làm khô các dịch chiết hữu cơ thu gom được (Na_2SO_4), lọc và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 20-35%, axeton/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,32 g), MS: $[M+H]^+ = 357$.

Quy trình điều chế 124: 4-clo-5-(3,5-diclo-6-metylpyrazin-2-carbonyl)-2-metyl-2*H*-indazol



Bổ sung mangan (IV) oxit (1,56 g, 17,9 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa (4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)(3,5-diclo-6-metylpyrazin-2-yl)metanol (0,32 g, 0,895 mmol) trong DCM (8,95 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy huyền phù đặc qua đêm trước khi lọc, rửa bằng DCM (3x) và cô, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,231 g) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm, MS: $[M+H]^+ = 355$.

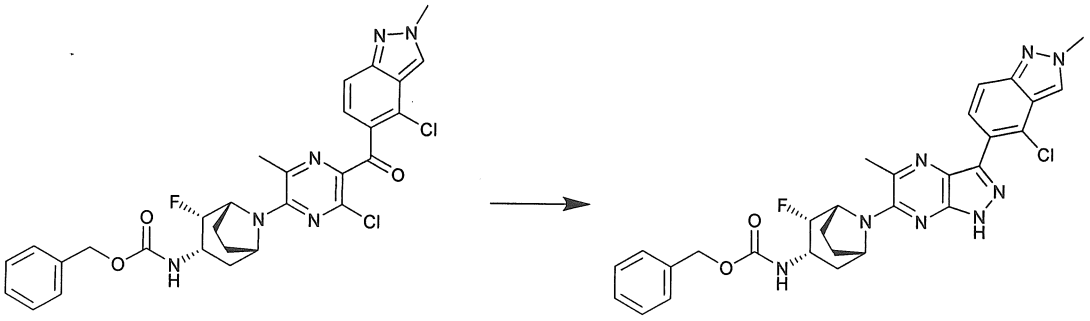
Quy trình điều chế 125: Benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[6-clo-5-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-carbonyl)-3-metylpyrazin-2-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



Bổ sung dung dịch chứa benzyl *N*-[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (0,229 g, 0,729 mmol) trong NMP (0,607 mL) vào dung dịch đã khuấy chứa 4-clo-5-(3,5-diclo-6-metylpyrazin-2-carbonyl)-2-metyl-2*H*-indazol (0,216 g, 0,607 mmol) và DIPEA (0,212 mL, 1,21 mmol) trong NMP (0,607 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1 giờ sau đó làm ấm đến RT và khuấy trong 24 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc/dung dịch nước muối 30%/dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, tách các pha, và rửa pha hữu cơ bằng dung dịch nước muối 30%/dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (2x) sau đó bằng dung

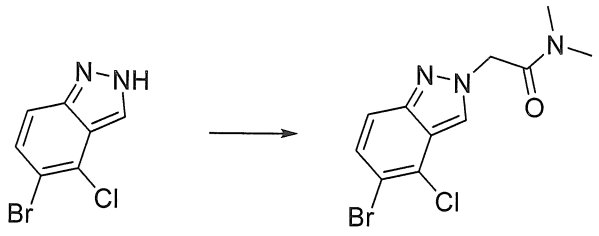
dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Làm khô dịch chiết hữu cơ (Na_2SO_4), lọc và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 23-50%, axeton/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,18 g), MS: $[M+H]^+ = 597$.

Quy trình điều chế 126: Benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



Bổ sung hydrazin monohydrat (0,132 mL, 0,603 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[6-clo-5-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-carbonyl)-3-metylpyrazin-2-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (0,18 g, 0,301 mmol) trong EtOH (6,03 mL) và gia nhiệt hỗn hợp đến 80°C trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng dung dịch nước muối 30% và $CHCl_3$/IPA (3:1) và các pha được tách, và chiết pha nước bằng $CHCl_3$/IPA (3:1) (2x). Làm khô dịch chiết hữu cơ (Na_2SO_4), lọc và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 60-100%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,097 g), MS: $[M+H]^+ = 575$.

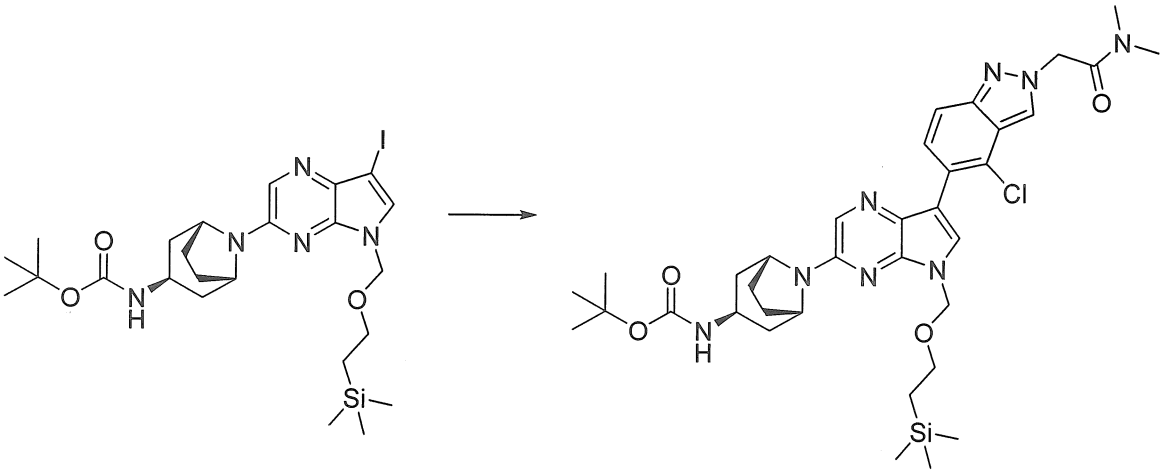
Quy trình điều chế 127: 2-(5-Bromo-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)-*N,N*-dimetylaxetamit



Bổ sung DMF (10,8 mL, 139 mmol) và nước (3,6 mL, 14,34 mmol) vào 5-bromo-4-clo-1*H*-indazol (3,32 g, 14,34 mmol), gali (1,5 g, 21,51 mmol), và nhôm (0,580 g, 21,51 mmol). Sau đó bổ sung 2-bromo-*N,N*-dimetylaxetamit (4,64 mL, 43,0 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 55°C trong 64 giờ. Pha loãng

hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (50 mL) và nước (50 mL) và lọc. Phân tách pha hữu cơ và chiết tiếp pha nước bằng EtOAc (2 x 50 mL). Rửa các pha hữu cơ thu gom được bằng dung dịch HCl 1M (50 mL) và nước (2 x 50 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 50-100%, EtOAc/iso-hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,06 g). MS: $[M+H]^+ = 316$.

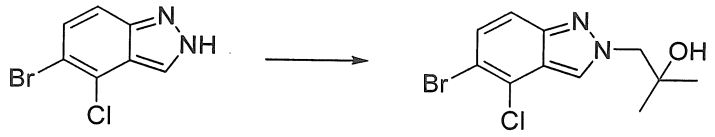
Quy trình điều chế 128: *tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-(7-{4-clo-2-[(dimetylcarbamoyl)metyl]-2*H*-indazol-5-yl}-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



Nạp *tert*-Butyl ((*endo*-8-(7-iodo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamat (473 mg, 0,790 mmol) vào lọ có dung tích 40 mL mà được đậy kín và sau đó hút chân không và nạp lại nitơ (3x). Bổ sung THF (3 mL) và làm lạnh dung dịch thu được đến 0°C trước khi bổ sung nhỏ giọt dung dịch phức isopropylmagie clorua lithi clorua (1,3M trong THF, 1,336 mL, 1,737 mmol) và khuấy dung dịch thu được ở 0°C trong 45 phút. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch kẽm (II) clorua (1,9M trong THF, 0,914 mL, 1,737 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 10 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Bổ sung 2-(5-bromo-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)-*N,N*-dimetylaxetamit (250 mg, 0,790 mmol) và SPhos Pd G3 (30,8 mg, 0,039 mmol) và hút chân không lọ phản ứng và nạp lại nitơ (3x) trước khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (25 mL) và dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (25 mL). Phân tách pha hữu cơ và chiết tiếp pha nước bằng EtOAc (25 mL). Làm khô các pha hữu cơ thu gom được ($MgSO_4$), lọc, và cô. Tinh chế cặn

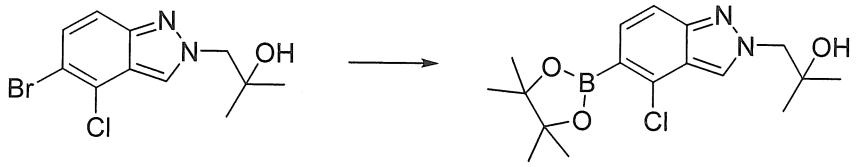
bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 50-100%, EtOAc/iso-hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (164 mg). MS: $[M+H]^+ = 709$.

Quy trình điều chế 129: 1-(5-Bromo-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)-2-metylpropan-2-ol



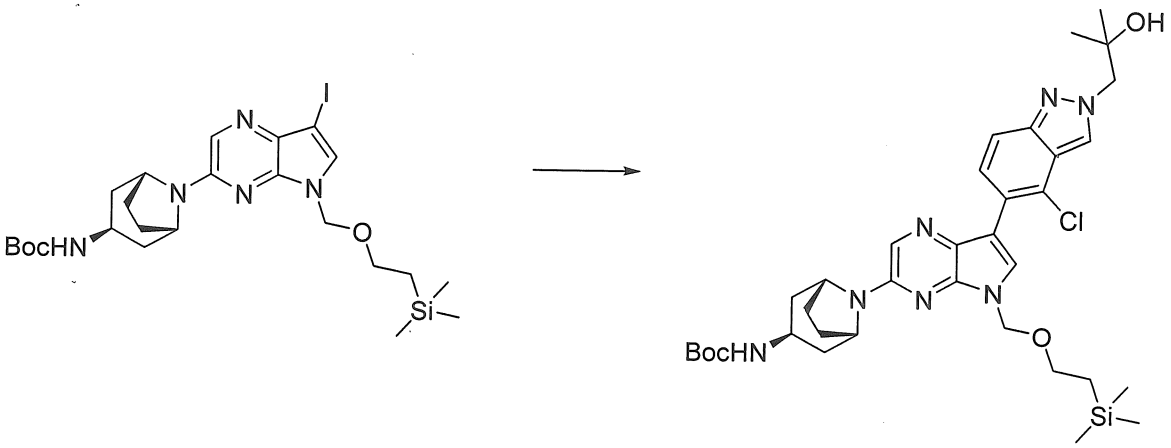
Khuấy hỗn hợp chứa 5-bromo-4-clo-2*H*-indazol (6,6 g, 28,5 mmol), 2,2-dimetyloxirane (3,82 mL, 42,8 mmol) và kali cacbonat (4,73 g, 34,2 mmol) trong DMF (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó ở 60°C trong 11 giờ, trước khi làm nguội đến RT và để yên qua ngày cuối tuần. Loại bỏ dung môi dư trong điều kiện áp suất giảm và cho cặn này vào nước (300 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ thu gom được ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-30%, EtOAc/iso-hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (987 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,39 (1H, d), 7,59 (1H, dd), 7,47 (1H, d), 4,87 (1H, s), 4,36 (2H, s), 1,11 (6H, s).

Quy trình điều chế 130: 1-(4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol-2-yl)-2-metylpropan-2-ol



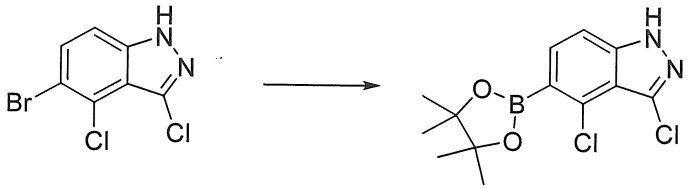
Được điều chế giống như quy trình điều chế 43, ngoại trừ sử dụng 1-(5-bromo-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)-2-metylpropan-2-ol (977 mg, 3,22 mmol). Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-5%, MeOH/DCM), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (767 mg). MS: $[M+H]^+ = 351$.

Quy trình điều chế 131: *tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-{7-[4-clo-2-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-2*H*-indazol-5-yl]-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl}-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



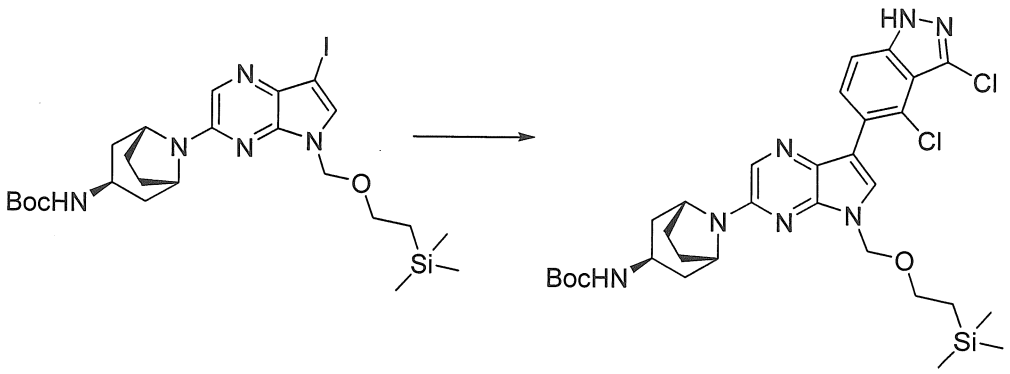
Được điều chế giống như quy trình chung 2, ngoại trừ sử dụng 1-(4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol-2-yl)-2-metylpropan-2-ol (753 mg, 1,911 mmol) trong 1,4-dioxan (12 mL). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel ba lần (0-50% EtOAc/iso-hexan, sau đó 40-70% EtOAc/iso-hexan, sau đó 0-5% MeOH/DCM), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (420 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,36 (1H, d), 8,16 (1H, s), 7,92 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,65 (1H, dd), 6,84 (1H, s), 5,57 (2H, s), 4,58 (2H, s), 4,38 (2H, s), 3,62 (2H, t), 3,43 (1H, s), 2,20-2,07 (4H, m), 2,03-1,91 (2H, m), 1,76 (2H, d), 1,39 (9H, s), 1,14 (6H, s), 0,95-0,82 (2H, m), -0,08 (9H, s).

Quy trình điều chế 132: 3,4-diclo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indazol



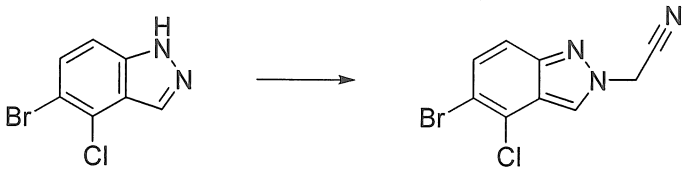
Được điều chế giống như quy trình điều chế 43, ngoại trừ sử dụng 5-bromo-3,4-diclo-1*H*-indazol (2,45 g, 9,21 mmol). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-5%, MeOH/DCM), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,95 g). MS: $[M+H]^+ = 313$.

Quy trình điều chế 133: *tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[7-(3,4-diclo-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



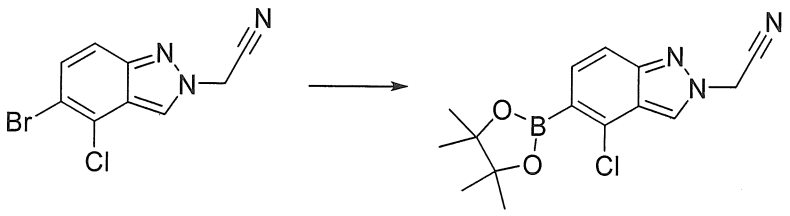
Được điều chế giống như quy trình chung 2, ngoại trừ sử dụng 3,4-diclo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indazol (287 mg, 0,917 mmol) trong 1,4-dioxan (12 mL). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-50%, EtOAc/iso-hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (274 mg). MS: $[M+H]^+ = 658$.

Quy trình điều chế 134: 2-(5-Bromo-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)Axetonitril



Hòa tan 5-Bromo-4-clo-1*H*-indazol (5 g, 21,60 mmol) trong NMP (2 mL) và bổ sung bromoaxetonitril (4,51 mL, 64,8 mmol). Khuấy dung dịch ở 120°C trong 18 giờ sau đó, sau khi làm nguội đến RT, bổ sung EtOAc (200 mL) và nước (200 mL). Phân tách pha hữu cơ và rửa bằng nước (3 x 100 mL) trước khi được làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô bằng silica (khoảng 16 g) để nạp khô nguyên liệu thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (20% EtOAc/iso-hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,38 g). MS: $[M+H]^+ = 270$.

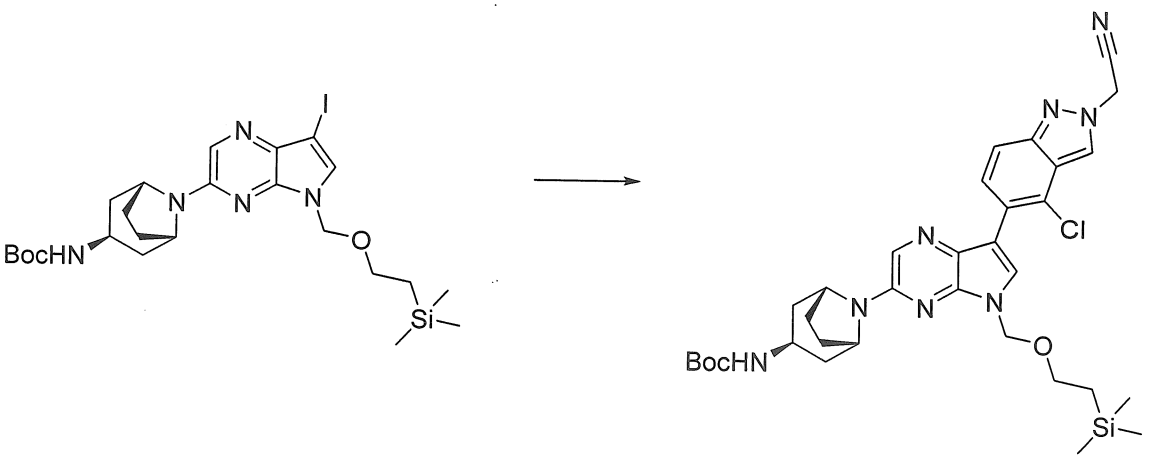
Quy trình điều chế 135: 2-(4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol-2-yl) axetonitril



Được điều chế giống như quy trình điều chế 43, ngoại trừ sử dụng 2-(5-bromo-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)axetonitril (1 g, 3,70 mmol). Tinh chế sản phẩm thô

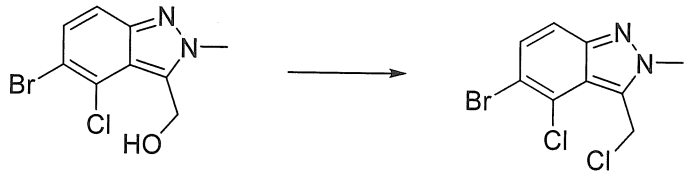
bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-50%, EtOAc/iso-hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,31 g). MS: $[M+H]^+ = 318$.

Quy trình điều chế 136: *tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-{7-[4-clo-2-(xyanometyl)-2*H*-indazol-5-yl]-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl}-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



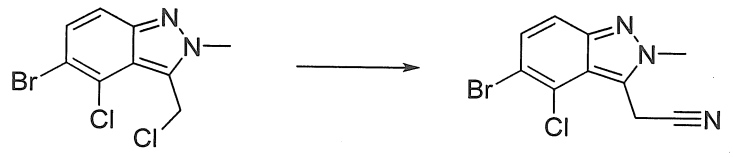
Được điều chế giống như quy trình chung 2, ngoại trừ sử dụng 2-(4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol-2-yl)axetonitril (1,059 g, 2,50 mmol). Sản phẩm thô được nạp khô lên silica (khoảng 8 g) và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 10-50%, EtOAc/iso-hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (286 mg). MS: $[M+H]^+ = 663$.

Quy trình điều chế 137: 5-Bromo-4-clo-3-(clometyl)-2-metyl-2*H*-indazol



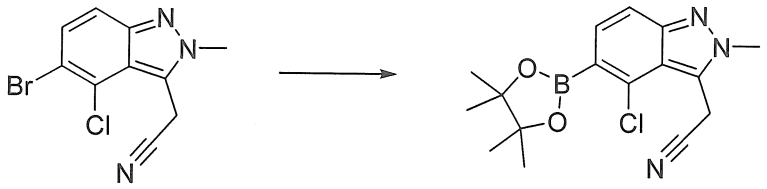
Bổ sung sulfurơ diclorua (0,481 mL, 6,59 mmol) vào dung dịch chứa (5-bromo-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-3-yl)metanol (1,21 g, 4,39 mmol) trong $CHCl_3$ (100 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60°C trong 2 giờ, trước khi bổ sung $SOCl_2$ (0,2 mL). Sau 1 giờ nữa ở 60°C làm nguội phản ứng đến RT và làm bay hơi dung môi. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-50%, EtOAc/iso-hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,1 g). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 7,60 (1H, d), 7,54 (1H, d), 5,45 (2H, s), 4,22 (3H, s).

Quy trình điều chế 138: 2-(5-Bromo-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-3-yl)Axetonitril



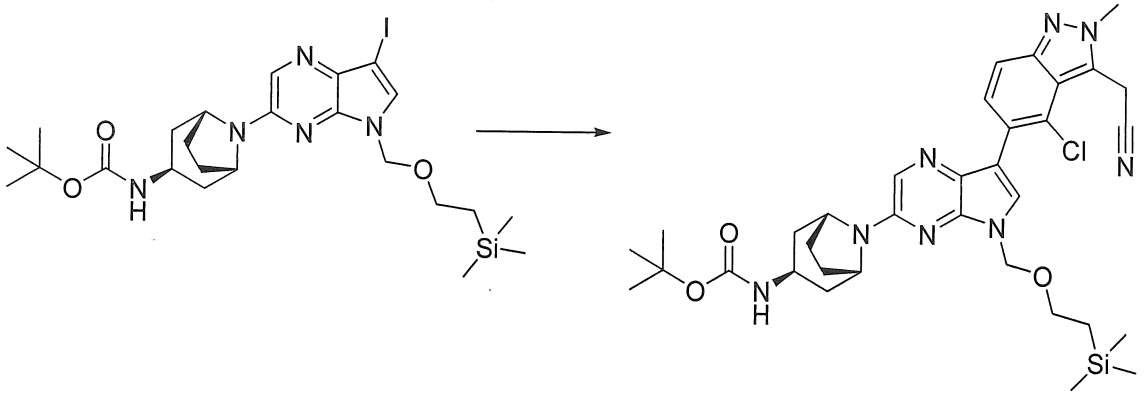
Bổ sung natri xyanua (0,193 g, 3,94 mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-4-clo-3-(clometyl)-2-metyl-2*H*-indazol (1,054 g, 3,59 mmol) trong DMSO (15 mL) trước khi gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ. Làm nguội phản ứng đến RT, bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (50 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ thu gom được ($MgSO_4$) và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (957 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): (1H, d), 7,52 (1H, d), 4,73 (2H, s), 4,21 (3H, s).

Quy trình điều chế 139: 2-[4-clo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol-3-yl]axetonitril



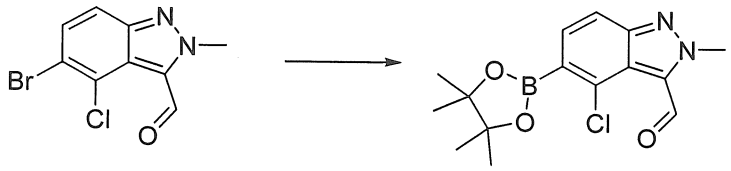
Được điều chế giống như quy trình điều chế 43, ngoại trừ sử dụng 2-(5-bromo-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-3-yl)Axetonitril (847 mg, 2,98 mmol). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-5%, MeOH/DCM), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (549 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 7,55 (1H, d), 7,44 (1H, d), 4,21 (2H, s), 3,18 (3H, s), 1,16 (12H, s).

Quy trình điều chế 140: *tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-{7-[4-clo-3-(xyanometyl)-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl]-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl}-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



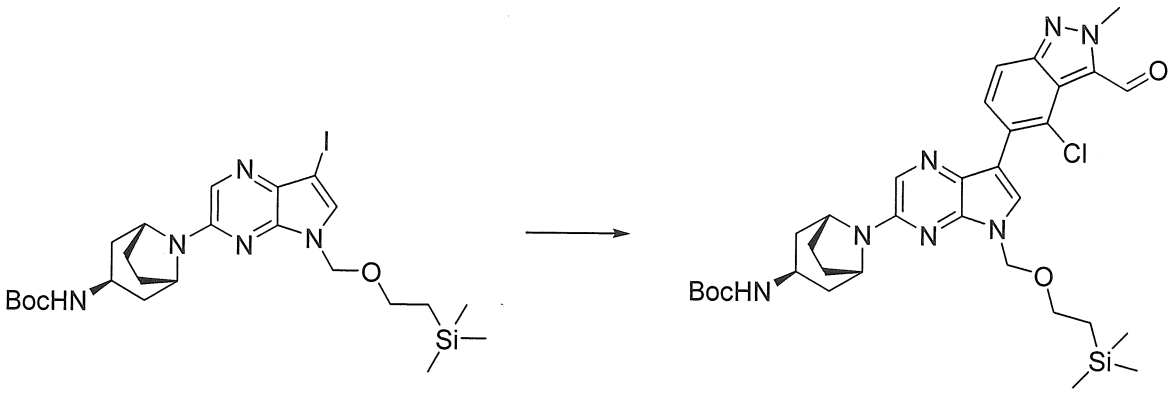
Được điều chế giống như quy trình chung 2, ngoại trừ sử dụng 2-(4-clo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol-3-yl)Axetonitril (434 mg, 0,916 mmol) và kali cacbonat (380 mg, 2,75 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-90%, EtOAc/iso-hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (244 mg). MS: $[M+H]^+$ = 677.

Quy trình điều chế 141: 4-clo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol-3-carbaldehyt



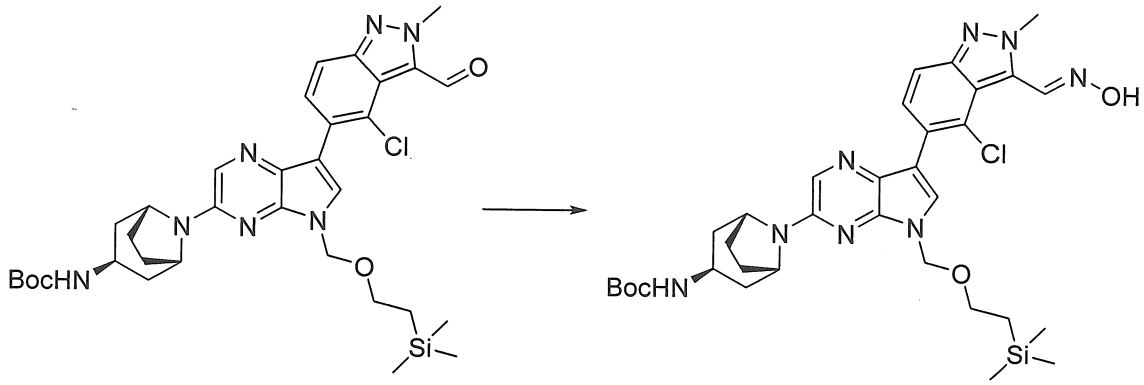
Được điều chế giống như quy trình điều chế 43, ngoại trừ sử dụng 5-bromo-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-3-carbaldehyt (1,45 g, 5,30 mmol). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-10%, MeOH/DCM), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,69 g). MS: $[M+H]^+$ = 321.

Quy trình điều chế 142: *tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[7-(4-clo-3-formyl-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



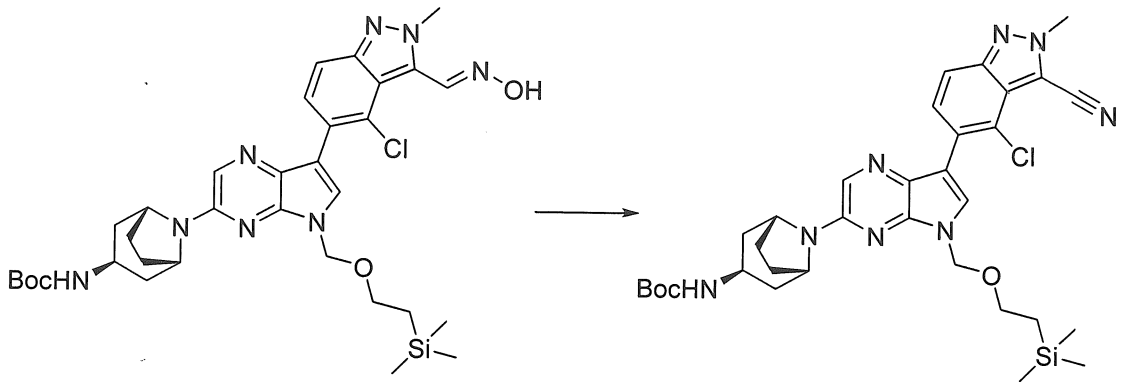
Được điều chế giống như quy trình chung 2, ngoại trừ sử dụng 4-clo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol-3-carbaldehyt (285 mg, 0,67 mmol) trong 1,4-dioxan (8 mL). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-50%, EtOAc/iso-hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (253 mg). MS: $[M+H]^+$ = 666.

Quy trình điều chế 143: *tert*-Butyl *N*-(*endo*-8-(7-(4-clo-3-((*E*)-(hydroxyimino)metyl)-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamat



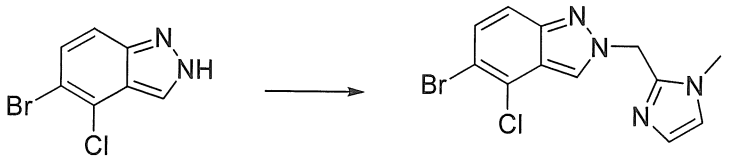
Khuấy hỗn hợp chứa *tert*-butyl *N*-(*endo*-8-(7-(4-clo-3-formyl-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamat (415 mg, 0,62 mmol), hydroxylamin hydroclorua (87 mg, 1,25 mmol) và natri cacbonat (132 mg, 1,25 mmol) trong IPA (3,5 mL) và nước (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua ngày cuối tuần. Bổ sung hydroxylamin hydroclorua (87 mg, 1,25 mmol) và natri cacbonat (132 mg, 1,25 mmol) và khuấy thêm 4 giờ nữa. Bổ sung nước và thu gom kết tủa bằng cách lọc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-90%, EtOAc/iso-hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục và thu hồi nguyên liệu ban đầu. Khuấy nguyên liệu ban đầu đã thu hồi với hydroxylamin hydroclorua (87 mg, 1,25 mmol) và natri cacbonat (132 mg, 1,25 mmol) trong MeOH (4 mL) trong 18 giờ. Pha loãng phản ứng trong nước (5 mL) và thu gom kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước (5 mL) và tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-70%, EtOAc/iso-hexan) để thu được, khi kết hợp với mẻ trước, hợp chất nêu ở đề mục (265 mg). MS: $[M+H]^+ = 681$.

Quy trình điều chế 144: *tert*-Butyl *N*-(*endo*-8-(7-(4-clo-3-xyano-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamat



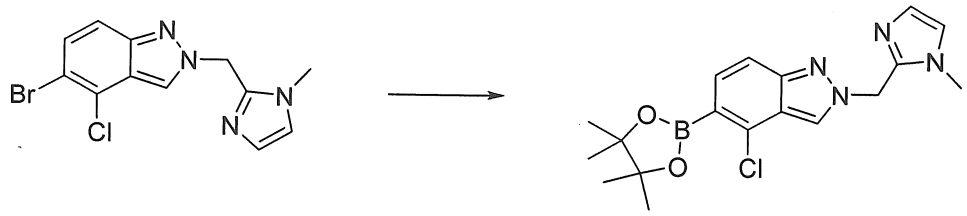
Khuấy hỗn hợp chứa *tert*-butyl *N*-(*endo*-8-(7-(4-clo-3-((*E*)-(hydroxyimino)metyl)-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamat (265 mg, 0,389 mmol) và đồng (II) axetat (14,13 mg, 0,078 mmol) trong MeCN (5 mL) ở 80°C trong 5 giờ. Bổ sung tiếp đồng (II) axetat (10 mg) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C thêm 2 giờ nữa trước khi làm nguội đến RT và khuấy qua đêm. Loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được phân bố giữa nước (10 mL) và DCM (50 mL) và chiết pha chứa nước bằng DCM (2 x 50 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ thu gom được ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-50%, EtOAc/iso-hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (122 mg). MS: $[M+H]^+ = 663$.

Quy trình điều chế 145: 5-Bromo-4-clo-2-((1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)metyl)-2*H*-indazol



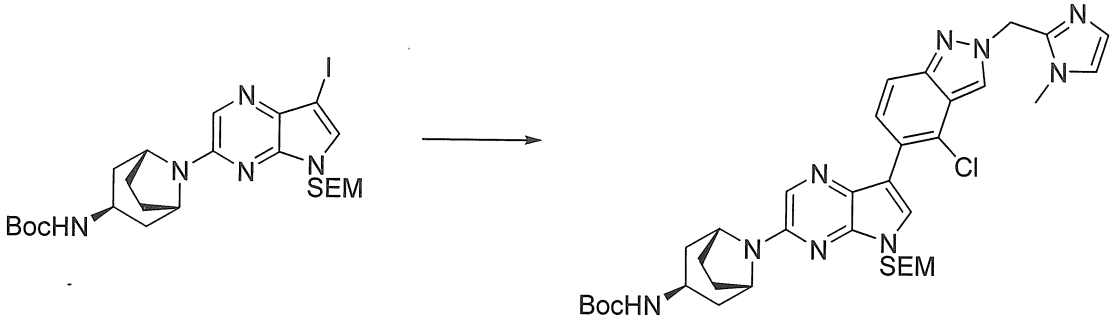
Khuấy hỗn hợp chứa 5-bromo-4-clo-2*H*-indazol (2.305 g, 9.96 mmol) và 2-(clometyl)-1-metyl-1*H*-imidazol (2,6 g, 19,91 mmol) trong NMP (50 mL) ở 140°C trong 24 giờ trước khi làm nguội đến RT. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (250 mL) và nước (2 x 300 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-100%, EtOAc/iso-hexan, sau đó rửa bằng 100% (0,07% NH_3 trong MeOH)/DCM), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,66 g). MS: $[M+H]^+ = 325$.

Quy trình điều chế 146: 4-clo-2-((1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)metyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol



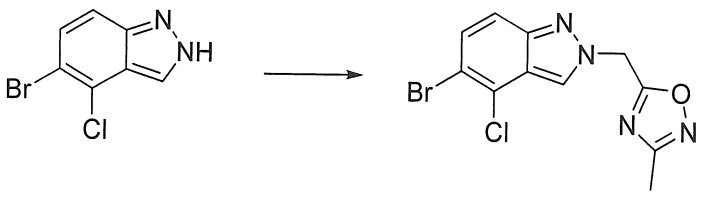
Được điều chế giống như quy trình điều chế 43 sử dụng 5-bromo-4-clo-2-((1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)metyl)-2*H*-indazol (1,66 g, 5,10 mmol). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel hai lần (0-2% MeOH/DCM, sau đó 70-100% EtOAc/iso-hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (763 mg). MS: $[M+H]^+ = 373$.

Quy trình điều chế 147: *tert*-Butyl *N*-(*endo*-8-(7-(4-clo-2-((1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)metyl)-2*H*-indazol-5-yl)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamat



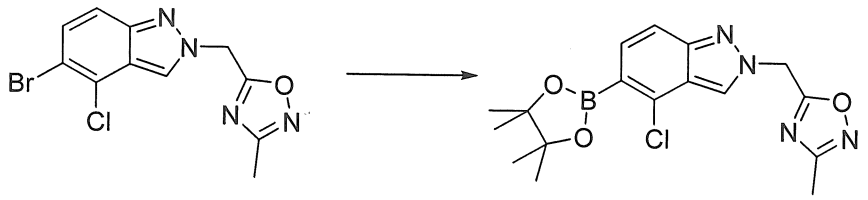
Được điều chế giống như quy trình chung 2, ngoại trừ sử dụng 4-clo-2-((1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)metyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol (426 mg, 1,14 mmol) trong 1,4-dioxan (12 mL). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-100%, EtOAc/iso-hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (413 mg). MS: $[M+H]^+ = 718$.

Quy trình điều chế 148: 5-((5-Bromo-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)metyl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol



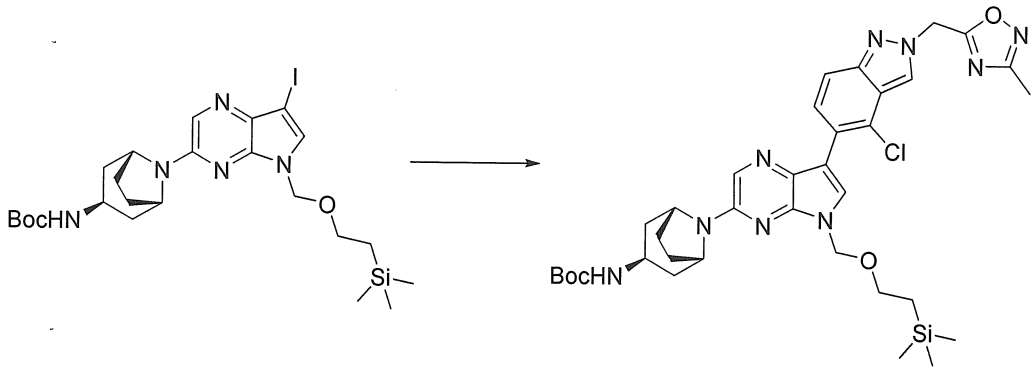
Được điều chế bằng quy trình alkyl hóa giống quy trình điều chế 145 sử dụng 5-(clometyl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol (5 g, 37,7 mmol), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3 g). MS: $[M+H]^+ = 327$.

Quy trình điều chế 149: 5-((4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2H-indazol-2-yl)metyl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol



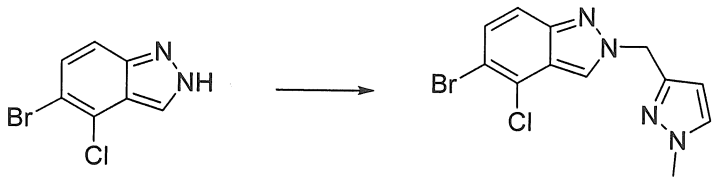
Được điều chế giống như quy trình điều chế 43 sử dụng 5-((5-bromo-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)metyl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol (3 g, 9,16 mmol). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-100%, *tert*-butyl metyl ete/iso-hexan) để thu được 3 g dầu màu cam. Hòa tan dầu này trong *tert*-butyl metyl ete (50 mL) sau đó chiết bằng dung dịch NaOH 1M (30 mL, sau đó 10 mL). Xử lý lớp nước bằng NH_4Cl (2,0 g, 37,4 mmol) sau đó chiết bằng DCM (3 x 30 mL). Cô các pha hữu cơ thu gom được trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,4 g). MS: $[M+H]^+ = 375$.

Quy trình điều chế 150: *tert*-Butyl *N*-(*endo*-8-(7-(4-clo-2-((3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl)-2*H*-indazol-5-yl)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamat



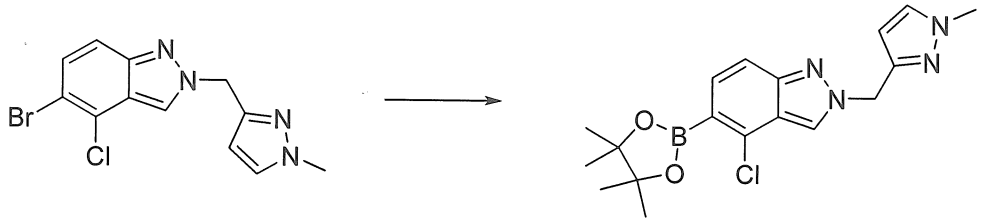
Được điều chế giống như quy trình chung 2, ngoại trừ sử dụng 5-((4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol-2-yl)metyl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol (660 mg, 1,67 mmol), trong 1,4-dioxan (12 mL). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 15-75% *tert*-butyl metyl ete/iso-hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (460 mg). MS: $[M+H]^+ = 720$.

Quy trình điều chế 151: 5-Bromo-4-clo-2-((1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl)-2*H*-indazol



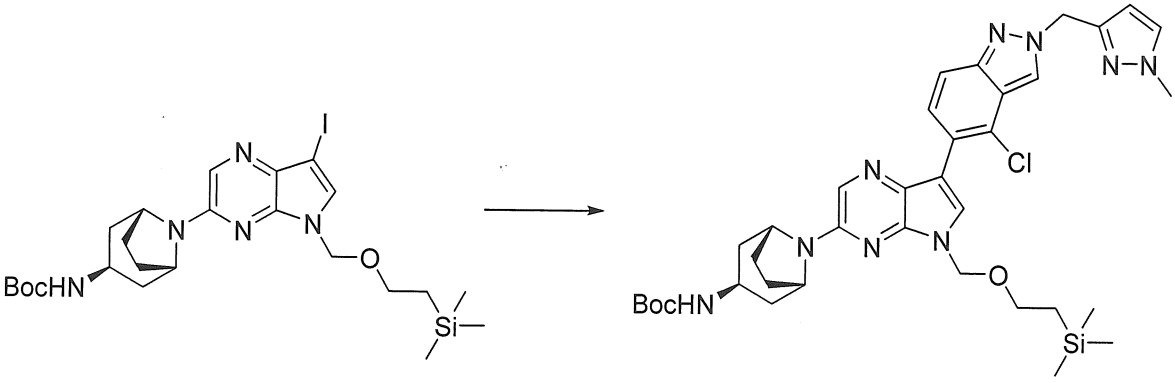
Được điều chế bằng quy trình alkyl hóa giống quy trình điều chế 145 sử dụng 3-(clometyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol (4,95 g, 37,9 mmol). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 20-100%, EtOAc/iso-hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,46 g). MS: $[M+H]^+ = 325$.

Quy trình điều chế 152: 4-clo-2-((1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol



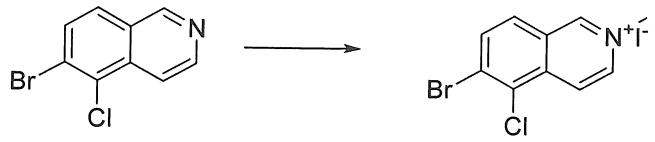
Được điều chế giống như quy trình điều chế 43 sử dụng 5-bromo-4-clo-2-((1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl)-2*H*-indazol (2,44 g, 7,49 mmol). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-5%, MeOH/DCM), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,71 g). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,53 (1H, s), 7,63 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,43 (1H, d), 6,25 (1H, d), 5,59 (2H, s), 3,80 (3H, s), 1,31 (12H, s).

Quy trình điều chế 153: *tert*-Butyl *N*-(*endo*-8-(7-(4-clo-2-((1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl)-2*H*-indazol-5-yl)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamat



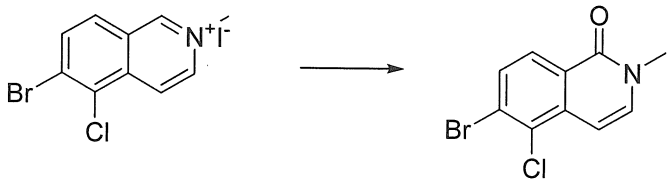
Được điều chế giống như quy trình chung 2, ngoại trừ sử dụng 4-clo-2-((1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol (435 mg, 1,17 mmol) trong 1,4-dioxan (12 mL). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel hai lần (20-100% EtOAc/iso-hexan, sau đó 0-3% MeOH/DCM), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (205 mg). MS: $[M+H]^+ = 718$.

Quy trình điều chế 154: 6-Bromo-5-clo-2-metylisoquinolin-2-ium iodua



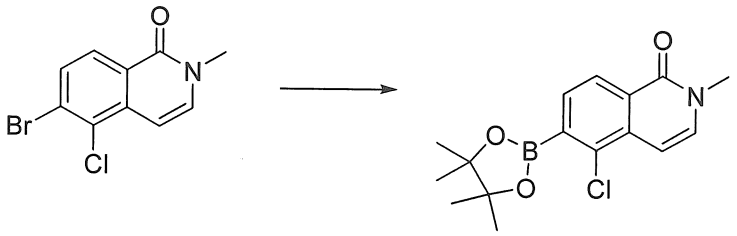
Bổ sung iodometan (1,429 mL, 22,95 mmol) vào dung dịch chứa 6-bromo-5-cloisoquinolin (5,3 g, 21,86 mmol) trong THF (50 mL). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Thu gom kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng THF (50 mL) và làm khô chất rắn trong chân không. Khuấy dịch lọc thêm 6 giờ nữa. Bổ sung iodometan (1 mL) và khuấy dung dịch phản ứng qua ngày cuối tuần. Thu gom kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng THF (40 mL) trước khi kết hợp với mẻ trước và làm khô trong chân không, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,95 g). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 10,10 (1H, s), 8,85 (1H, dd), 8,70 (1H, d), 8,41 (1H, ddd), 8,38 (1H, dd), 4,48 (3H, s).

Quy trình điều chế 155: 6-Bromo-5-clo-2-metyl-1,2-dihydroisoquinolin-1-on



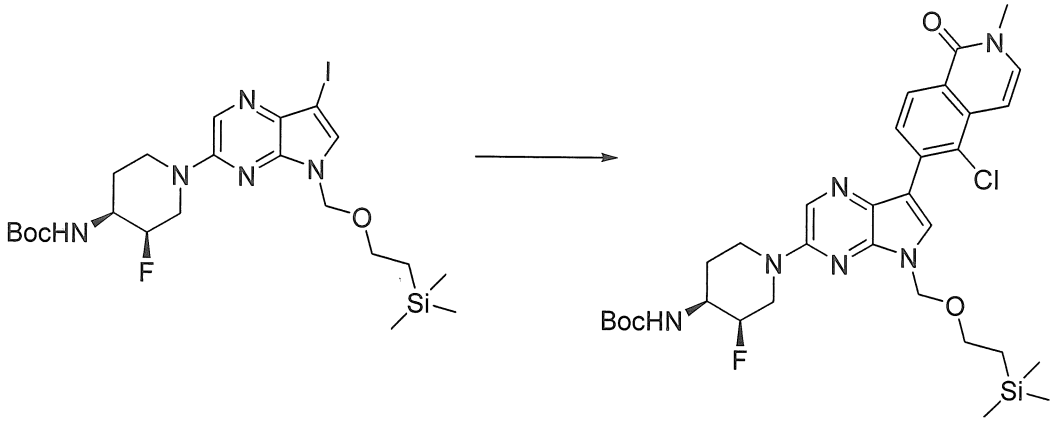
Khuấy hỗn hợp chứa 6-bromo-5-clo-2-metylisoquinolin-2-ium iodua (4,7 g, 12,23 mmol), xesi cacbonat (5,98 g, 18,34 mmol) và Eosin Y (0,423 g, 0,611 mmol) trong DMF (300 mL) trong không khí và chiếu đèn 400 W trong 10 giờ. Loại bỏ DMF dư trong điều kiện áp suất giảm trước khi bổ sung nước (400 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 210 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-50%, EtOAc/iso-hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (740 mg). MS: $[M+H]^+ = 272$.

Quy trình điều chế 156: 5-clo-2-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2-dihydroisoquinolin-1-on



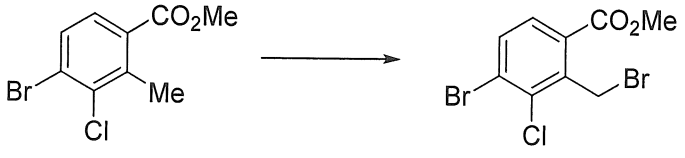
Được điều chế giống như quy trình điều chế 43 sử dụng 6-bromo-5-clo-2-metyl-1,2-dihydroisoquinolin-1-on (1,01 g, 3,71 mmol). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-1%, MeOH/DCM), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (501 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,18 (1H, d), 7,64 (2H, dd), 6,80 (1H, d), 3,52 (3H, s), 1,34 (12H, s).

Quy trình điều chế 157: *tert*-Butyl ((3*R*,4*S*)-1-(7-(5-clo-2-metyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-6-yl)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-3-flopiperidin-4-yl)carbamat



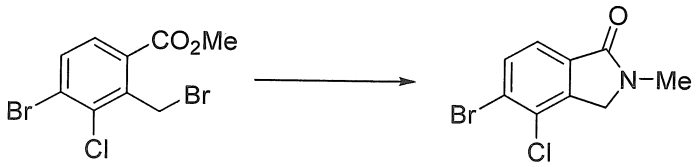
Được điều chế giống như quy trình chung 2, ngoại trừ sử dụng 5-clo-2-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2-dihydroisoquinolin-1-on (400 mg, 1,16 mmol), *tert*-butyl *N*-((3*R*,4*S*)-3-flo-1-(7-iodo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)carbamat (0,575 g, 0,967 mmol) và kali phosphat, ba lần (741 mg, 3,49 mmol) trong 1,4-dioxan (14 mL). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel hai lần (0-80% EtOAc/iso-hexan, sau đó 0-80% EtOAc/iso-hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (509 mg). MS: $[M+H]^+ = 657$.

Quy trình điều chế 158: Metyl 4-bromo-2-(bromometyl)-3-clobenzoat



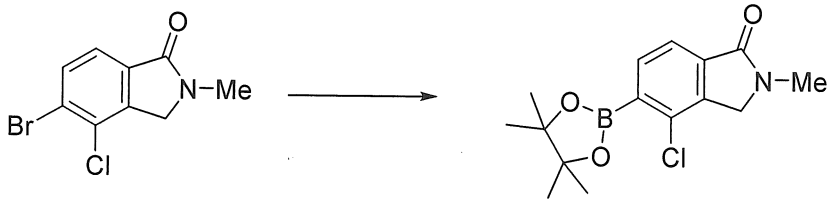
Bổ sung 1-bromopyrrolidin-2,5-dion (0,34 g, 1,90 mmol) và (*E*)-2,2'-(diazene-1,2-diyl)bis(2-metylpropanenitril) (0,023 g, 0,142 mmol) vào dung dịch chứa metyl 4-bromo-3-clo-2-metylbenzoat (0,25 g, 0,949 mmol) trong clorofom (5 mL, 0,949 mmol), và gia nhiệt hỗn hợp đến hồi lưu trong 2,5 giờ, sau đó cô trên silica. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-15%, EtOAc trong iso-hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,308 g). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,75 (1H, d), 7,70 (1H, d), 5,19 (2H, s), 3,98 (3H, s).

Quy trình điều chế 159: 5-Bromo-4-clo-2-metyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-on



Tạo huyền phù metyl 4-bromo-2-(bromometyl)-3-clobenzoat (0,30 g, 0,88 mmol) trong metylamin (33% khối lượng trong EtOH, 1,96 mL, 15,77 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung THF (2 mL), và gia nhiệt huyền phù đến 50°C trong 16 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến RT, pha loãng bằng dung dịch HCl 1M (20 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Cho các pha hữu cơ thu gom được đi qua bộ tách pha và cô, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,220 g). MS: $[M+H]^+$, 260.

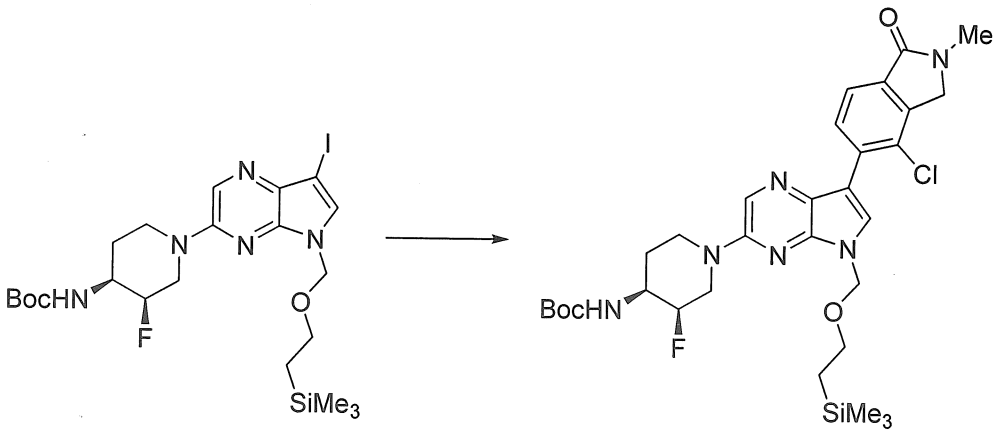
Quy trình điều chế 160: 4-clo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-on



Loại khí hỗn hợp chứa 5-bromo-4-clo-2-metyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-on (1,0 g, 3,84 mmol), bis(pinacolato)diboron (2,92 g, 11,52 mmol), kali axetat (1,130 g, 11,52 mmol) và phức hợp [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (0,313 g, 0,38 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) dưới dòng N_2 sau đó gia nhiệt đến 100°C trong 18 giờ, làm nguội đến RT, cô và pha loãng bằng EtOAc (50 mL). Sau khi gây sóng âm, lọc hỗn hợp và cô trên silica. Tinh chế cặn bằng sắc

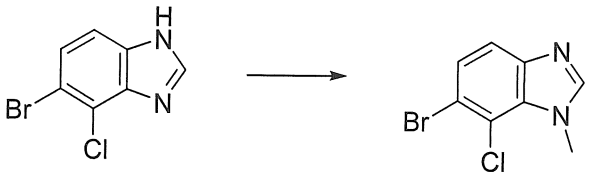
ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 1-4%, MeOH/DCM) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,02 g). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,85 (1H, d), 7,74 (1H, d), 4,39 (2H, s), 3,25 (3H, s), 1,41 (12H, s).

Quy trình điều chế 161: *tert*-Butyl *N*-((3*R*,4*S*)-1-(7-(4-clo-2-metyl-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-yl)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-3-flopiperidin-4-yl)carbamat



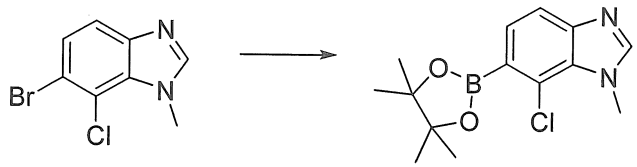
Loại khí hỗn hợp chứa *tert*-butyl *N*-((3*R*,4*S*)-3-flo-1-(7-iodo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)carbamat (0,5 g, 0,84 mmol), 4-clo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-on (0,42 g, 1,01 mmol), kali phosphat, ba lần (0,59 g, 2,54 mmol) và phức hợp [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (0,069 g, 0,085 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) và nước (2,5 mL) dưới dòng N_2 sau đó gia nhiệt đến 70°C trong 1 giờ, làm nguội đến RT, pha loãng bằng DCM (10mL), cho đi qua bộ tách pha và cô trên silica. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 20-100% EtOAc/iso-hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,339 g). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,25-8,19 (2H, m), 7,86-7,84 (2H, m), 5,63 (2H, s), 4,94-4,82 (2H, m), 4,52 (1H, d), 4,45 (2H, s), 3,97-3,90 (1H, m), 3,64 (2H, t), 3,26 (3H, s), 3,23-3,14 (1H, m), 3,10-3,05 (2H, m), 1,99-1,95 (2H, m), 1,49 (9H, s), 0,97 (2H, t), -0,02 (9H, s).

Quy trình điều chế 162: 6-Bromo-7-clo-1-metyl-1*H*-1,3-benzodiazol



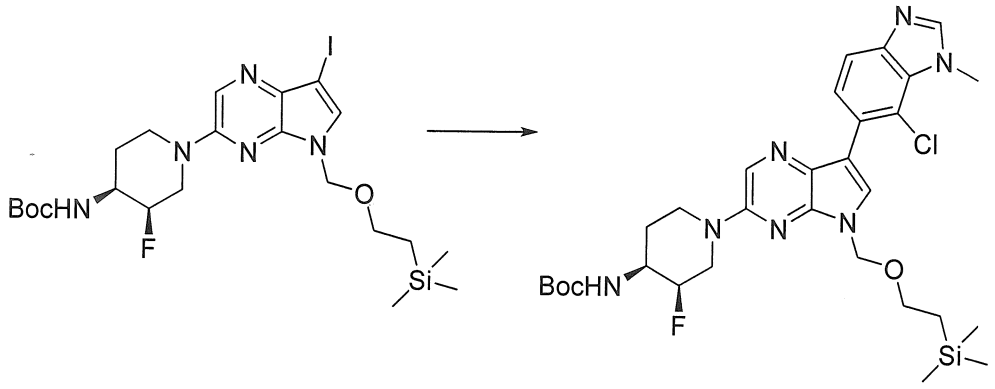
Bổ sung NaH (60% khối lượng trong dầu khoáng, 1,123 g, 28,1 mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-4-clo-1*H*-1,3-benzodiazol (5 g, 21,60 mmol) trong DMF (50,2 mL, 648 mmol) ở 0°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến RT trong 30 phút sau đó bổ sung iodometan (1,486 mL, 23,76 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, trước khi bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (200 mL) và chiết bằng DCM (3 x 50 mL). Rửa pha hữu cơ thu gom được bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (100 mL), nước (100 mL), và dung dịch LiCl 1M (100 mL) sau đó làm khô ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel NH (gradien giải hấp, 0-30%, EtOAc/iso-hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (746 mg). MS: $[M+H]^+ = 245$.

Quy trình điều chế 163: 7-clo-1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-1,3-benzodiazol



Được điều chế giống như quy trình điều chế 43 sử dụng 6-bromo-7-clo-1-metyl-1*H*-1,3-benzodiazol (444 mg, 1,81 mmol). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-2%, MeOH/DCM), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (268 mg). MS: $[M+H]^+ = 293$.

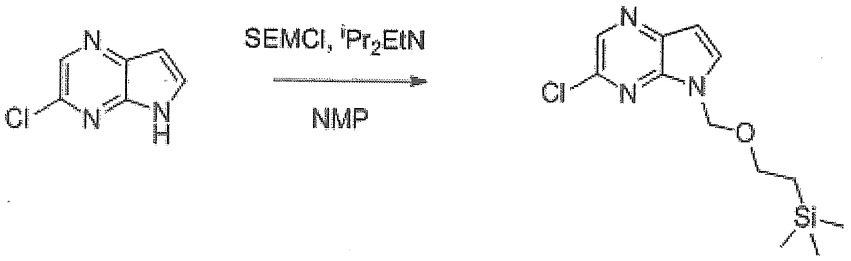
Quy trình điều chế 164: *tert*-Butyl *N*-((3*R*,4*S*)-1-(7-(7-clo-1-metyl-1*H*-1,3-benzodiazol-6-yl)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-3-flopiperidin-4-yl)carbamat



Loại khí hỗn hợp chứa *tert*-butyl *N*-((3*R*,4*S*)-3-flo-1-(7-iodo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)piperidin-4-yl)carbamat

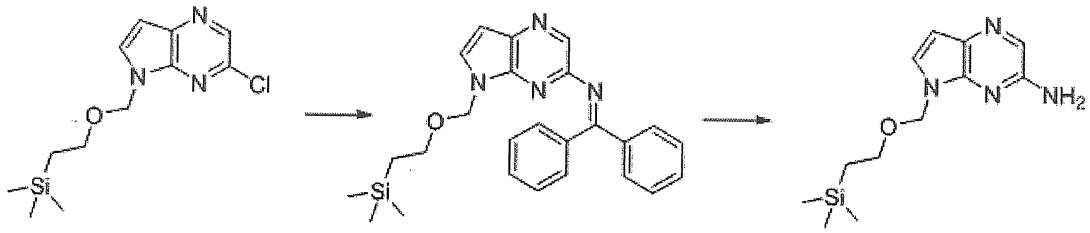
(553 mg, 0,93 mmol), 7-clo-1-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-1,3-benzodiazol (268 mg, 0,78 mmol), kali cacbonat (323 mg, 2,34 mmol) và phức hợp [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với diclometan (63,6 mg, 0,078 mmol) trong 1,4-dioxan (12 mL) và nước (3 mL) dưới dòng N_2. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 50°C trong 2 giờ trước khi làm nguội đến RT, lọc qua đệm xelit, rửa bằng DCM và MeOH trước khi cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel hai lần (0-100% EtOAc/iso-hexan, sau đó 0-4% MeOH/DCM), để thu được hợp chất nêu ở đề mục 176 mg). MS: $[M+H]^+ = 630$.

Quy trình điều chế 165: 3-clo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin



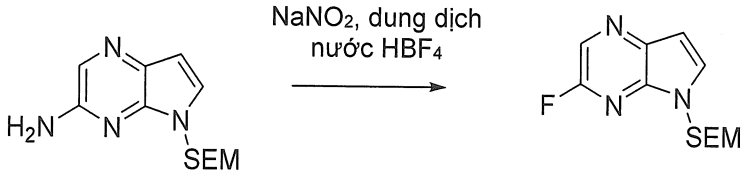
Khuấy dung dịch chứa 3-clo-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin (20 g, 131 mmol) và DIPEA (37 mL, 212 mmol) trong NMP (100 mL) có kèm làm lạnh bằng cách bố trí bể muối/đá. Bổ sung 2-(Trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (28,3 mL, 160 mmol) trong NMP (40 mL) trong khoảng từ 5 đến 10 phút. Bỏ bể làm lạnh, và khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch nước LiCl 5%. Bổ sung EtOAc (400 mL) và chuyển hỗn hợp vào phễu tách có dung tích 2L. Loại bỏ lớp nước và rửa lớp EtOAc bằng dung dịch nước LiCl 5% khác (3 x 100 mL). Sau đó rửa liêp tiếp lớp EtOAc bằng dung dịch nước $KHSO_4$ 0,5M (2 x 100 mL), dung dịch nước Na_2CO_3 bão hòa (50 mL), dung dịch nước LiCl 5% (50 mL) và dung dịch nước muối bão hòa (100 mL). Làm khô lớp EtOAc ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi, để thu được dầu sẫm màu. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-50%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (31,8 g), MS: $[M+H]^+ = 284$.

Quy trình điều chế 166: 5-{[2-(Trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-amin



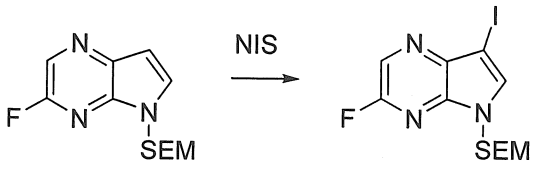
Hút chân không huyền phù chứa 3-clo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin (20,0 g, 70,5 mmol), benzophenon imin (13,6 mL, 81,0 mmol), [(4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen)-2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat (2,67 g, 2,82 mmol) và NaOtBu (10,2 g, 106 mmol) trong 1,4-dioxan (140 mL) và nạp lại N_2 (3x) trước khi gia nhiệt đến 100°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, bổ sung dung dịch HCl 2M (50mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và bazơ hóa bằng dung dịch nước NaOH 2M đến pH 10. Chiết lớp nước tách ra bằng EtOAc (2x) và rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng dung dịch nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 20-50%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (15,5 g), MS: $[M+H]^+ = 265$.

Quy trình điều chế 167: 3-flo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin



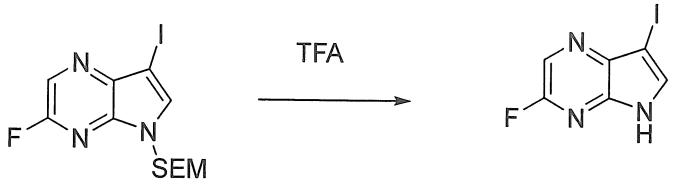
Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa $NaNO_2$ (0,655 g, 9,5 mmol, trong 2,3 mL nước) vào dung dịch đã khuấy chứa 5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-amin (2,28 g, 8,6 mmol) trong dung dịch nước HBF_4 48% (11,4 mL) và THF (11,4 mL) ở 0°C trong 30 phút. Sau 10 phút, bổ sung hỗn hợp lạnh vào hỗn hợp chứa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, dung dịch nước Na_2SO_3 bão hòa và EtOAc. Tách các pha và cô lớp EtOAc. Hòa tan nguyên liệu thô trong 10% *tert*-butyl metyl ete/xăng, cho đi qua bộ tách pha và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 10-35%, *tert*-butyl metyl ete/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,16 g), MS: $[M+H]^+ = 268$.

Quy trình điều chế 168: 3-flo-7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin



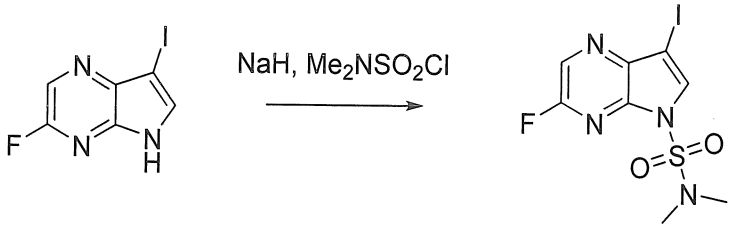
Bổ sung *N*-iodosucxinimit (1,51 g, 6,7 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 3-flo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin (1,28 g, 4,79 mmol) trong DMF (8,6 mL) ở nhiệt độ trong phòng khuấy hỗn hợp trong 1,5 giờ. Rót hỗn hợp vào hỗn hợp chứa dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ bão hòa và nước đá. Thu gom chất rắn thu được bằng cách lọc và rửa bằng nước (3x) và sau đó làm khô trong chân không, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,88 g), MS: $[M+H]^+ = 394$.

Quy trình điều chế 169: 3-flo-7-iodo-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin



Khuấy dung dịch chứa 3-flo-7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin (1,43 g, 3,63 mmol) trong DCM (15 mL) và TFA (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Làm bay hơi hỗn hợp. Hòa tan cặn trong MeOH/aq. NH_3 và khuấy trong 1 giờ. Làm bay hơi MeOH và thu gom chất rắn thu được bằng cách lọc. Rửa chất rắn bằng nước và làm khô, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,848 g), MS: $[M+H]^+ = 264$.

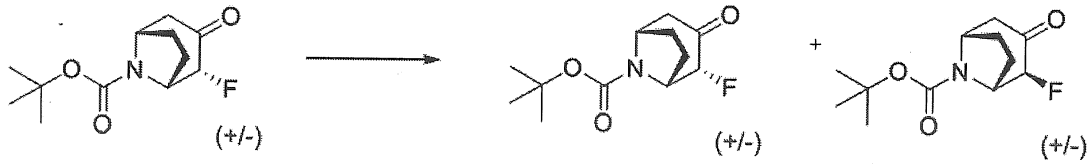
Quy trình điều chế 170: 3-flo-7-iodo-*N,N*-dimetyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-5-sulfonamit



Hòa tan 3-flo-7-iodo-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin (0,848 g, 3,22 mmol) trong THF/DMF (1:1, 10 mL) và làm lạnh trong bể đá. Bổ sung NaH (60% trong dầu khoáng) (0,17 g, 4,19 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

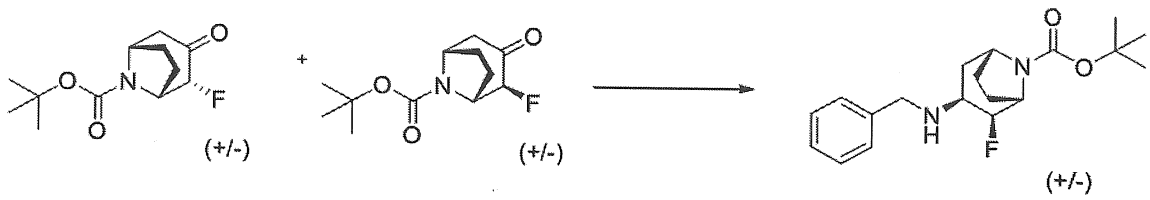
Sau khi làm lạnh lại đến 0°C, bổ sung *N,N*-dimetylsulfamoyl clorua (0,45 mL, 4,19 mmol) và làm ấm hỗn hợp đến RT và khuấy qua đêm. Bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Làm khô lớp EtOAc ($MgSO_4$) và sau đó làm bay hơi. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-60%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,72 g), MS: $[M+H]^+$ = 371.

Quy trình điều chế 171: *rac-tert*-Butyl (1*R*,2*S*,5*S*)-2-flo-3-oxo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat và *rac-tert*-butyl (1*R*,2*R*,5*S*)-2-flo-3-oxo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (hỗn hợp không tách)



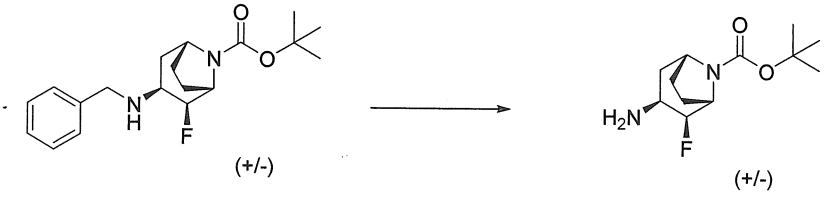
Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa *rac-tert*-butyl (1*R*,2*R*,5*S*)-2-flo-3-oxo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (50 g, 195 mmol) trong THF (200 mL) vào huyền phù chứa NaOtBu (20 g, 208 mmol) trong THF (200 mL) sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch chứa NH_4Cl (20 g, 374 mmol) trong nước (200 mL) sau đó pha loãng bằng dung dịch nước muối bão hòa (800 mL). Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (3 x 500 mL). Cô các pha hữu cơ thu gom được trong điều kiện áp suất giảm, để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng nhạt. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-10%, axeton/isohexan), để thu được hỗn hợp các hợp chất nêu ở đề mục có tỷ lệ 1:1 (32,2 g). *Chất đồng phân 1*: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): 4,69 – 4,28 (m, 3H), 2,92 – 2,80 (m, 1H), 2,41 – 2,31 (m, 1H), 2,16 – 1,97 (m, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,60 – 1,31 (m, 11H); *Chất đồng phân 2*: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): 5,05 (dd, J = 47,7, 5,0 Hz, 1H), 4,69 – 4,28 (m, 2H), 2,79 – 2,68 (m, 1H), 2,42 – 2,28 (m, 1H), 2,17 – 1,82 (m, 2H), 1,72 – 1,25 (m, 11H).

Quy trình điều chế 172: *rac-tert*-Butyl (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-(benzylamino)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



Bổ sung $NaBH(OAc)_3$ (65 g, 307 mmol) vào dung dịch chứa *rac-tert*-butyl (1*R*,2*S*,5*S*)-2-flo-3-oxo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat và *rac-tert*-butyl (1*R*,2*R*,5*S*)-2-flo-3-oxo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (hỗn hợp có tỷ lệ 1:1 được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trong quy trình điều chế 171, 49,7 g, 184 mmol), benzylamin (24 mL, 216 mmol) và axit axetic (12 mL, 210 mmol) trong DCM (500 mL) sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Bổ sung dung dịch chứa $NaHCO_3$ (100 g, 1190 mmol) trong nước (750 mL) sau đó chiết hỗn hợp phản ứng bằng DCM (3 x 500 mL). Sau đó cô các pha hữu cơ thu gom được trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-20%, EtOAc/isohexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (24,5 g). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 7,42 – 7,28 (m, 4H), 7,29 – 7,18 (m, 1H), 4,68 (dt, 1H), 4,16 – 4,04 (m, 1H), 4,05 – 3,94 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 1H), 2,44 – 2,31 (m, 1H), 2,21 – 2,04 (m, 2H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,89 – 1,61 (m, 3H), 1,39 (s, 9H).

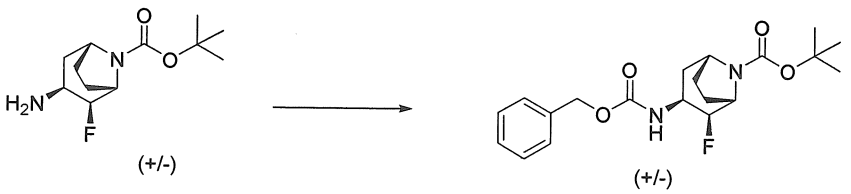
Quy trình điều chế 173: *rac-tert*-Butyl (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



Hòa tan *rac-tert*-Butyl (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-(benzylamino)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (27,8 g, 79 mmol) và 10% Pd/C (JM loại 39, độ ẩm 57,3%) (6 g, 2,407 mmol) trong axit axetic/etanol (1:3, 260 mL) và khuấy trong môi trường khí hydro ở 1 bar trong 18 giờ. Loại chất xúc tác bằng cách lọc và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Xử lý cặn bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (500 mL) sau đó chiết bằng clorofom/IPA (9:1, 3 x 200 mL). Cô các pha hữu cơ thu gom được trong điều kiện áp suất giảm, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (19,6 g). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 4,53 (dt, 1H), 4,13 – 4,03 (m, 1H),

4,03 – 3,91 (m, 1H), 3,64 – 3,53 (m, 1H), 2,50 – 2,40 (m, 1H), 2,22 – 2,05 (m, 1H), 1,97 – 1,49 (m, 6H), 1,39 (d, 9H).

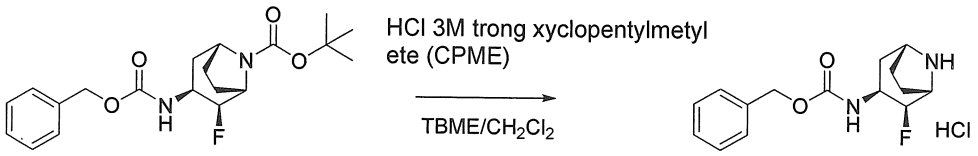
Quy trình điều chế 174: *rac-tert*-Butyl (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



(+/-) (+/-)

Bổ sung benzyl clorofomat (12 mL, 84 mmol) vào dung dịch được làm lạnh trong bể đá chứa *rac-tert*-butyl (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (19,6 g, 76 mmol) và DIPEA (30 ml, 172 mmol) trong DCM (150 mL) và THF (50 mL) sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Bổ sung nước (300 mL) sau đó chiết hỗn hợp phản ứng bằng DCM (3 x 300 mL) và cô các pha hữu cơ thu gom được trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-25%, axeton/isohexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (28,4 g). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,41 – 7,35 (m, 4H), 7,35 – 7,28 (m, 1H), 7,14 – 6,93 (m, 1H), 5,23 – 4,89 (m, 2H), 4,85 – 4,65 (m, 1H), 4,22 – 4,07 (m, 2H), 4,07 – 3,97 (m, 1H), 2,29 – 2,17 (m, 1H), 2,08 – 2,02 (m, 1H), 1,99 – 1,79 (m, 2H), 1,80 – 1,64 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Quy trình điều chế 175: *rac*-Benzyl *N*-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat hydroclorua

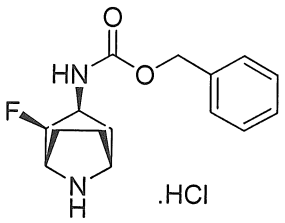


(+/-) (+/-)

Hòa tan *rac-tert*-Butyl (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (28,4 g, 71,3 mmol) trong DCM (100 mL) sau đó bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp đã khuấy chứa HCl (3M trong xyclopentyl metyl ete, 200 mL, 600 mmol) và DCM (100 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ sau đó pha loãng bằng *tert*-butyl metyl ete (500 mL) được bổ sung nhỏ giọt. Bổ sung axetonitril (50 mL) và khuấy mạnh hỗn hợp trong 1 giờ. Thu gom chất rắn thu được bằng cách lọc và rửa bằng *tert*-butyl metyl ete (50 mL)

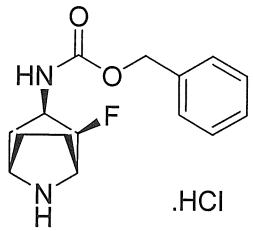
sau đó bằng isohexan (50 mL), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (21,9 g). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 10,08 – 9,28 (m, 2H), 7,46 – 7,14 (m, 6H), 5,21 – 5,00 (m, 3H), 4,27 – 4,15 (m, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 1H), 3,96 – 3,88 (m, 1H), 2,42 (ddd, 1H), 2,36 – 2,26 (m, 1H), 2,16 (ddd, 1H), 2,04 – 1,90 (m, 2H), 1,89 – 1,78 (m, 1H).

Quy trình điều chế 176: Benzyl *N*-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat hydroclorua (Chất đồng phân giải hấp nhanh)



Hòa tan *rac*-Benzyl *N*-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat hydroclorua (21,9 g) trong metanol (50 mg/mL) sau đó tinh chế bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn điều chế không đối xứng (Lux A1 (4,6mm x 250mm, 5um); 40°C, Tốc độ dòng 50 mL/phút, BPR 125 BarG, phát hiện ở bước sóng 210 nm, thể tích tiêm 1000 uL (50 mg), 50:50 MeOH:CO2 (0,7% thể tích/thể tích DEA)). Kết hợp các phân đoạn tinh khiết sau đó làm bay hơi. Sau đó hòa tan cặn trong DCM (5 mL) sau đó bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp đã khuấy chứa *tert*-butyl metyl ete (20 mL), isohexan (20 mL) và HCl (3M trong xyclopentyl metyl ete, 2 mL, 6,00 mmol) để thu được chất rắn mà được tái kết tinh trong axetonitril (15 mL), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (8,7 g). 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,82-9,29 (m, 2H), 7,62-6,86 (m, 6H), 5,25-4,87 (m, 3H), 4,29-4,13 (m, 1H), 4,13-4,00 (m, 1H), 3,98-3,85 (m, 1H), 2,42 (ddd, J = 14,1, 9,7, 4,7 Hz, 1H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,22-2,11 (m, 1H), 2,03-1,86 (m, 2H), 1,87-1,73 (m, 1H).

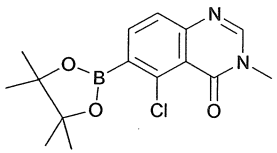
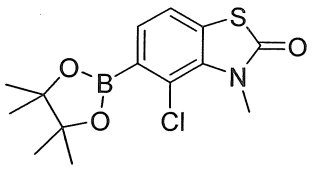
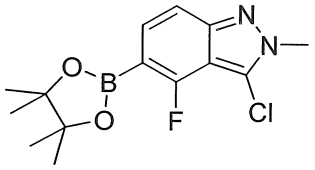
Quy trình điều chế 177: Benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat hydroclorua (Chất đồng phân giải hấp chậm)



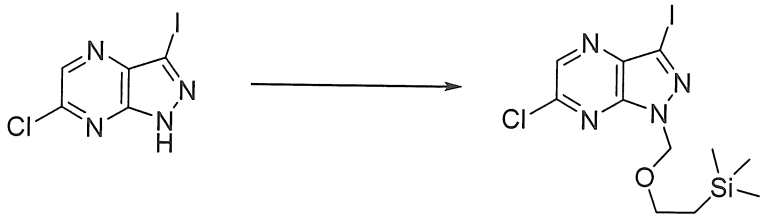
Từ thử nghiệm sắc ký tương tự được mô tả trong quy trình điều chế 176, hợp chất nêu ở đề mục được tạo thành dưới dạng chất đồng phân giải hấp chậm. Sau đó hòa tan cặn trong DCM (5 mL) sau đó pha loãng bằng *tert*-butyl metyl ete (20 mL) và xử lý bằng HCl (3M trong xyclopentyl metyl ete, 2 mL, 6,00 mmol) để thu được huyền phù dính. Huyền phù được pha loãng bằng isohexan (30 mL) khuấy trong 18 giờ và thu gom bằng cách lọc, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (7,5 g). 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,82-9,29 (m, 2H), 7,62-6,86 (m, 6H), 5,25-4,87 (m, 3H), 4,29-4,13 (m, 1H), 4,13-4,00 (m, 1H), 3,98-3,85 (m, 1H), 2,42 (ddd, J = 14,1, 9,7, 4,7 Hz, 1H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,22-2,11 (m, 1H), 2,03-1,86 (m, 2H), 1,87-1,73 (m, 1H).

Các hợp chất trong bảng 6 dưới đây được điều chế bằng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong quy trình điều chế 43, bắt đầu từ aryl halogenua được thế thích hợp (được tổng hợp như được mô tả bởi quy trình điều chế như được chỉ ra) với các thay đổi đáng kể bất kỳ được chỉ rõ.

Bảng 6

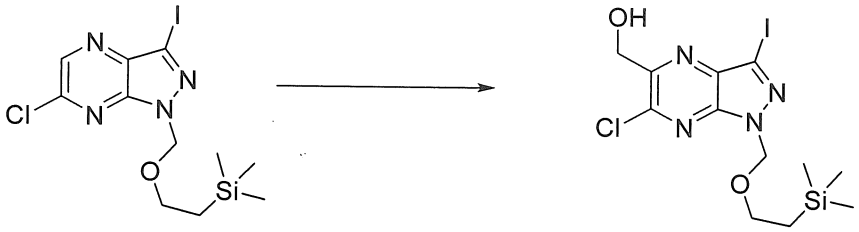
Hợp chất	**Tên hợp chất**	**MS: $[M+H]^+$ m/z**	**Quy trình**
	5-clo-3-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroquinazolin-4-on	321	Được điều chế giống như quy trình điều chế 43 trên đây sử dụng 6-bromo-5-clo-3-metyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on, xem quy trình điều chế 110
	4-clo-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-on		Được điều chế giống như quy trình điều chế 43 trên đây sử dụng 5-bromo-4-clo-3-metyl-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-on xem quy trình điều chế 186
	3-clo-4-flo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol	311	Được điều chế giống như quy trình điều chế 43, ngoại trừ sử dụng 5-bromo-3-clo-4-flo-2-metyl-2*H*-indazol (xem quy trình điều chế 202) và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel NH (gradien giải hấp, 0-50%, EtOAc/xăng)

Quy trình điều chế 178: 6-clo-3-iodo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin



Bổ sung natri hydrua (60% dầu khoáng, 3,14 g, 78 mmol) trong 5 phút vào dung dịch chứa 6-clo-3-iodo-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin (20 g, 71,3 mmol) trong THF (300 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 0°C trong 45 phút, bổ sung 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (15,2 mL, 86 mmol) trong 2 phút. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng thêm 3 giờ nữa, dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (150 mL), pha loãng bằng nước (200 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 150 mL). Cho các pha hữu cơ thu gom được đi qua bộ tách pha và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-25%, EtOAc/isohexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (24,2 g). MS: $[M+H]^+ = 411$.

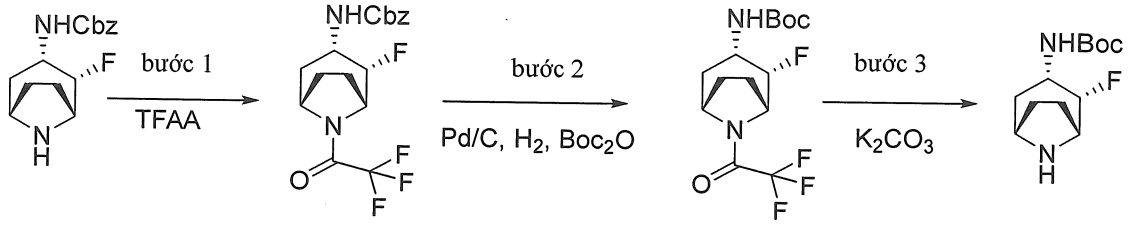
Quy trình điều chế 179: (6-clo-3-iodo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl)metanol



Thổi khí N_2 vào dung dịch chứa 6-clo-3-iodo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin (11,5 g, 26,2 mmol) trong MeOH (91 mL) và DMSO (100 mL) trong 15 phút, sau đó bổ sung liên tiếp bạc nitrat (1,78 g, 10,5 mmol) và TFA (2,02 mL, 26,2 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp đến 70°C và bổ sung nhỏ giọt dung dịch amoni persulfat (15,0 g, 65,5 mmol) trong nước (33 mL) trong 45 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70°C thêm 2 giờ nữa, sau đó làm lạnh đến RT, pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và lọc qua đệm xelit có rửa bằng EtOAc (2 x 50 mL). Dịch lọc được pha loãng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (75mL) và nước (300 mL) và được phân bố. Chiết pha nước bằng EtOAc (2 x 150 mL), và làm khô các pha hữu cơ thu gom được (Na_2SO_4), lọc và cô. Tinh chế

cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 5-40%, EtOAc/isohexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,9 g). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 5,83 (2H, s), 5,02 (2H, s), 3,76-3,66 (2H, m), 1,02-0,88 (2H, m), -0,01 (s, 9H).

Quy trình điều chế 180: *tert*-Butyl *N*-[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



Bước 1: Benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-(2,2,2-trifloaxetyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat

Bổ sung trifloaxetic anhydrit (0,53 mL, 3,78 mmol) vào dung dịch chứa benzyl *N*-[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (1,0 g, 3,6 mmol) và Et_3N (1,0 mL, 7,2 mmol) trong DCM (15 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Chiết lớp nước bằng DCM, làm khô pha hữu cơ ($MgSO_4$), lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-60%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,32 g),1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,47 (1H, d), 7,42-7,25 (5H, m), 5,05 (2H, s), 4,88-4,60 (2H, m), 4,59-4,33 (1H, m), 4,01-3,85 (1H, m), 3,35 (1H, s), 2,13-2,01 (1H, m), 1,99-1,68 (5H, m).

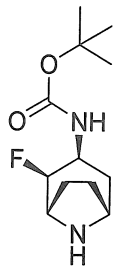
Bước 2: *tert*-Butyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-(2,2,2-trifloaxetyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat

Bổ sung di-*tert*-butyl dicacbonat (1,0 g, 4,58 mmol) và Pd/C (10%, 0,13 g) vào dung dịch chứa benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-(2,2,2-trifloaxetyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (1,32 g, 3,53 mmol) trong etanol (15 mL) và hydro hóa hỗn hợp trong 6 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và làm bay hơi dịch lọc. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-40%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,04 g).1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 6,98 (1H, d), 4,89-4,21 (3H, m), 3,86 (1H, d), 2,19-1,53 (6H, m), 1,39 (9H, s).

Bước 3: *tert*-Butyl *N*-[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat

Bổ sung K_2CO_3 (2,11 g, 15,35 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-(2,2,2-trifloaxetyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (1,04 g, 3,07 mmol) trong MeOH (15 mL) và H_2O (3 mL) và khuấy hỗn hợp qua đêm. Làm bay hơi MeOH, bổ sung H_2O và chiết sản phẩm bằng DCM. Làm khô pha hữu cơ ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,733 g), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 6,75 (1H, d), 4,34 (1H, d), 3,72-3,52 (1H, m), 3,46 (1H, s), 3,35 (1H, s), 2,14 (1H, s), 1,69 (2H, d), 1,60-1,25 (13H, m).

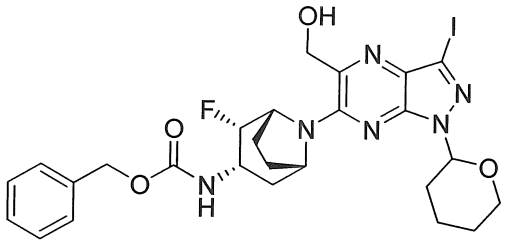
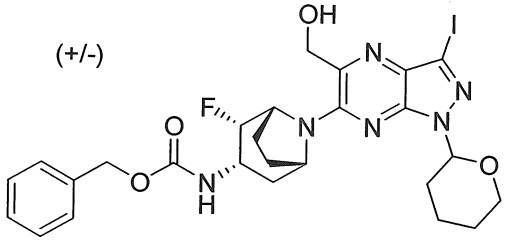
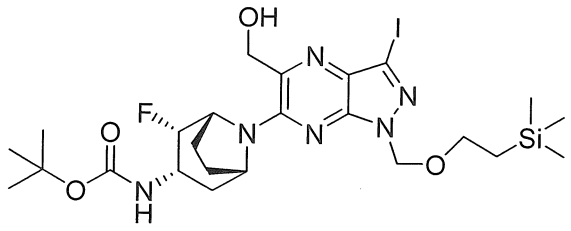
Quy trình điều chế 181: *tert*-Butyl *N*-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat

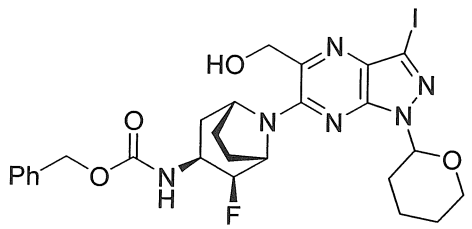
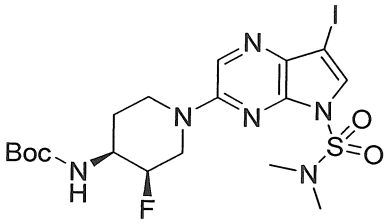
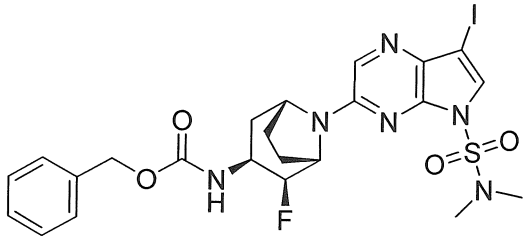


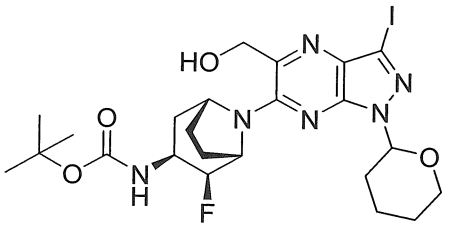
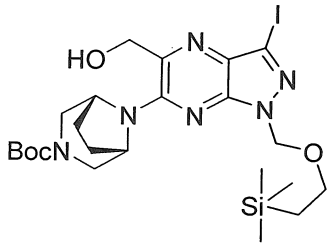
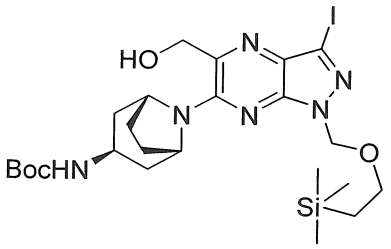
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp tương tự như trong quy trình điều chế 180 sử dụng benzyl *N*-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat thay vì benzyl *N*-[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat, để thu được hợp chất nêu ở đề mục, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 6,02 (1H, s), 4,96-4,44 (1H, m), 4,11-3,85 (1H, m), 3,40 (1H, q), 3,27 (1H, d), 2,35 (1H, s), 2,18-1,97 (1H, m), 1,97-1,83 (1H, m), 1,83-1,68 (1H, m), 1,68-1,48 (3H, m), 1,39 (9H, s).

Các hợp chất trong bảng 7 dưới đây được điều chế bằng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong quy trình chung 1, bắt đầu từ pyrrolopyrazin hoặc pyrazolopyrazin được bảo vệ được thế thích hợp và thay đổi amin, với các thay đổi đáng kể bất kỳ được chỉ ra dưới đây.

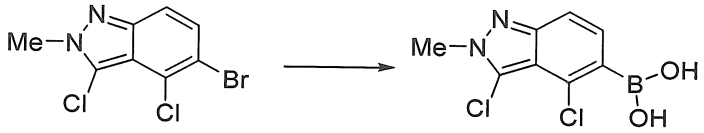
Bảng 7

Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	Benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-[5-(hydroxymetyl)-3-iodo-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	637	Được điều chế giống như quy trình chung 1 sử dụng [6-clo-3-iodo-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl]metanol và benzyl *N*-[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat, gia nhiệt trong 1 giờ.
	*rac*-Benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-[5-(hydroxymetyl)-3-iodo-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	637	Được điều chế giống như quy trình chung 1 sử dụng [6-clo-3-iodo-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl]metanol và *rac*-benzyl *N*-[(1*S*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat, gia nhiệt trong 1 giờ
	*tert*-Butyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-[5-(hydroxymetyl)-3-iodo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	649	Được điều chế giống như quy trình chung 1 sử dụng (6-clo-3-iodo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl)metanol và *tert*-butyl *N*-[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat, gia nhiệt ở 130°C trong 1,5 giờ

Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	Benzyl *N*-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-flo-8-[5-(hydroxymetyl)-3-iodo-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	637	Được điều chế giống như quy trình chung 1, ngoại trừ sử dụng 6-clo-3-iodo-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl]metanol và benzyl *N*-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat gia nhiệt ở 110°C trong 6 giờ
	*tert*-Butyl *N*-[(3*R*,4*S*)-1-[5-(dimetylsulfamoyl)-7-iodo-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3-flopiperidin-4-yl]carbamat	569	Được điều chế giống như quy trình chung 1, ngoại trừ sử dụng 3-clo-7-iodo-*N*,*N*-dimetyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-5-sulfonamit, *tert*-butyl *N*-[(3*R*,4*S*)-3-flopiperidin-4-yl]carbamat và trietylamin thay vì DIPEA ở 120°C trong 21 giờ
	Benzyl *N*-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-8-[5-(dimetylsulfamoyl)-7-iodo-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	629	Được điều chế giống như quy trình chung 1 sử dụng 3-flo-7-iodo-*N*,*N*-dimetyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-5-sulfonamit và benzyl *N*-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat, gia nhiệt trong 18 giờ

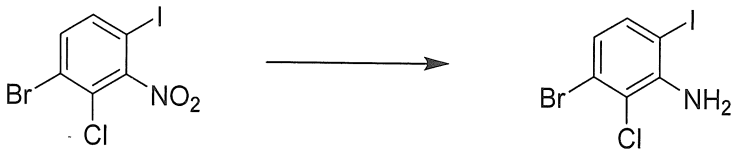
Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	*tert*-Butyl *N*-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-flo-8-[5-(hydroxymetyl)-3-iodo-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	603	Được điều chế giống như quy trình chung 1 sử dụng [6-clo-3-iodo-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl]metanol và *tert*-butyl *N*-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat, gia nhiệt ở 110 °C trong 6 giờ
	*tert*-Butyl 8-[5-(hydroxymetyl)-3-iodo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-6-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-carboxylat	617	Được điều chế giống như quy trình chung 1 sử dụng (6-clo-3-iodo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl)metanol và *tert*-butyl 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-carboxylat, sử dụng *N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametyletylendiamin, gia nhiệt ở 125 °C trong 2 giờ
	*tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[5-(hydroxymetyl)-3-iodo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	630	Được điều chế giống như quy trình chung 1 sử dụng (6-clo-3-iodo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl)metanol và *tert*-butyl N-[(1R,3S,5S)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat, gia nhiệt ở 100°C trong 1 giờ

Quy trình điều chế 182: axit 3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)boronic



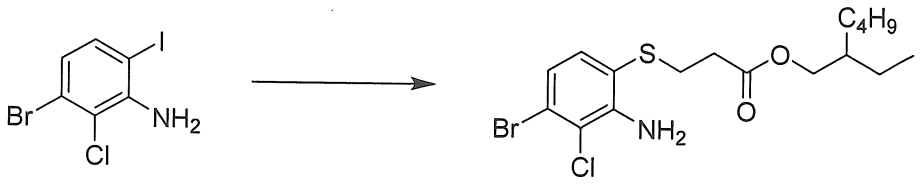
Bổ sung dung dịch phức isopropylmagie clorua lithi clorua (1,3M trong THF, 200 mL, 260 mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol (30,0 g, 107 mmol) trong THF (450 mL) ở 0°C và khuấy trong 1,5 giờ. Làm lạnh phản ứng đến -20°C và bổ sung triisopropyl borat (125 mL, 544 mmol). Sau khi làm ấm đến 0°C, khuấy phản ứng trong 1,5 giờ. Bổ sung axit axetic (123 mL, 2,1 mol), nước (300 mL) và 2-metyltetrahydrofuran (150 mL) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung NaOH 5M (500 mL) và nước (300 mL) ở 0°C và chiết lớp hữu cơ bằng NaOH 3M (150 mL). Axit hóa lớp nước thu gom được bằng HCl 6M (khoảng 400 mL, pH 4) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ này. Thu gom kết tủa, rửa bằng HCl loãng (pH 3), nước và làm khô ở 50°C qua đêm trong điều kiện áp suất giảm, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (19,8 g). MS: $[M+H]^+$= 246, 248.

Quy trình điều chế 183: 3-Bromo-2-clo-6-iodoanilin



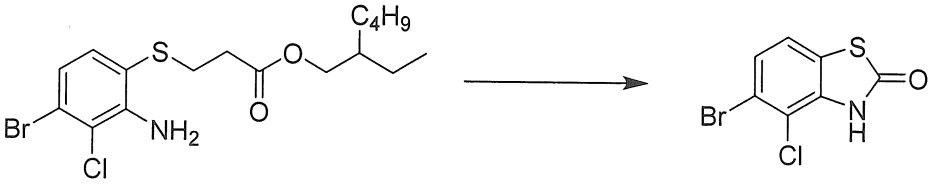
Bổ sung natri dithionit (8,65 g, 49,7 mmol) trong nước (30 mL) vào dung dịch đã làm lạnh bằng bể đá chứa 2-clo-3-bromo-6-iodonitrobenzen (3,00 g, 0,276 mmol) trong THF (30 mL) và MeOH (30 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và sau đó phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Tách các pha, chiết pha nước bằng EtOAc và làm khô các pha hữu cơ thu gom được ($MgSO_4$) và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,76 g). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,42 (1H, d), 6,78 (1H, d), 4,73 (2H, br. s).

Quy trình điều chế 184: 2-Etylhexyl 3-[(2-amino-4-bromo-3-clophenyl)sulfanyl]propanoat



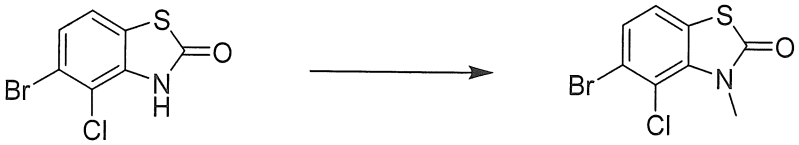
Được điều chế giống như quy trình điều chế 23, ngoại trừ sử dụng 3-bromo-2-clo-6-iodoanilin, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,19 (1H, d), 6,96 (1H, d), 5,04 (2H, s), 4,03 (2H, dd), 3,00 (2H, t), 2,57 (2H, t), 1,65-1,53 (1H, m), 1,44-1,25 (9H, m), 0,98-0,85 (6H, m).

Quy trình điều chế 185: 5-Bromo-4-clo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-on



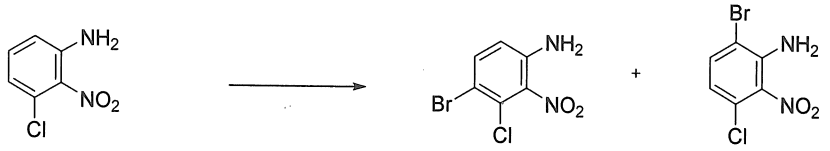
Được điều chế giống như quy trình điều chế 24, ngoại trừ sử dụng 2-etylhexyl 3-[(2-amino-4-bromo-3-clophenyl)sulfanyl]propanoat, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,61-8,43 (1H, m), 7,47-7,41 (1H, m), 7,20 (1H, d).

Quy trình điều chế 186: 5-Bromo-4-clo-3-metyl-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-on



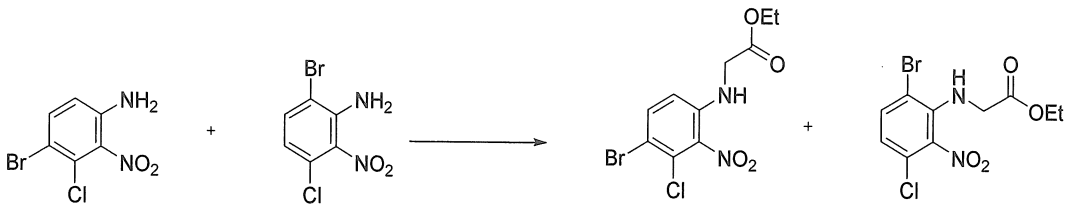
Bổ sung metyl iodua (0,128 mL, 2,05 mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-4-clo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-on (291 mg, 1,02 mmol) và K_2CO_3 (425 mg, 3,07 mmol) trong DMSO (3 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày và sau đó phân bố giữa EtOAc và nước. Tách các pha, chiết pha nước bằng EtOAc và rửa các pha hữu cơ thu gom được bằng dung dịch nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-20%, EtOAc/xăng) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (208 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,47 (1H, d), 7,20 (1H, d), 3,90 (3H, s).

Quy trình điều chế 187: 4-Bromo-3-clo-2-nitroanilin và 6-bromo-3-clo-2-nitroanilin



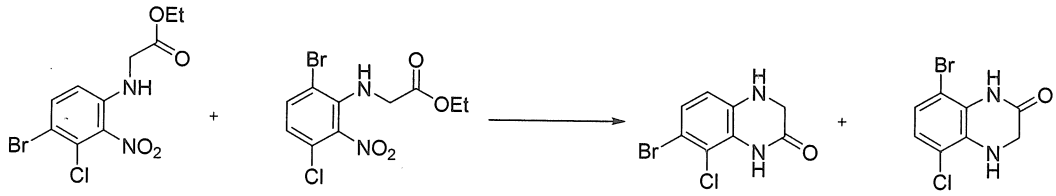
Hồi lưu dung dịch chứa 3-clo-2-nitroanilin (25 g, 145 mmol) và *N*-bromosucxinimit (25,5 g, 143 mmol) trong AcOH (600 mL) trong 45 phút. Sau khi làm nguội đến RT, rót hỗn hợp phản ứng vào đá-nước lạnh (2 L). Thu gom kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng đá-nước lạnh (2 x 200 mL) và làm khô trong lò chân không qua đêm, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (36 g) dưới dạng hỗn hợp chứa các chất đồng phân (4-bromo/6-bromo theo tỷ lệ 9:1). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 7,56 (1H, d), 6,84 (1H, d), 6,40 (2H, s).

Quy trình điều chế 188: Etyl 2-[(4-bromo-3-clo-2-nitrophenyl)amino]axetat và etyl 2-[(6-bromo-3-clo-2-nitrophenyl)amino]axetat



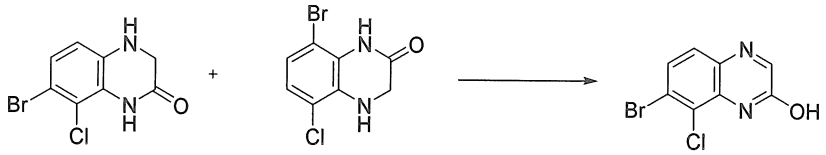
Gia nhiệt hỗn hợp chứa 4-bromo-3-clo-2-nitroanilin và 6-bromo-3-clo-2-nitroanilin theo tỷ lệ 9:1 (30 g, 119 mmol), etyl bromoaxetat (133 mL, 119 mmol) và K_2CO_3 (26,4 g, 191 mmol) ở 140°C trong môi trường khí nitơ trong 30 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến RT, sau đó bổ sung dung dịch nước NaOH 1M (250 mL) trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp thêm 10 phút nữa, sau đó chiết bằng DCM (3 x 30 mL). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 5-30%, EtOAc/isohexan). Tái kết tinh hỗn hợp đã tinh chế từ việc làm sôi IPA (70 mL). Lọc chất rắn, rửa bằng xyclohexan (2 x 50 mL), và làm khô trong lò chân không qua đêm, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4 g) dưới dạng hỗn hợp chứa các chất đồng phân (4-bromo/6-bromo theo tỷ lệ 9:1). MS: $[M+H]^+ = 337$.

Quy trình điều chế 189: 7-Bromo-8-clo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-on và 8-bromo-5-clo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-on



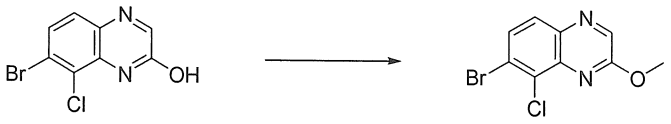
Hồi lưu hỗn hợp chứa etyl 2-[(4-bromo-3-clo-2-nitrophenyl)amino]axetat và etyl 2-[(6-bromo-3-clo-2-nitrophenyl)amino]axetat theo tỷ lệ 9:1 (3,5 g, 10,4 mmol), sắt (3,5 g, 62,7 mmol) và NH_4Cl (0,555 g, 10,4 mmol) trong EtOH (75 mL) trong 30 phút. Bổ sung AcOH (30 mL) và tiếp tục gia nhiệt trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (300 mL) và chiết bằng DCM (3 x 100 mL). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,8 g) dưới dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân (7-bromo/8-bromo theo tỷ lệ 9:1). MS: $[M+H]^+ = 261$.

Quy trình điều chế 190: 7-Bromo-8-cloquinoxalin-2-ol



Tạo huyền phù 7-Bromo-8-clo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-on và 8-bromo-5-clo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-on theo tỷ lệ 9:1 (3,2 g, 12,2 mmol) trong dung dịch nước NaOH 50% khối lượng (1,5 mL, 29,3 mmol) và dung dịch nước H_2O_2 3% khối lượng (32 mL, 28,1 mmol). Hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ. Làm nguội hỗn hợp đến RT, gây kết tủa sản phẩm. Bổ sung AcOH (1,6 mL). Thu gom kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước (2 x 5 mL). Chất rắn được tạo hỗn hợp đồng sôi với axetonitril (2 x 20 mL), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,8 g). MS: $[M+H]^+ = 259$.

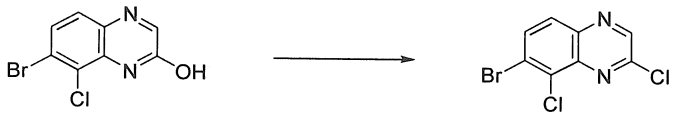
Quy trình điều chế 191: 7-Bromo-8-clo-2-metoxyquinoxalin



Xử lý huyền phù chứa 7-bromo-8-cloquinoxalin-2-ol (2,8 g, 10,8 mmol) và K_2CO_3 (2,24 g, 16,2 mmol) trong DMF (33 mL) bằng iodometan (0,74 mL, 11,9 mmol), và khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước (300 mL) và thu gom kết tủa bằng cách lọc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel

(gradien giải hấp, 0-100%, EtOAc/isohexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,8 g). MS: $[M+H]^+ = 275$.

Quy trình điều chế 192: 7-Bromo-2,8-dicloquinoxalin



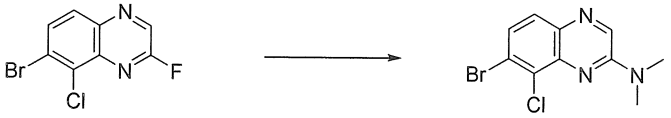
Bổ sung phosphorơ (V) oxyclorua (4,85 mL, 52,0 mmol) vào dung dịch chứa 7-bromo-8-cloquinoxalin-2-ol (3 g, 11,6 mmol) trong toluen (23 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 70°C. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa được làm lạnh bằng đá (200 mL) và khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó chiết hỗn hợp bằng DCM (3 x 80 mL) và làm khô các lớp hữu cơ thu gom được trên $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,5 g). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 9,13 (1H, s), 8,22 (1H, d), 8,07 (1H, d).

Quy trình điều chế 193: 7-Bromo-8-clo-2-floquinoxalin



Bổ sung TBAF (1M trong THF) (10,8 mL, 10,8 mmol) vào dung dịch chứa 7-bromo-2,8-dicloquinoxalin (2,5 g, 8,99 mmol) trong DMSO (19 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 3 giờ sau đó rót vào nước (150 mL). Thu gom kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô bằng không khí. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-15%, EtOAc/isohexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,85 g). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 9,09 (1H, s), 8,19 (1H, d), 8,10 (1H, d). ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6): -71,22.

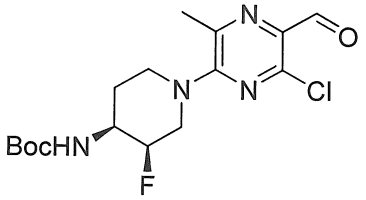
Quy trình điều chế 194: 7-Bromo-8-clo-*N,N*-dimetylquinoxalin-2-amin



Bổ sung dimetylamin (2M trong THF) (34 mL, 68 mmol) vào dung dịch chứa 7-bromo-8-clo-2-floquinoxalin (0,85 g, 3,25 mmol) trong DMSO (8,5 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Cô hỗn hợp trong chân không và pha loãng dung dịch DMSO bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (30

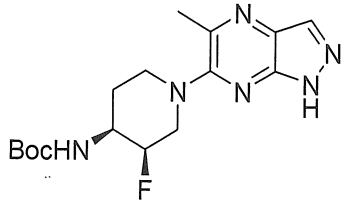
mL) và chiết bằng DCM (2 x 20 mL). Cho các lớp hữu cơ thu gom được đi qua bộ tách pha và cô trong điều kiện áp suất giảm, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,84 g). MS: $[M+H]^+ = 288$.

Quy trình điều chế 195: *tert*-Butyl *N*-[(3*R*,4*S*)-1-(6-clo-5-formyl-3-metylpyrazin-2-yl)-3-flopiperidin-4-yl]carbamat



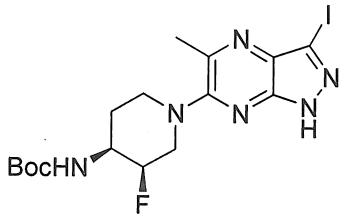
Hòa tan 3,5-diclo-6-metylpyrazin-2-carbaldehyt (0,497 g, 2,6 mmol) trong NMP (5 mL) và làm lạnh đến 0°C. Bổ sung trietylamin (1,1 mL, 7,8 mmol) sau đó bổ sung *tert*-butyl *N*-[(3*R*,4*S*)-3-flopiperidin-4-yl]carbamat (0,68 g, 3,12 mmol). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến RT và khuấy qua đêm. Bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3x). Cho các dung dịch hữu cơ thu gom được đi qua bộ tách pha và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-60%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,494 g), MS: $[M+H]^+ = 317$.

Quy trình điều chế 196: *tert*-Butyl *N*-[(3*R*,4*S*)-3-flo-1-{5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl}piperidin-4-yl]carbamat



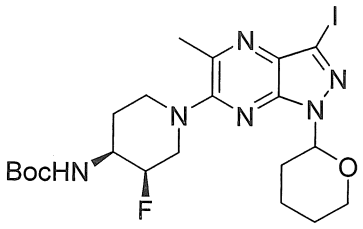
Bổ sung hydrazin hydrat (50-60%, 1,3 mL, 14,6 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(3*R*,4*S*)-1-(6-clo-5-formyl-3-metylpyrazin-2-yl)-3-flopiperidin-4-yl]carbamat (0,49 g, 1,31 mmol) trong NMP (3 mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 100°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng, bổ sung nước chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3x). Rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng dung dịch nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-60%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,212 g), MS: $[M+H]^+ = 351$.

Quy trình điều chế 197: *tert*-Butyl *N*-[(3*R*,4*S*)-3-flo-1-{3-iodo-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl}piperidin-4-yl]carbamat



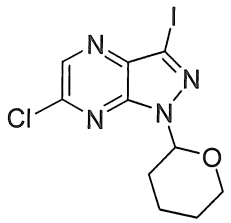
Bổ sung *N*-Iodosucxinimit (0,2 g, 0,9 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(3*R*,4*S*)-3-flo-1-{5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl}piperidin-4-yl]carbamat (0,212 g, 0,6 mmol) trong DMF (3 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung tiếp *N*-iodosucxinimit (0,1 g, 0,45 mmol) và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ bão hòa, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, sau đó bằng dung dịch nước muối. Làm khô pha hữu cơ (MgSO4), lọc và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,25 g), MS: $[M+H]^+ = 477$.

Quy trình điều chế 198: *tert*-Butyl *N*-[(3*R*,4*S*)-3-flo-1-[3-iodo-5-metyl-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]piperidin-4-yl]carbamat



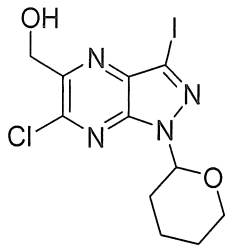
Bổ sung 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (0,14 mL, 1,57 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(3*R*,4*S*)-3-flo-1-{3-iodo-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl}piperidin-4-yl]carbamat (0,25 g, 0,52 mmol) và axit *para*-toluensulfonic (0,01 g, 0,05 mmol) trong DCM (5 mL) ở 0°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến RT và khuấy qua đêm sau đó pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và dung dịch nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng cách cho đi qua bộ tách pha sau đó cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-50%, EtOAc/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,183 g), MS: $[M+H]^+ = 561$.

Quy trình điều chế 199: 6-clo-3-iodo-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin



Bổ sung 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (9,76 mL, 107 mmol) vào dung dịch chứa 6-clo-3-iodo-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin (10 g, 35,7 mmol) và axit *para*-toluensulfonic (0,614 g, 3,57 mmol) trong DCM (100 mL) ở 0°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến RT và khuấy qua đêm sau đó pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa sau đó bằng dung dịch nước muối. Làm khô lớp hữu cơ bằng cách cho đi qua bộ tách pha sau đó cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-20%, etyl axetat/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (7 g). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,79 (1H, s), 5,92 (1H, dd), 3,94 (1H, d), 3,80-3,67 (1H, m), 2,45-2,17 (1H, m), 2,15-1,91 (2H, m), 1,91-1,68 (1H, m), 1,59 (1H, s), 1,54-1,41 (1H, m).

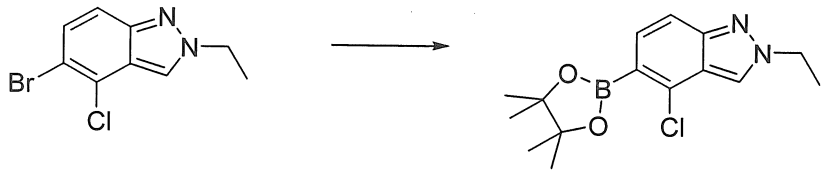
Quy trình điều chế 200: [6-clo-3-iodo-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl]metanol



Cân 6-clo-3-iodo-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyrazin (0,191 g, 0,525 mmol) và tetrakis(9*H*-carbazol-9-yl)benzen-1,3-dicarbonitril (0,004 g, 0,00525 mmol) vào lọ vi sóng. Bổ sung metanol (4 mL) và DMSO (2 mL) mà đã được khử oxy bằng cách thổi khí nitơ qua trong 20 phút, sau đó bổ sung *tert*-butyl peraxetat (50% khối lượng trong cồn khoáng, 0,75 ml, 2,36 mmol) và TFA (0,4 ml, 5,25 mmol). Thổi khí nitơ vào bình phản ứng, được đậy kín bằng nắp uốn và chiếu đèn LED xanh qua đêm. Cô dung dịch phản ứng sau đó pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước Na_2CO_3 bão hòa, sau đó bằng dung dịch nước muối. Làm khô pha hữu cơ bằng cách cho đi qua bộ tách pha và cô trong chân không. Tinh chế sản

phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-30%, etyl axetat/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,082 g), MS: $[M-H]^+ = 394$.

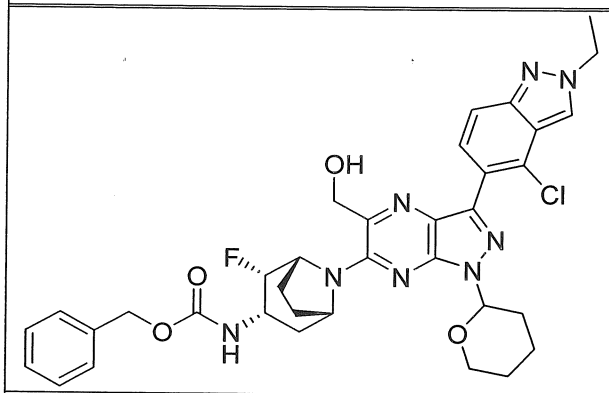
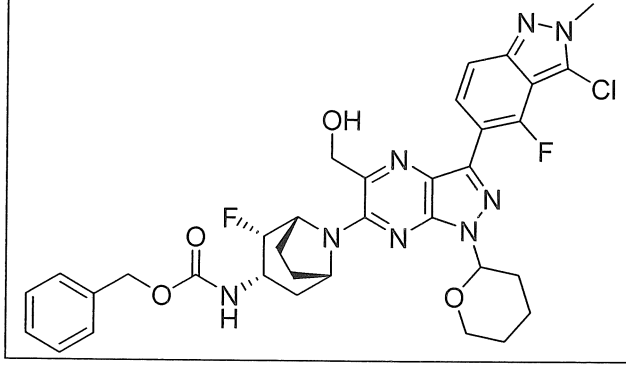
Quy trình điều chế 201: 4-clo-2-etyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol

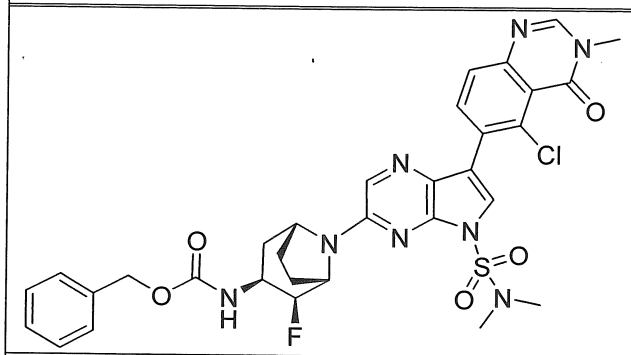
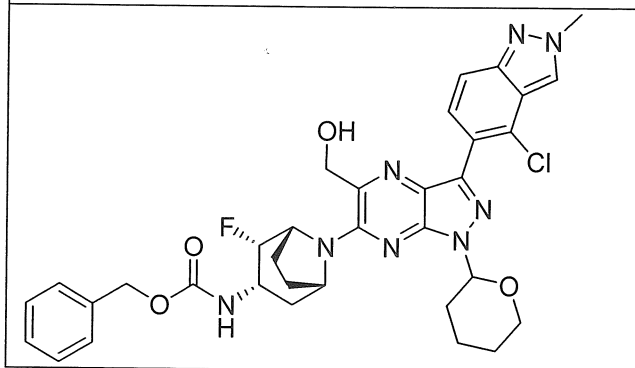


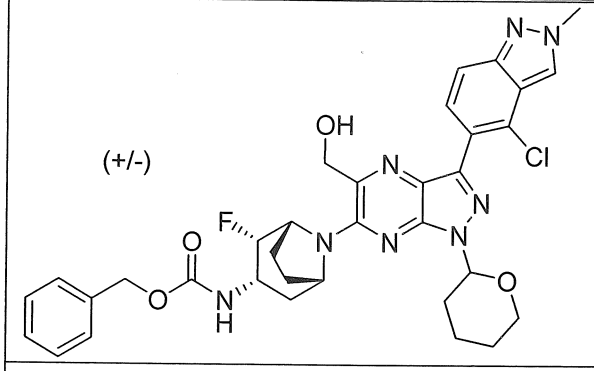
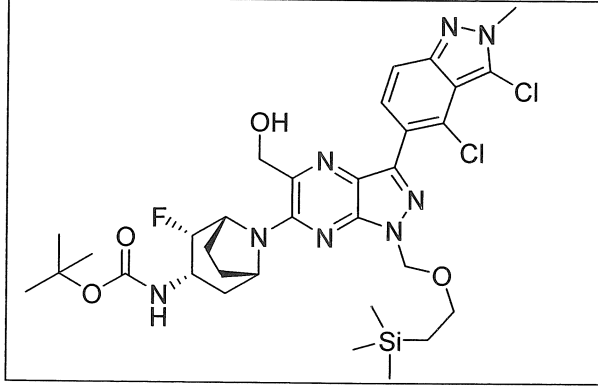
Bổ sung dung dịch phức isopropylmagie clorua lithi clorua (1,3M trong THF) (5,93 mL, 7,71 mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-4-clo-2-etyl-2*H*-indazol (1,00 g, 3,85 mmol) trong THF (10 mL) ở 0°C và khuấy phản ứng trong 4 giờ. Sau khi làm lạnh đến -10°C bằng cách sử dụng bể đá-axeton, bổ sung 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (2,36 mL, 11,6 mmol) và tiếp tục khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ -10°C. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và H_2O và chiết bằng EtOAc (3x). Rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng dung dịch nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi. Tạo huyền phù cặn trong IPA và làm bay hơi, sau đó tái huyền phù trong một lượng tối thiểu IPA (3 mL) và làm lạnh đến 0°C. Bổ sung nhỏ giọt H_2O (25 mL) với khuấy và khuấy huyền phù thu được ở 0°C trong 1 giờ. Thu gom chất rắn bằng cách lọc, ban đầu rửa bằng một thể tích tối thiểu của hỗn hợp H_2O:IPA 8:1 (5 mL), và sau đó bằng xăng (3x). Làm khô chất rắn trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $[M+H]^+ = 307$.

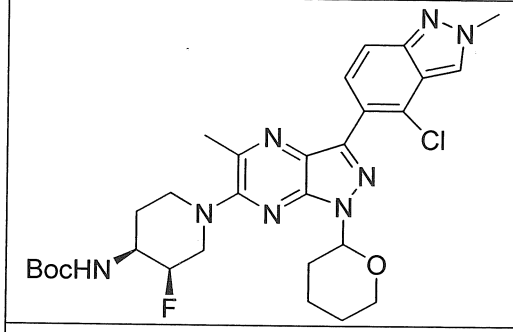
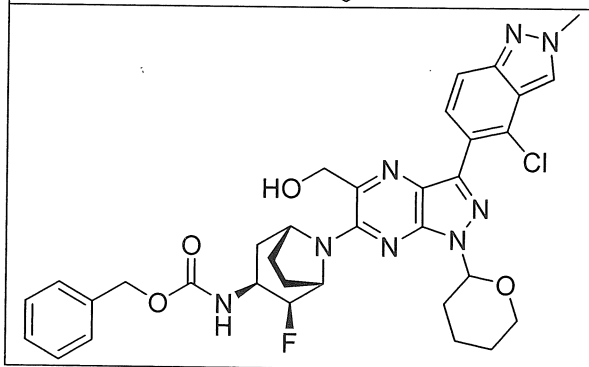
Các hợp chất trong bảng 8 nêu dưới đây được điều chế theo cách tương tự với quy trình chung 2, sử dụng aryl halogenua và boronat hoặc axit boronic tương ứng với các thay đổi đáng kể bất kỳ được chỉ rõ).

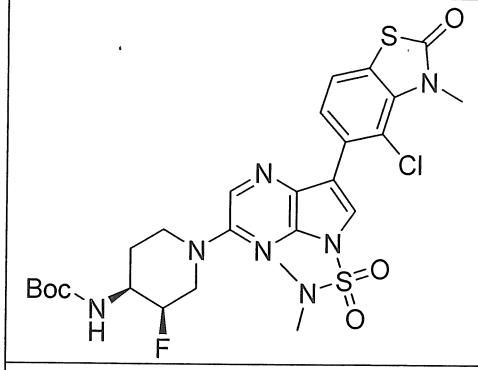
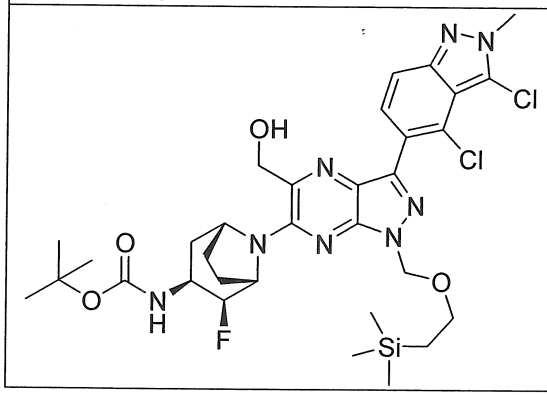
Bảng 8

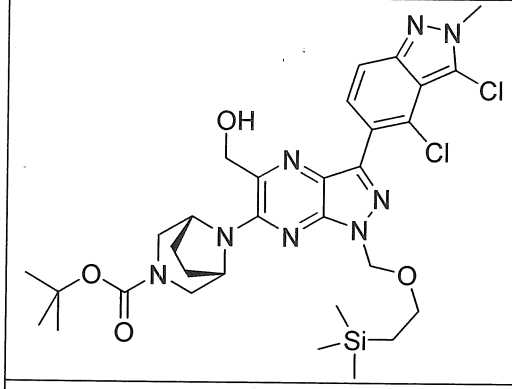
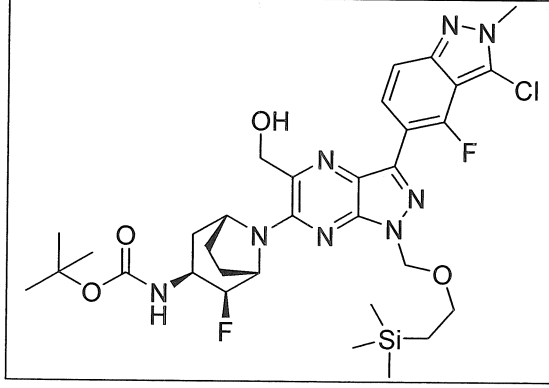
Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	Benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(4-clo-2-etyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(hydroxymetyl)-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	689	Được điều chế giống như quy trình chung 2, ngoại trừ sử dụng benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-[5-(hydroxymetyl)-3-iodo-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat và 4-clo-2-etyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol, gia nhiệt đến 60°C trong 2 giờ
	Benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(3-clo-4-flo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(hydroxymetyl)-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	693	Được điều chế giống như quy trình chung 2, ngoại trừ sử dụng benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-[5-(hydroxymetyl)-3-iodo-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat và 3-clo-4-flo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol, gia nhiệt đến 60°C trong 2 giờ

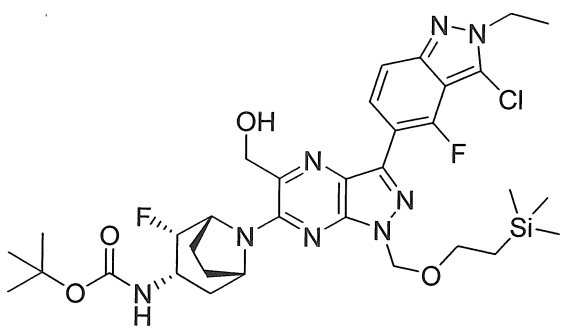
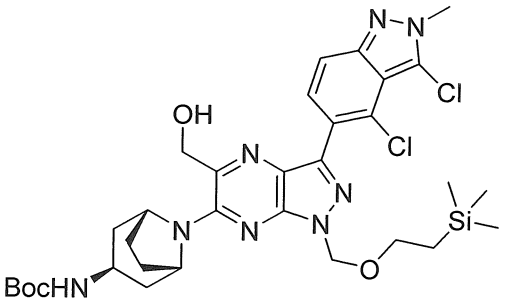
Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	Benzyl *N*-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-8-[7-(5-clo-3-metyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)-5-(dimetylsulfamoyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	695	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng benzyl *N*-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-8-[5-(dimetylsulfamoyl)-7-iodo-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat và 5-clo-3-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroquinazolin-4-on và 1,4-dioxan làm dung môi
	Benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(hydroxymetyl)-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	675	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-[5-(hydroxymetyl)-3-iodo-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat và 1,4-dioxan làm dung môi

Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	*rac*-Benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(hydroxymetyl)-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	675	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng *rac*-benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-[5-(hydroxymetyl)-3-iodo-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat và 1,4-dioxan làm dung môi
	*tert*-Butyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(hydroxymetyl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	721	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng *tert*-butyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-[5-(hydroxymetyl)-3-iodo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat, axit (3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)boronic và 1,4-dioxan làm dung môi ở 50°C trong 2 giờ, tinh chế bằng KP-NH silica (gradien giải hấp, 20-50% EtOAc/Xăng),

Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	*tert*-Butyl *N*-[(3*R*,4*S*)-1-[3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-3-flopiperidin-4-yl]carbamat	599	Được điều chế theo quy trình chung 2, sử dụng *tert*-butyl *N*-[(3*R*,4*S*)-3-flo-1-[3-iodo-5-metyl-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]piperidin-4-yl]carbamat, gia nhiệt ở 70°C trong 2 giờ
	Benzyl *N*-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-8-[3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(hydroxymetyl)-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	675	Được điều chế giống như quy trình chung 2, sử dụng benzyl *N*-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-flo-8-[5-(hydroxymetyl)-3-iodo-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat

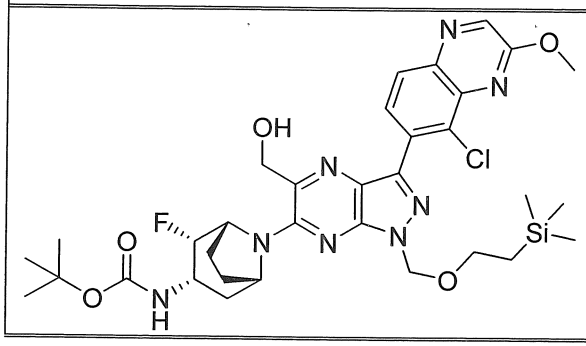
Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	*tert*-Butyl *N*-[(3*R*,4*S*)-1-[7-(4-clo-3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)-5-(dimetylsulfamoyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3-flopiperidin-4-yl]carbamat	640	Được điều chế giống như quy trình chung 2, sử dụng *tert*-butyl *N*-[(3*R*,4*S*)-1-[5-(dimetylsulfamoyl)-7-iodo-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3-flopiperidin-4-yl]carbamat và 4-clo-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-on
	*tert*-Butyl *N*-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-8-[3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(hydroxymetyl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	721	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng *tert*-butyl N-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-flo-8-[5-(hydroxymetyl)-3-iodo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat, axit (3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)boronic và 1,4-dioxan làm dung môi ở 50°C trong 5 giờ, tinh chế bằng Sắc ký cột Biotage KP-NH (giải hấp 15% EtOAc/xăng đến 50% EtOAc/xăng).

Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	*tert*-Butyl 8-[3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(hydroxymetyl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-carboxylat	689/691	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng *tert*-butyl 8-[5-(hydroxymetyl)-3-iodo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-3-carboxylat, 3,4-diclo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol, K_3PO_4 và 1,4-dioxan làm dung môi ở 40°C trong 4 giờ.
	*tert-butyl* N-[(1S,2S,3S,5R)-8-[3-(3-clo-4-flo-2-metyl-2H-indazol-5-yl)-5-(hydroxymetyl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	705	Được điều chế giống như quy trình chung 2 sử dụng *tert*-butyl N-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-flo-8-[5-(hydroxymetyl)-3-iodo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat, 3-clo-4-flo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2H-indazol và 1,4-dioxan làm dung môi ở 50°C trong 7 giờ, tinh chế bằng Sắc ký cột Biotage KP-NH giải hấp 15% EtOAc/xăng đến 50% EtOAc/xăng.

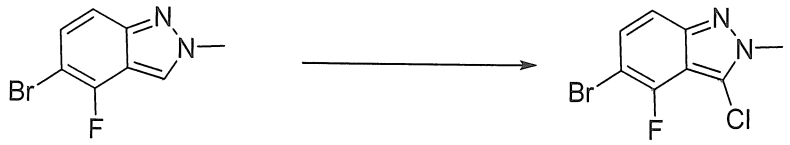
Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	*tert*-Butyl N-[(1R,2S,3S,5S)-8-[3-(3-clo-2-etyl-4-flo-2H-indazol-5-yl)-5-(hydroxymetyl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	719	Được điều chế giống như quy trình chung 2 từ 3-clo-2-etyl-4-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2H-indazol và *tert*-butyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-[5-(hydroxymetyl)-3-iodo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat sử dụng K_3PO_4 và bis(di-*tert*-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II), gia nhiệt ở 50°C trong 3 giờ.
	*tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[3-(3,4-diclo-2-metyl-2H-indazol-5-yl)-5-(hydroxymetyl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	703	Được điều chế giống như quy trình chung 2 từ (3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)boronic acid và *tert*-butyl N-[(1R,3S,5S)-8-[5-(hydroxymetyl)-3-iodo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat sử dụng K_3PO_4 và bis(di-*tert*-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II), gia nhiệt ở 50°C trong 3 giờ.

Các hợp chất trong bảng 9 nêu dưới đây được điều chế theo cách tương tự với quy trình chung 3, sử dụng aryl halogenua tương ứng, với các thay đổi đáng kể bất kỳ được chỉ rõ.

Bảng 9

Hợp chất	Tên hợp chất	NMR hoặc MS: $[M+H]^+$ m/z	Quy trình
	*tert*-Butyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(5-clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-5-(hydroxymetyl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat	715	Được điều chế giống như quy trình chung 3, sử dụng 7-bromo-8-clo-2-metoxyquinoxalin và *tert*-butyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-[5-(hydroxymetyl)-3-iodo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat

Quy trình điều chế 202: 5-Bromo-3-clo-4-flo-2-metyl-2*H*-indazol

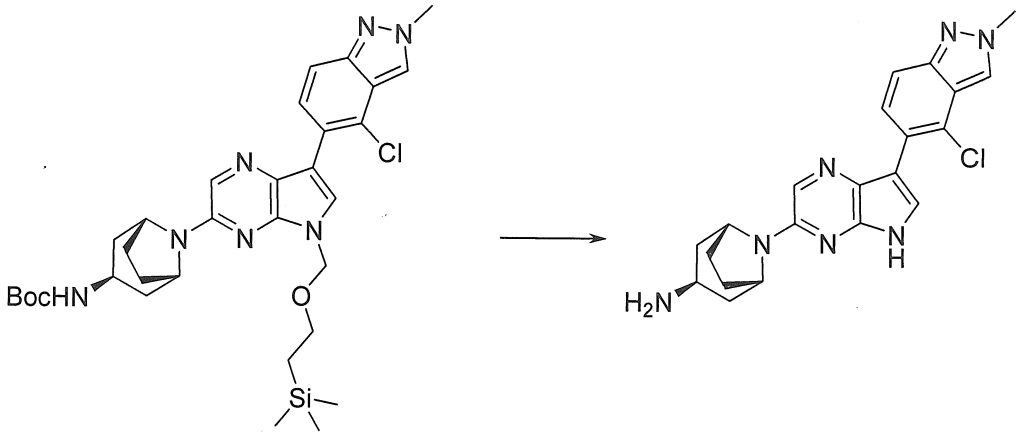


Hòa tan 5-Bromo-4-flo-2-metyl-2*H*-indazol (2,6 g, 11,4 mmol) trong DMF (22,7 mL, 11,4 mmol) và bổ sung *N*-closucxinimit (1,67 g, 12,5 mmol) và monohydrat của axit p-toluensulfonic (10 mg). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 60 giờ. Bổ sung nước (100 mL) vào dung dịch phản ứng và lọc kết tủa thu được. Nạp khô chất rắn thô lên silicagel và tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (gradien giải hấp, 0-20% Hexan/EtOAc), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,972 g). MS: $[M+H]^+ = 263$.

Các quy trình chung để điều chế hợp chất có công thức (I)

Các quy trình dưới đây là để minh họa cho các phương pháp chung được sử dụng để điều chế các hợp chất trong các ví dụ 1-44 và ví dụ 45-150 nêu trong bảng 10 và các bảng 11-17 dưới đây.

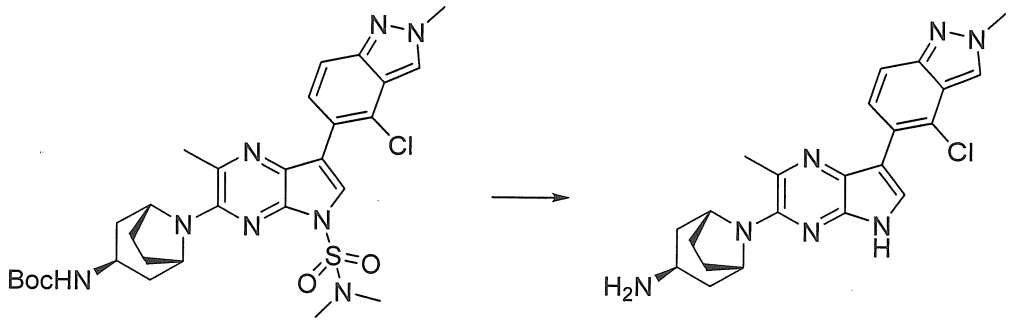
Phương pháp 1: *endo*-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin



Bổ sung axit trifloaxetic (2,5 mL) vào *tert*-butyl *N*-[*endo*-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat(261 mg, 0,45 mmol) đã hòa tan trong DCM (2,5 mL) và khuấy hỗn hợp trong 1,0 giờ. Bổ sung axit trifloaxetic (1,0 mL) và khuấy phản ứng trong 30 phút. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và bổ sung etylendiamin (2,0 mL) vào cặn đã hòa tan trong metanol (2,0 mL).

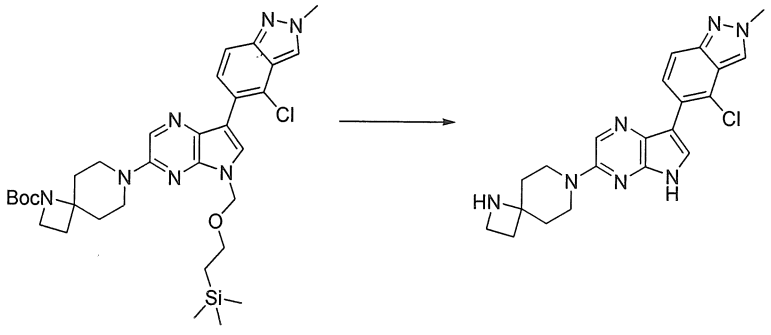
Khuấy phản ứng trong 18 giờ, và lọc chất rắn tạo thành, rửa bằng metanol hai lần và làm khô trong lò chân không, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,09 g).

Phương pháp 2: *endo*-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-2-metyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin



Hòa tan từ từ *tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(dimetylsulfamoyl)-2-metyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat trong TFA (2 mL) chứa nước (0,1 mL). Bổ sung từ từ axit triflometansulfonic (2 mL) vào hỗn hợp phản ứng sau đó gia nhiệt đến 90°C trong 2 giờ trong lò vi sóng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (50 mL), rửa bằng dung dịch nước natri cacbonat bão hòa để loại bỏ các axit. Làm khô lớp hữu cơ bằng cách cho đi qua hộp tách pha sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên cột KP-NH (gradien giải hấp, 0-10%, EtOAc/metanol), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02 g).

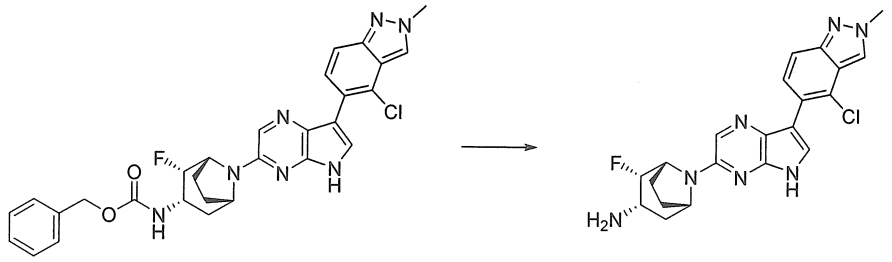
Phương pháp 3: 7-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-1,7-diazaspiro[3.5]nonan



Bổ sung TMSOTf (0,091 mL, 0,51 mmol) vào hỗn hợp chứa *tert*-butyl 7-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-1,7-diazaspiro[3.5]nonan-1-carboxylat (130 mg, 0,26 mmol), 2,6-lutidin (0,089 mL, 0,77 mmol), và DCM (2,6 mL) ở nhiệt độ 0°C trong 1,5 giờ. Bổ sung thêm 2,6-

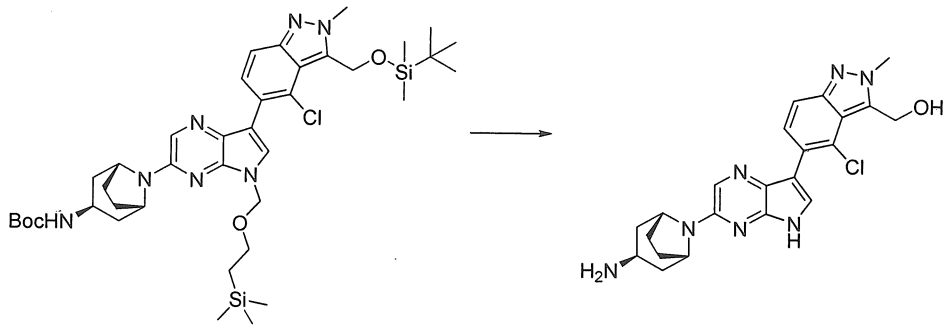
lutidin (0,089 mL, 0,77 mmol) và TMSOTf (0,091 mL, 0,51 mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1,5 giờ. Bổ sung thêm 2,6-lutidin (0,089 mL, 0,77 mmol) và TMSOTf (0,091 mL, 0,51 mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1,5 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và lọc. Tinh chế chất rắn bằng cột KP-NH (EtOAc-MeOH = 1:0 đến 4:1) và nghiền với DCM để thu được hợp chất nêu ở đề mục (64 mg).

Phương pháp 4: *rac*-(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin



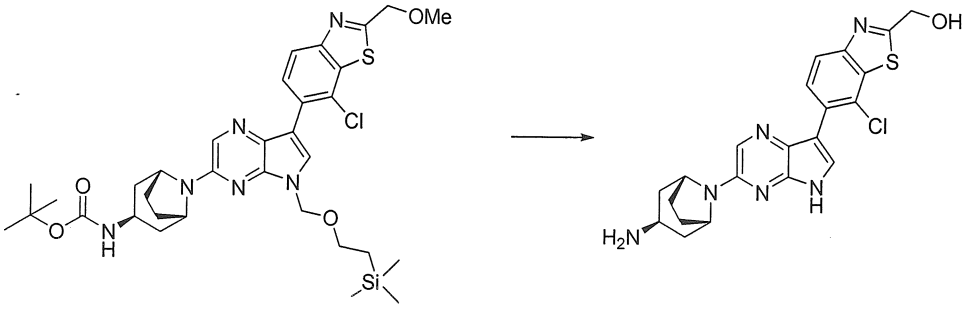
Bổ sung trietylamin (37 uL, 0,26 mmol) và Et_3SiH (0,211 mL, 1,32 mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa $Pd(OAc)_2$ (7 mg, 0,03 mmol) trong DCM khan (0,66 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện khí N_2. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, bổ sung *rac*-benzyl *N*-[(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (37 mg, 0,07 mmol) trong DCM (0,4 mL) ở nhiệt độ trong phòng dưới điều kiện N_2. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp và cô dịch lọc trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên cột KP-NH (gradien giải hấp, 0-5%, Metanol/EtOAc), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (15 mg).

Phương pháp 5: 5-{3-[*endo*-3-Amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-3-yl)metanol, muối của axit metan sulfonic



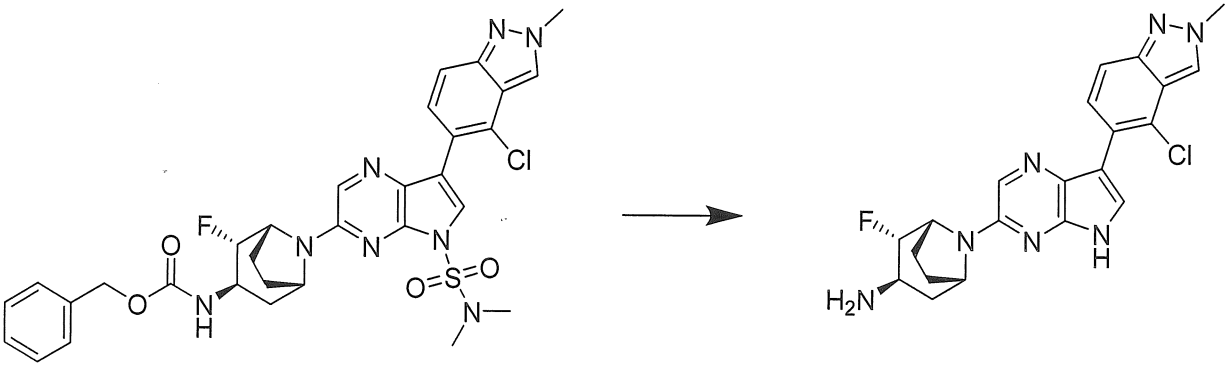
Hòa tan *tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-[7-(3-{[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat trong TFA/DCM (1:1, 3,89 mL) và khuấy trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và hòa tan cặn trong metanol (1,0 mL). Bổ sung Etylen diamin (1,0 mL) ở 0°C (bể đá). Sau khi khuấy trong 1 giờ, bổ sung từng giọt nước và lọc chất rắn tạo thành rửa bằng nước và một lượng nhỏ metanol. Làm khô chất rắn trong lò chân không trong 18 giờ. Hòa tan chất rắn (83 mg) trong THF (0,75 mL) và bổ sung tetrabutylamoni florua trong THF (1M, 0,20 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy thêm 1 giờ nữa, bổ sung tetrabutylamoni florua trong THF (1M, 0,3 mL). Sau khi khuấy trong 30 phút, rót dung dịch phản ứng lên nước đá và chiết bằng EtOAc (3x). Rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng dung dịch nước muối bão hòa (2x) và cô trong chân không. Tạo huyền phù đặc cặn trong THF và lọc. Làm khô chất rắn trong lò chân không, để thu được 5-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-3-yl)metanol (16 mg). Tạo huyền phù đặc chất rắn trong metanol (0,37 mL) và bổ sung axit metansulfonic trong metanol (1M, 37 µL), khuấy trong 5 phút và cô trong chân không, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (20 mg).

Phương pháp 6: (6-{3-[*endo*-3-Amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-7-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)metanol, muối hydroclorua



Hòa tan *tert*-Butyl *N*-[*endo*-8-{7-[7-clo-2-(metoxymetyl)-1,3-benzothiazol-6-yl]-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl}-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (40 mg, 0,06 mmol) trong DCM (2 mL), bổ sung TFA (1 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí nitơ trong 16 giờ. Làm bay hơi dung môi và phản ứng được tạo hỗn hợp đồng sôi với toluen (3x) để loại bỏ toàn bộ TFA. Tái hòa tan cặn trong MeOH (2 mL) và bổ sung nhỏ giọt etylendiamin (1 mL) ở 0°C và khuấy phản ứng trong 3 giờ. Làm bay hơi dung dịch phản ứng và cặn được phân bố giữa EtOAc và H_2O. Chiết lớp nước tách ra bằng EtOAc (2x), và rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng dung dịch nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi. Tái hòa tan cặn trong DCM (2 mL) và bổ sung nhỏ giọt và từng phần dung dịch BBr_3 (1M trong DCM, 0,26 mL, 0,26 mmol) ở 0°C trong 2 giờ, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng H_2O và sau đó làm bay hơi. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel C18 pha đảo (gradien giải hấp, 5-95%, MeCN/H_2O + axit formic 0,1%). Xử lý các phân đoạn sản phẩm bằng lượng dư dung dịch nước HCl 2M và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4 mg).

Phương pháp 7: (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin

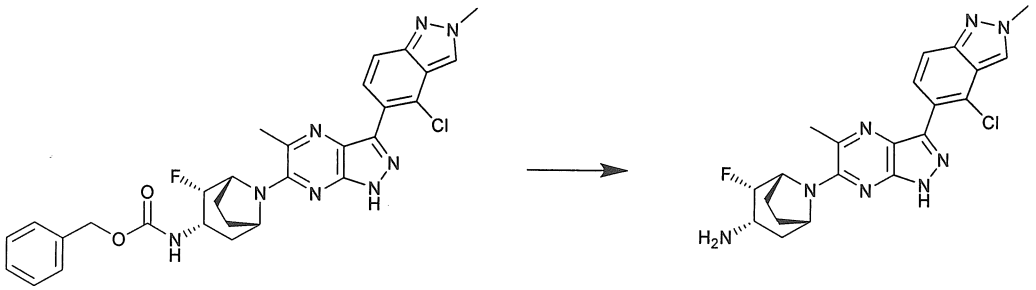


Gia nhiệt benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(dimetylsulfamoyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (141 mg, 0,21 mmol) trong TFA/axit triflometansulfonic (1:1, 1,06 mL) đến 90-100°C trong 1 giờ. Làm nguội phản ứng đến RT và rót vào đá, sau đó bazơ hóa đến pH 10 bằng chất rắn K_2CO_3. Chiết huyền phù bằng EtOAc (2x), lọc và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột pha đảo trên silicagel C18

(gradien giải hấp, 5-95%, (0,1%,TFA/MeCN)/(0,1%, TFA/nước), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (19 mg).

Phương pháp 8

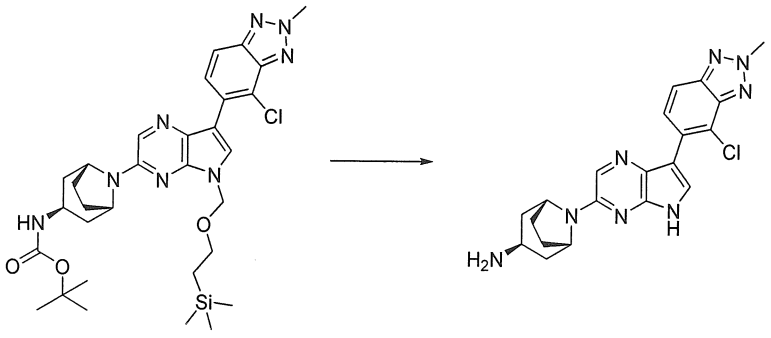
(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin



Khuấy hỗn hợp chứa benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (0,097 g, 0,18 mmol) trong axit metansulfonic (0,776 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung từ từ hỗn hợp vào hỗn hợp đã khuấy nhanh chứa dung dịch nước Na_2CO_3 bão hòa, nước và $CHCl_3$/IPA (3:1) và các pha được tách, và chiết pha nước bằng $CHCl_3$/IPA (3:1) (2x). Rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô. Nghiền nguyên liệu thô với hỗn hợp chứa *tert*-butyl metyl ete và xăng có tỷ lệ 1:1, sau đó hòa tan trong EtOH trước khi bổ sung một lượng dư HCl (2M trong Et_2O) và cô hỗn hợp để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối HCl (0,0681 g).

Phương pháp 9

endo-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin

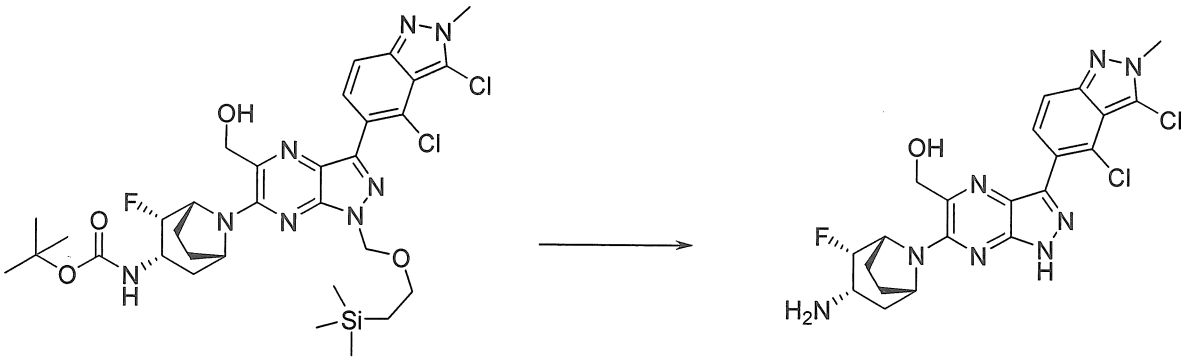


Bổ sung TFA (0,500 mL, 6 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[*endo*-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-

5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamate (38,0 mg, 0,0594 mmol) trong $CHCl_3$ (1,00 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và bổ sung etylendiamin (0,200 mL, 3 mmol) vào cặn đã hòa tan trong MeOH (1,00 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, và lọc chất rắn tạo thành, rửa bằng MeOH hai lần và làm khô trong lò chân không, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (22 mg).

Phương pháp 10

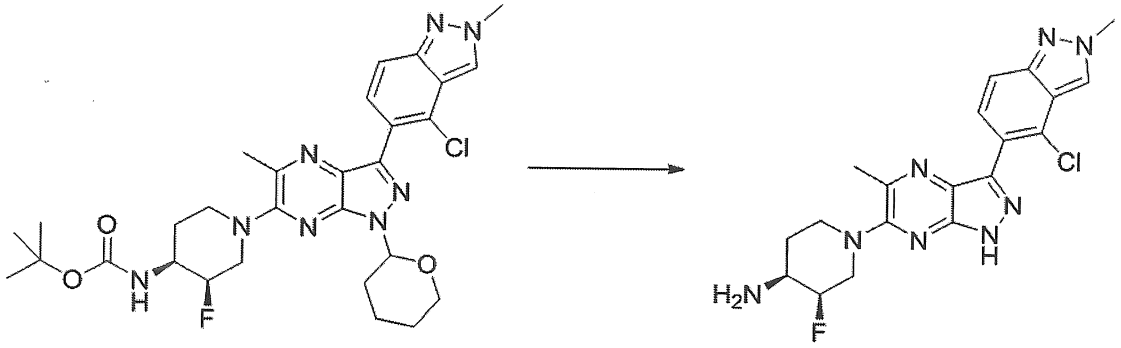
{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-Amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol (Ví dụ 80)



Hòa tan *tert*-Butyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(hydroxymetyl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (0,184 g, 0,26 mmol) trong DCM (1,28 mL) và bổ sung nhỏ giọt TFA (1,28 mL). Khuấy phản ứng trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung từ từ dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa cho đến khi dung dịch nước đạt tới pH bazơ. Pha loãng pha nước bằng DCM và EtOAc. Cả lớp nước và lớp hữu cơ được tách ra khỏi gôm tạo thành. Hòa tan gôm trong IPA và bổ sung dung dịch nước amoniac (2,0 mL). Khuấy dung dịch trong 10 phút và sau đó cô cho đến khi kết tủa tạo thành. Lọc kết tủa, rửa bằng nước, và làm khô trong lò chân không ở 40°C, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,095 g).

Phương pháp 11

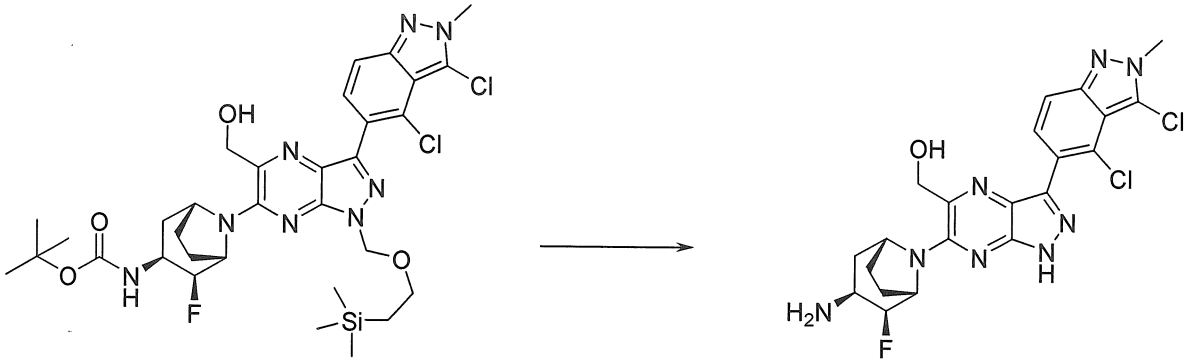
(3*R*,4*S*)-1-[3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-3-flopiperidin-4-amin



Khuấy dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(3*R*,4*S*)-1-[3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-3-flopiperidin-4-yl]carbamat (0,066 g, 0,11 mmol) trong MeOH (3 mL) và HCl (4M trong 1,4-dioxan, 3 mL) trong 2 giờ. Làm bay hơi dung môi và nghiền cặn với Et_2O, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,037 g).

Phương pháp 12

{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-Amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol

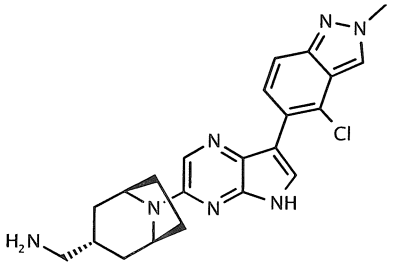


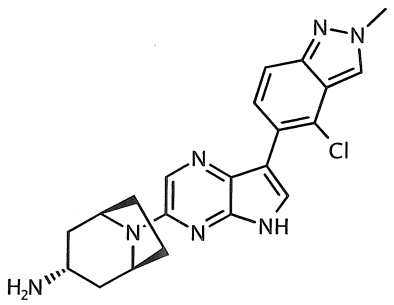
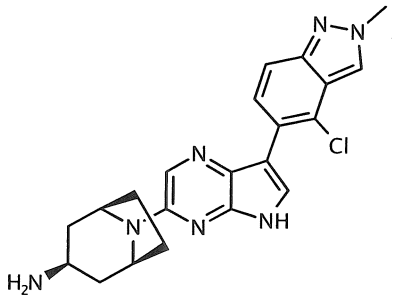
Bổ sung axit metansulfonic (0,72 mL, 11,1 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-8-[3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(hydroxymetyl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (0,4 g, 0,554 mmol) trong DCM (6 mL) và nước (0,24 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy nhanh hỗn hợp trong 30 phút. Bổ sung từ từ hỗn hợp phản ứng vào hỗn hợp đã khuấy nhanh chứa dung dịch nước Na_2CO_3 bão hòa và $CHCl_3$/IPA (3:1). Tách các pha, và chiết tiếp pha nước trong $CHCl_3$/IPA (3:1) (2x). Khuấy dung dịch $CHCl_3$/IPA với 5 mL dung dịch nước amoniac trong 1,5 giờ sau đó bổ sung dung dịch nước muối 30%. Tách các pha, và

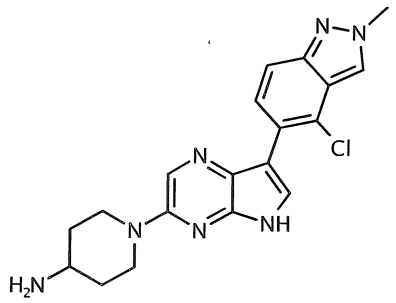
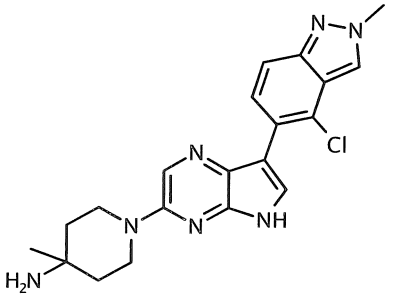
làm khô dịch chiết hữu cơ (Na_2SO_4), lọc và cô. Bổ sung *tert*-Butyl metyl ete (10 mL) và quay trên thiết bị bay hơi (không chân không) trong 30 phút ở 53°C trước khi loại bỏ dung môi đã làm lạnh bằng pipet; lặp lại quy trình (1x). Tạo huyền phù chất rắn trong *n*-PrOH (15 thể tích) và gia nhiệt ở 100°C trong 1 giờ sau đó làm nguội và thu gom sản phẩm rắn bằng cách lọc, rửa bằng *n*-PrOH (10 thể tích). Làm khô chất rắn ở 50°C trong chân không, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (198 mg).

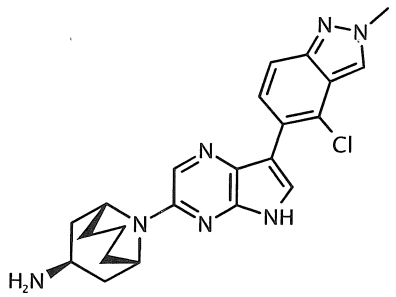
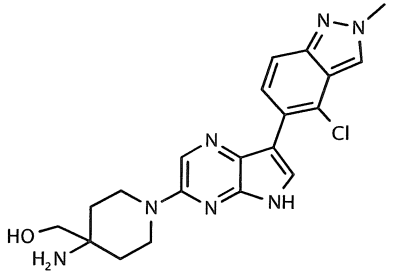
Bảng 10: Các ví dụ 1-44

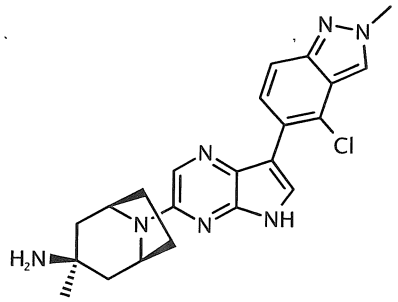
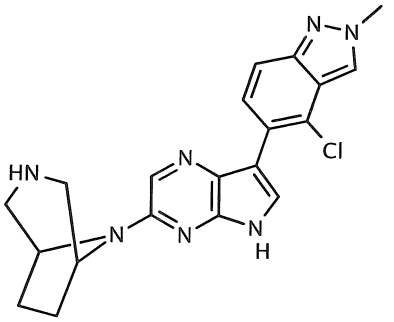
Theo các phương pháp tương tự và/hoặc giống với các phương pháp được mô tả trong các quy trình chung để điều chế các hợp chất có công thức (I) (ví dụ, các phương pháp 1-12), các hợp chất nêu trong bảng 10 được điều chế từ các dẫn xuất được bảo vệ *N*-Boc, *N*-CBz, *N*-SO_2NMe_2, SEM hoặc 2-oxanyl tương ứng, với các thay đổi đáng kể bất kỳ được chỉ rõ. Hợp chất nêu ở đề mục được phân tách trực tiếp dưới dạng bazơ tự do hoặc dưới dạng muối thích hợp mà không cần tinh chế thêm, hoặc được tinh chế ví dụ bằng cách sử dụng HPLC điều chế hướng vào khối lượng, sắc ký, kết tinh hoặc nghiền và chuyển hóa thành muối thích hợp.

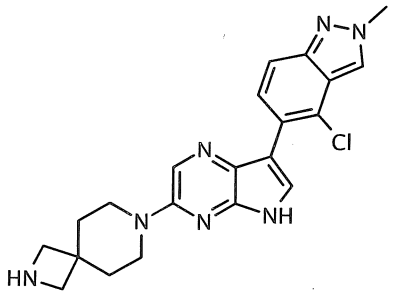
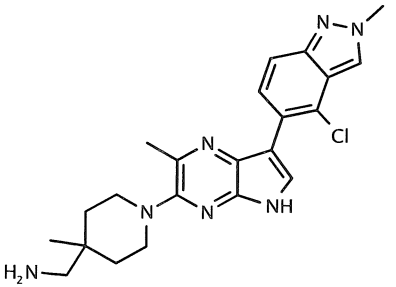
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
1		1-[*exo*-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]metanamin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,65 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,95 (1H, d), 7,70 (1H, s), 7,61 (1H, d), 4,62 (2H, s), 4,21 (3H, s), 2,29 (2H, d), 2,07-1,91 (3H, m), 1,81 (2H, d), 1,57 (2H, d), 1,40 (2H, t).	422	1, tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp TFA)

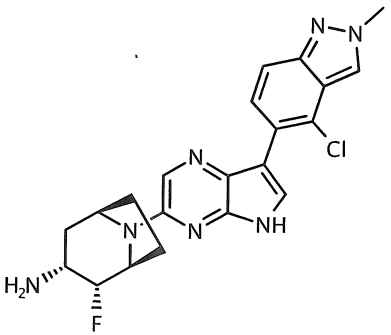
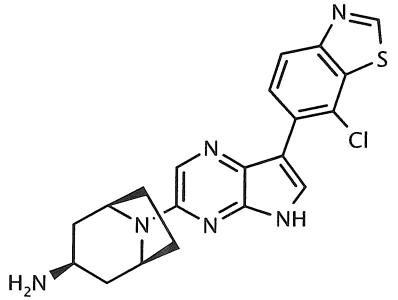
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
2		*exo*-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,70 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,94 (1H, d), 7,71 (1H, s), 7,64-7,59 (1H, m), 4,59 (2H, s), 4,21 (3H, s), 3,23-3,15 (1H, m), 2,10-1,92 (2H, m), 1,90-1,75 (2H, m), 1,75-1,61 (2H, m), 1,49 (2H, t).	408	1
3		*endo*-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,64 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,94 (1H, d), 7,68 (1H, s), 7,61 (1H, d), 4,53 (2H, s), 4,21 (3H, s), 3,23-3,14 (1H, m), 2,41-2,36 (2H, m), 2,15-2,06 (2H, m), 1,96 (2H, s), 1,78-1,53 (2H, m), 1,44 (2H, d).	408	1

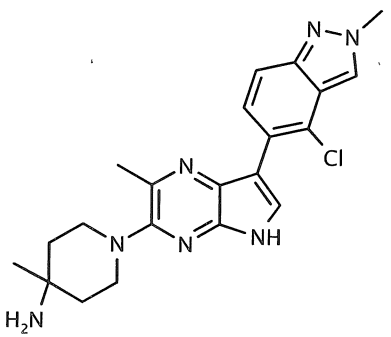
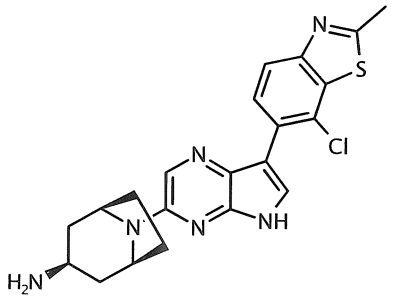
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
4		1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]piperidin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,63 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,94 (1H, d), 7,73 (1H, s), 7,61 (1H, dd), 4,27-4,14 (5H, m), 3,05-2,95 (2H, m), 2,87-2,78 (1H, m), 1,80 (2H, d), 1,36-1,21 (2H, m).	382	1
5		1-[7-(4-clo-2-metyl-2H-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-4-metylpiperidin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,63 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,94 (1H, d), 7,72 (1H, s), 7,61 (1H, dd), 4,20 (3H, s), 3,78-3,68 (2H, m), 3,62-3,51 (2H, m), 1,57-1,41 (5H, m), 1,09 (3H, s).	396	1

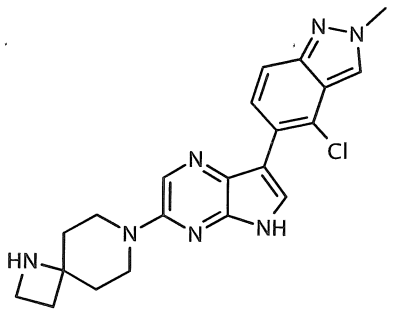
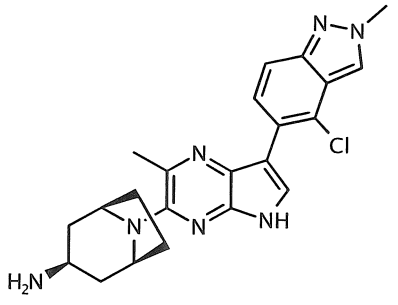
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
6		*endo*-9-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-3-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,64-11,45 (1H, m), 8,44 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,97-7,91 (1H, m), 7,71-7,66 (1H, m), 7,60 (1H, dd), 4,80 (2H, d), 4,21 (3H, s), 2,48-2,37 (1H, m), 2,32-2,18 (2H, m), 2,18-2,03 (1H, m), 1,70-1,56 (2H, m), 1,56-1,38 (3H, m), 1,31-1,16 (2H, m).	422	1
7		{4-amino-1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]piperidin-4-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,32 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,66 (1H, s), 7,60 (1H, d), 4,27 (3H, s), 4,04-3,95 (2H, m), 3,75 (2H, s), 3,63-3,53 (2H, m), 2,08-1,96 (2H, m), 1,92-1,81 (2H, m).	412	1, tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp TFA)

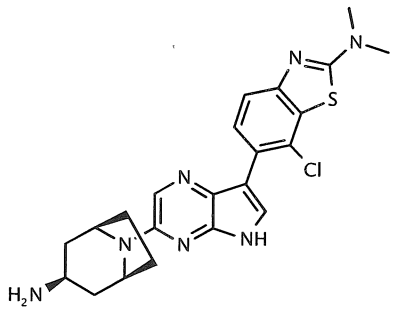
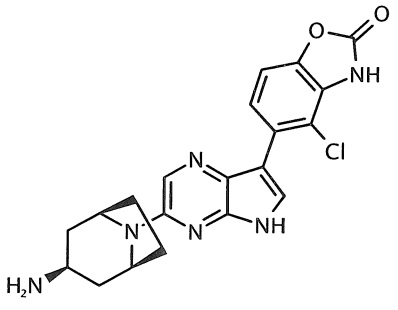
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
8		*endo*-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin, muối của axit metansulfonic	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,70 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,94 (1H, d), 7,84-7,53 (5H, m), 4,72-4,60 (2H, m), 4,21 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,21-2,11 (2H, m), 2,09-2,02 (2H, m), 2,02-1,94 (2H, m), 1,94-1,83 (2H, m), 1,08 (3H, s).	422	1
9		4-clo-5-(3-{3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl)-2-metyl-2*H*-indazol	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,31 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,77 (1H, d), 7,62-7,57 (2H, m), 4,59 (2H, s), 4,26 (3H, s), 3,16 (2H, d), 2,70 (2H, d), 2,18-1,98 (4H, m).	394	1, tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp cơ bản)

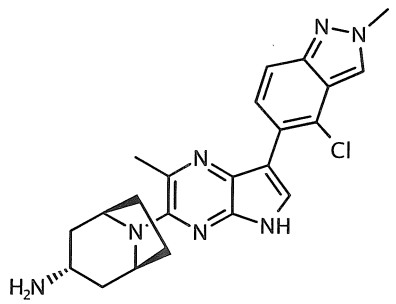
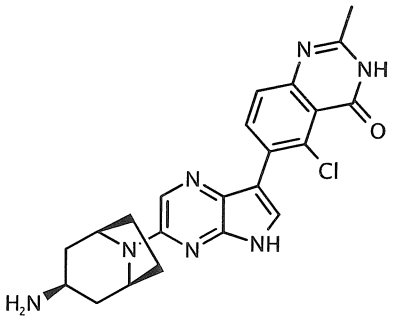
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
10		7-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 12,02-11,22 (1H, brs), 8,44 (1H, s), 8,26 (1H, s), 7,93 (1H, d), 7,74 (1H, s), 7,61 (1H, dd), 4,21 (3H, s), 3,57-3,46 (4H, m), 3,27 (4H, s), 1,86-1,75 (4H, m).	408	1
11		1-{1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-2-metyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-4-metylpiperidin-4-yl}metanamin, muối dihydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 12,06 (1H, d), 8,47 (1H, s), 8,08 (3H, s), 7,92 (1H, t), 7,82 (1H, dd), 7,64 (1H, d), 4,22 (3H, s), 3,68-3,54 (2H, m), 3,54-3,39 (2H, m), 2,85-2,76 (2H, m), 2,56 (3H, s), 1,78-1,67 (2H, m), 1,59 (2H, d), 1,11 (3H, s).	424	1, tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp TFA)

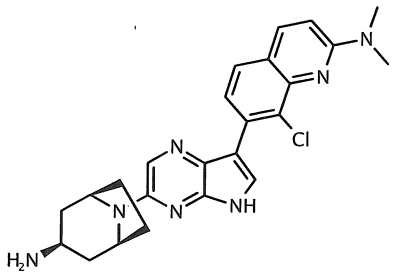
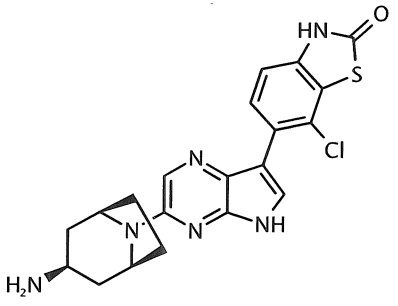
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
12		*rac*-(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-8-[7-(4-clo-2-metyl-2H-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,62 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,92 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,61 (1H, dd), 4,98 (1H, s), 4,66-4,47 (2H, m), 4,21 (3H, s), 3,11-3,00 (1H, m), 1,94 (2H, d), 1,86-1,57 (4H, m).	426	4
13		*endo*-8-[7-(7-clo-1,3-benzothiazol-6-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin, muối của axit metansulfonic	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,88 (1H, d), 9,45 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,22 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,87 (1H, d), 7,68 (3H, s), 4,64 (2H, s), 3,22-3,14 (1H, m), 2,48-2,38 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,19-2,10 (2H, m), 1,99-1,89 (2H, m), 1,62 (2H, d).	411	1

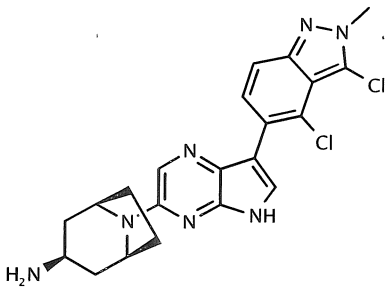
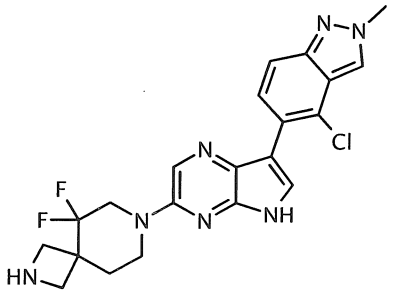
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
14		1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-2-metyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-4-metylpiperidin-4-amin	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,32 (1H, s), 7,82-7,72 (2H, m), 7,65-7,57 (1H, m), 4,27 (3H, s), 3,47-3,37 (2H, m), 3,26-3,13 (2H, m), 2,61 (3H, s), 1,95-1,85 (4H, m), 1,38 (3H, s).	410	2
15		*endo*-8-[7-(7-clo-2-metyl-1,3-benzothiazol-6-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin, muối của axit metansulfonic	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,84 (1H, d), 8,23-8,16 (2H, m), 7,95 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,69 (3H, s), 4,64 (2H, s), 3,22-3,14 (1H, m), 2,85 (3H, s), 2,46-2,40 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,24-2,10 (2H, m), 2,04-1,88 (2H, m), 1,67-1,57 (2H, m).	425	1

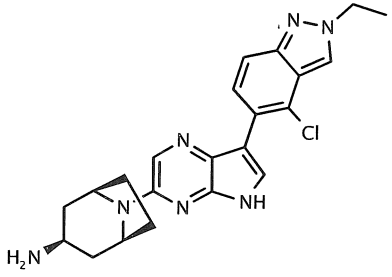
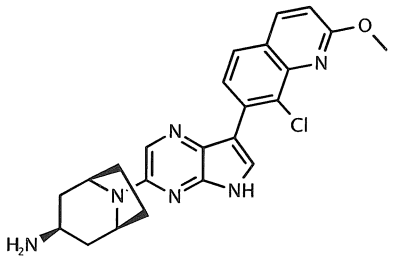
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
16		7-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-1,7-diazaspiro[3.5]nonan	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,66 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,94 (1H, d), 7,74 (1H, s), 7,61 (1H, dd), 4,20 (3H, s), 3,74-3,63 (2H, m), 3,50-3,39 (2H, m), 3,36 (2H, t), 2,05 (2H, t), 1,86-1,74 (2H, m), 1,74-1,62 (2H, m).	408	3
17		*endo*-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-2-metyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,71 (1H, s), 8,44 (1H, s), 7,91 (1H, d), 7,76 (1H, s), 7,62 (1H, dd), 4,21 (3H, s), 4,17 (2H, s), 3,36-3,32 (1H, m), 2,56 (3H, s), 2,27-2,15 (4H, m), 1,94-1,88 (2H, m), 1,58 (2H, d).	422	2

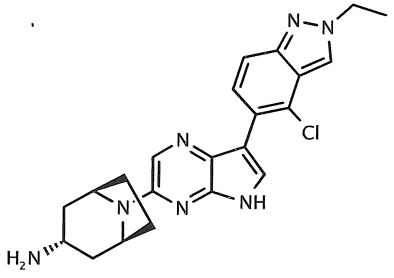
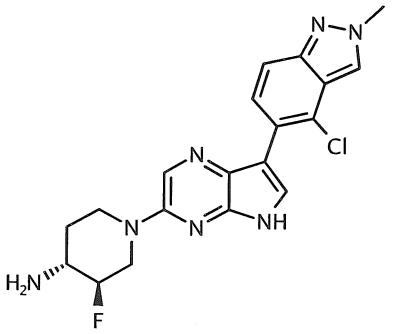
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
18		6-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-7-clo-*N*,*N*-dimetyl-1,3-benzothiazol-2-amin, muối hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,74 (1H, d), 8,17 (1H, s), 8,06-7,85 (4H, m), 7,70 (1H, d), 7,48 (1H, d), 4,64-4,62 (2H, m), 3,20 (6H, s), 3,17-3,11 (1H, m), 2,43-2,39 (2H, m), 2,18-2,08 (2H, m), 2,01-1,93 (2H, m), 1,71-1,61 (2H, m).	454	1, tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp TFA)
19		5-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on, muối hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 12,20 (1H, s), 11,75 (1H, d), 8,17 (1H, s), 7,84 (3H, d), 7,75-7,68 (2H, m), 7,35 (1H, d), 4,66-4,58 (2H, m), 3,22-3,13 (1H, m), 2,43-2,39 (2H, m), 2,16-2,10 (2H, m), 1,99-1,94 (2H, m), 1,67-1,61 (2H, m).	411	1, tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp TFA)

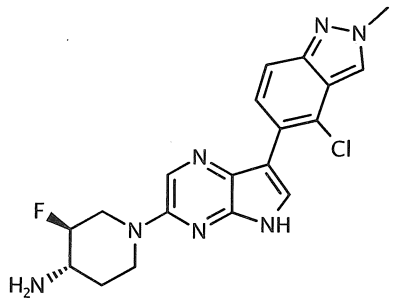
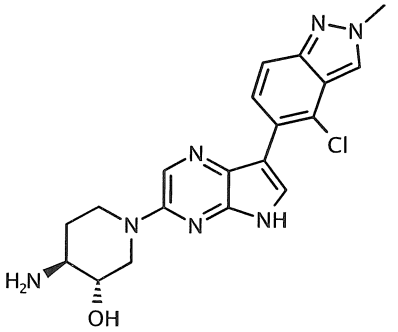
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
20		*exo*-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-2-metyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,72 (1H, s), 8,44 (1H, s), 7,91 (1H, d), 7,79-7,74 (1H, m), 7,63 (1H, dd), 4,24-4,19 (5H, m), 3,12-2,98 (1H, m), 2,57 (3H, s), 2,00-1,90 (2H, m), 1,86-1,78 (2H, m), 1,77-1,65 (2H, m), 1,58 (2H, t).	422	2
21		6-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-5-clo-2-metyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,71 (1H, s), 8,25 (1H, d), 8,08 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,56 (1H, d), 4,53 (2H, s), 3,20-3,12 (1H, m), 2,40-2,33 (6H, m), 2,17-2,06 (2H, m), 2,00-1,94 (2H, m), 1,44 (2H, d).	436	1, sử dụng DMF thay vì DCM, tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp TFA)

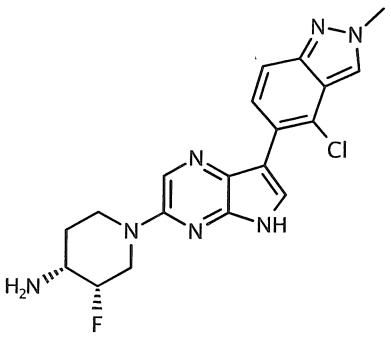
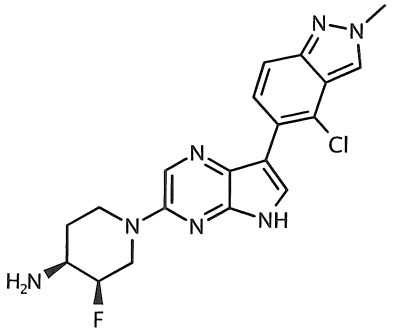
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
22		7-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-8-clo-*N*,*N*-dimetylquinolin-2-amin, muối hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,23-8,10 (2H, m), 7,97 (1H, d), 7,95-7,87 (1H, m), 7,79 (1H, d), 7,24 (1H, d), 4,63 (2H, s), 3,31 (6H, s), 3,14 (1H, d), 2,44-2,38 (2H, m), 2,18-2,06 (2H, m), 1,98-1,86 (2H, m), 1,63 (2H, d).	448	1, tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel KP-NH (gradien giải hấp 0-10% metanol trong EtOAc)
23		6-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-7-clo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-on, muối hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 12,20 (1H, s), 11,76 (1H, d), 8,17 (1H, s), 7,93 (1H, d), 7,80 (3H, d), 7,71 (1H, d), 7,19 (1H, d), 4,63 (2H, s), 3,18 (1H, s), 2,46-2,38 (2H, m), 2,17-2,10 (2H, m), 1,98-1,92 (2H, m), 1,63 (2H, d).	427	1

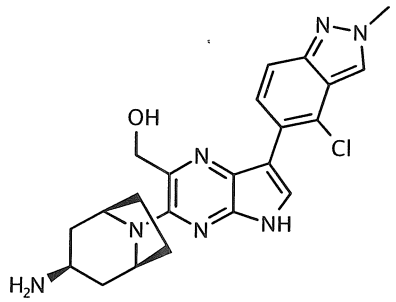
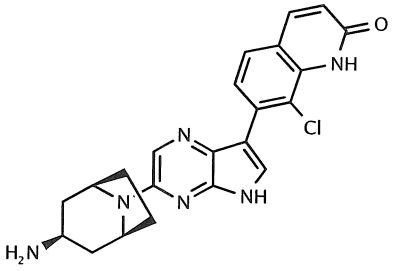
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
24		*endo*-8-[7-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin, muối của axit metansulfonic	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,77 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,90 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,46 (3H, s), 4,63 (2H, s), 4,15 (3H, s), 3,22-3,14 (1H, m), 2,44-2,38 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,18-2,09 (2H, m), 1,99-1,92 (2H, m), 1,61 (2H, d).	442	1
25		7-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-5,5-diflo-2,7-diazaspiro[3.5]nonan, muối hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,40 (1H, s), 8,29 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,66 (1H, dd), 7,60 (1H, d), 4,37 (2H, d), 4,29 (3H, s), 4,17 (2H, t), 4,09 (2H, d), 3,87-3,77 (2H, m), 2,37-2,30 (2H, m).	444	2

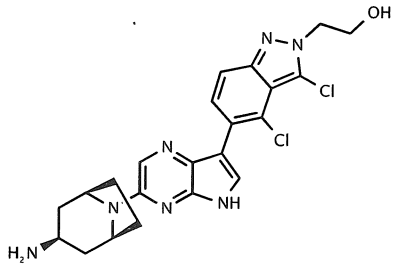
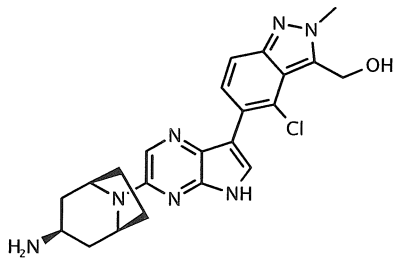
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
26		*endo*-8-[7-(4-clo-2-etyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin, muối hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,76 (1H, d), 8,49 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,04-7,85 (4H, m), 7,75 (1H, d), 7,63 (1H, dd), 4,63 (2H, s), 4,50 (2H, q), 3,17 (1H, s), 2,45-2,38 (2H, m), 2,16-2,10 (2H, m), 1,98 (2H, t), 1,73-1,62 (2H, m), 1,54 (3H, t).	422	1
27		*endo*-8-[7-(8-clo-2-metoxyquinolin-7-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin, muối hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,91 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,26-8,12 (2H, m), 8,10-7,93 (4H, m), 7,90 (1H, d), 7,08 (1H, d), 4,64 (2H, s), 4,08 (3H, s), 3,18 (1H, s), 2,47-2,37 (2H, m), 2,22-2,07 (2H, m), 2,05-1,81 (2H, m), 1,69 (2H, d).	435	1

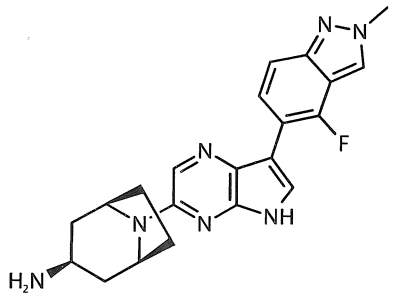
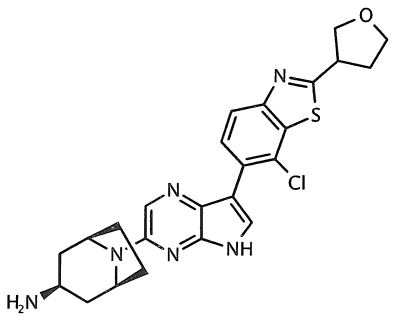
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
28		*exo*-8-[7-(4-clo-2-etyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin, muối hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,37 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,74 (1H, d), 7,65 (1H, s), 7,62 (1H, dd), 4,80 (2H, s), 4,55 (2H, q), 3,83-3,73 (1H, m), 2,29-2,19 (2H, m), 2,03-1,88 (6H, m), 1,65 (3H, t).	422	1, tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel KP-NH (gradien giải hấp 0-15% metanol trong EtOAc)
29		(3*R*,4*R*)-1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3-flopiperidin-4-amin, muối hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,48 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,71 (1H, d), 7,51 (1H, d), 5,03-4,93 (1H, m), 4,71 (1H, s), 4,55 (1H, d), 4,31 (3H, s), 3,74-3,64 (1H, m), 3,28-3,20 (2H, m), 2,39-2,24 (1H, m), 1,90 (1H, d).	400	1, tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel C18 pha đảo (gradien giải hấp, 5-95%, MeCN/H_2O +axit formic 0,1%)

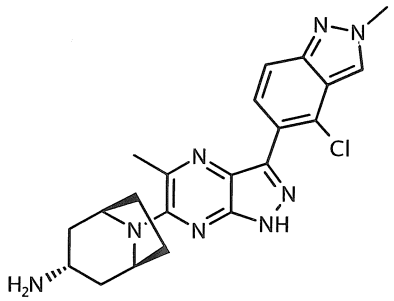
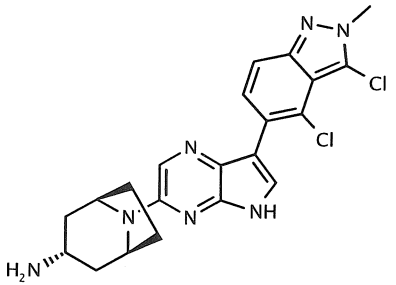
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
30		(3*S*,4*S*)-1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3-flopiperidin-4-amin, muối hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,82 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,96-7,78 (5H, m), 7,62 (1H, d), 4,90-4,47 (2H, m), 4,29 (1H, d), 4,21 (3H, s), 3,57-3,47 (1H, m), 3,16-3,04 (2H, m), 2,20-2,06 (1H, m), 1,74-1,60 (1H, m).	400	1
31		(3*S*,4*S*)-4-amino-1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]piperidin-3-ol, muối hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,73 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,03-7,66 (5H, m), 7,62 (1H, d), 5,78 (1H, s), 4,48 (1H, dd), 4,34 (1H, d), 4,21 (3H, s), 3,52 (1H, s), 3,12-2,92 (2H, m), 2,80-2,66 (1H, m), 2,13-1,90 (1H, m), 1,69-1,49 (1H, m).	398	1, tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel KP-NH (gradien giải hấp 0-20% metanol trong EtOAc)

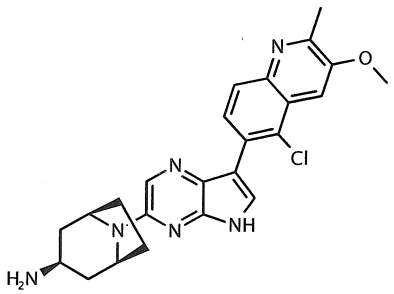
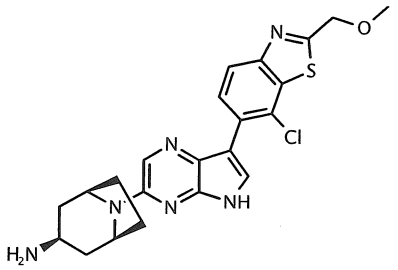
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
32		(3*S*,4*R*)-1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3-flopiperidin-4-amin, muối hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,45 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,70 (1H, dd), 7,50 (1H, d), 5,15 (1H, d), 5,06-4,94 (1H, m), 4,72 (1H, dd), 4,30 (3H, s), 3,86-3,70 (1H, m), 3,49 (1H, dd), 3,30-3,23 (1H, m), 2,19-2,06 (2H, m).	400	1, tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel C18 pha đảo (gradien giải hấp, 5-95%, MeCN/H_2O +axit formic 0,1%)
33		(3*R*,4*S*)-1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3-flopiperidin-4-amin, muối hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,81 (1H, d), 8,54 (3H, s), 8,46 (1H, s), 8,31 (1H, s), 7,89 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,62 (1H, dd), 5,12 (1H, d), 4,76 (1H, t), 4,46 (1H, d), 4,21 (3H, s), 3,73-3,54 (1H, m), 3,33 (1H, dd), 3,13-3,02 (1H, m), 2,01-1,82 (2H, m).	400	1, tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel C18 pha đảo (gradien giải hấp, 5-95%, MeCN/H_2O +axit formic 0,1%)

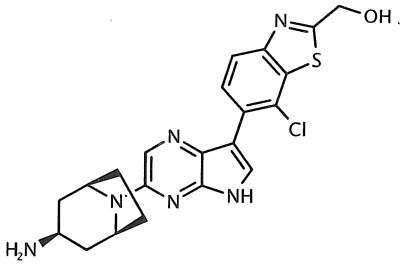
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
34		{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl}metanol, muối hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,44 (1H, s), 8,13-8,07 (1H, m), 7,68 (1H, d), 7,57 (1H, d), 5,00 (2H, s), 4,59-4,47 (2H, m), 4,30 (3H, s), 3,66-3,56 (1H, m), 2,85-2,71 (2H, m), 2,39-2,26 (2H, m), 2,00-1,90 (2H, m), 1,84-1,75 (2H, m).	438	1, tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel C18 pha đảo (gradien giải hấp, 5-95%, MeCN/H_2O +axit formic 0,1%)
35		7-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-8-clo-1,2-dihydroquinolin-2-on, muối hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,92 (1H, d), 10,80 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,04-7,83 (6H, m), 7,71 (1H, d), 6,57 (1H, d), 4,69-4,56 (2H, m), 3,22-3,12 (1H, m), 2,45-2,39 (2H, m), 2,20-2,08 (2H, m), 2,03-1,93 (2H, m), 1,67 (2H, d).	421	1, tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel KP-NH (gradien giải hấp 0-100% EtOAc/xăng)

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
36		2-(5-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-3,4-diclo-2*H*-indazol-2-yl)ethan-1-ol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 12,51-10,68 (1H, m), 8,10 (1H, s), 7,94 (1H, d), 7,71 (1H, s), 7,64 (1H, d), 5,13-4,87 (1H, m), 4,64-4,46 (4H, m), 3,91 (2H, t), 3,18-3,14 (1H, m), 2,42-2,32 (2H, m), 2,16-2,05 (2H, m), 2,05-1,92 (2H, m), 1,44 (2H, d).	472	1
37		(5-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-3-yl)metanol, muối của axit metansulfonic	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,70 (1H, d), 8,17 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,66-7,43 (4H, m), 5,39 (1H, t), 5,14 (2H, d), 4,66-4,59 (2H, m), 4,20 (3H, s), 3,21-3,16 (1H, m), 2,45-2,40 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,18-2,10 (2H, m), 2,02-1,92 (2H, m), 1,61 (2H, d).	438	5

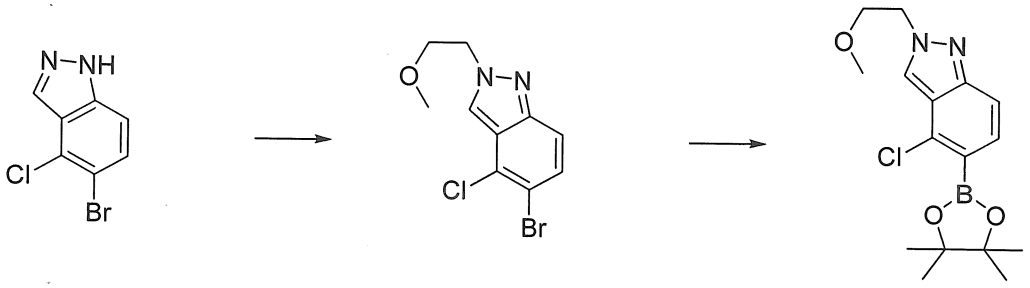
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
38		*endo*-8-[7-(4-flo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,70-11,60 (1H, m), 8,48 (1H, t), 8,31 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,91 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,52-7,41 (2H, m), 4,60-4,53 (2H, m), 4,17 (3H, s), 3,18-3,12 (1H, m), 2,28-2,14 (4H, m), 2,06-1,99 (2H, m), 1,53 (2H, d).	392	1, tinh chế bằng sắc ký cột trên SNAP Isolute NH_2 (gradien giải hấp, 0-8%, MeOH/$CHCl_3$) sau đó HPLC điều chế (Phương pháp axit formic)
39		*endo*-8-{7-[7-clo-2-(oxolan-3-yl)-1,3-benzothiazol-6-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl}-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin, muối dihydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,91 (1H, d), 8,39 (1H, s), 8,32-8,18 (2H, m), 8,10 (3H, d), 7,99 (1H, d), 7,84 (1H, d), 4,72-4,58 (2H, m), 4,12 (1H, dd), 4,07-3,93 (3H, m), 3,90-3,80 (1H, m), 3,24-3,13 (1H, m), 2,49-2,36 (3H, m), 2,35-2,21 (1H, m), 2,20-1,94 (4H, m), 1,79-1,65 (2H, m).	481	1

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
40		*exo*-8-[3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin, muối dihydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,46 (1H, s), 7,68 (1H, dd), 7,61 (1H, d), 4,69 (2H, s), 4,31 (3H, s), 3,80-3,70 (1H, m), 2,70 (3H, s), 2,31-2,19 (2H, m), 2,14-2,01 (4H, m), 1,96-1,90 (2H, m).	423	1, sử dụng DMF thay vì DCM
41		*exo*-8-[7-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin, muối hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,21 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,67 (1H, d), 7,50 (1H, d), 4,91-4,86 (2H, m), 4,23 (3H, s), 3,91-3,78 (1H, m), 2,32-2,20 (2H, m), 2,13-2,05 (2H, m), 2,05-1,98 (2H, m), 1,98-1,89 (2H, m).	442	1, tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel KP-NH (gradien giải hấp 0-15% metanol trong EtOAc)

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
42		*endo*-8-[7-(5-clo-3-metoxy-2-metylquinolin-6-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,25 (1H, d), 8,12 (1H, s), 7,91 (1H, d), 7,84 (1H, s), 7,80 (1H, s), 4,54 (2H, s), 4,03 (3H, s), 3,20-3,15 (1H, m), 2,60 (3H, s), 2,42-2,35 (2H, m), 2,16-2,03 (2H, m), 2,03-1,88 (2H, m), 1,60 (2H, s), 1,45 (2H, d).	449	1
43		*endo*-8-{7-[7-clo-2-(metoxymetyl)-1,3-benzothiazol-6-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl}-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin, muối hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,89 (1H, d), 8,27-8,16 (2H, m), 8,09-7,88 (4H, m), 7,84 (1H, d), 4,89 (2H, s), 4,67-4,60 (2H, m), 3,50 (3H, s), 3,23-3,12 (1H, m), 2,46-2,38 (2H, m), 2,18-2,08 (2H, m), 2,03-1,94 (2H, m), 1,73-1,58 (2H, m).	455	1, tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel C18 pha đảo (gradien giải hấp 5-95% nước metanol +axit formic 0,1%)

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
44		(6-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-7-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)metanol, muối hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,89 (1H, d), 8,22-8,17 (2H, m), 8,07-7,98 (3H, m), 7,96 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,80-7,39 (1H, m), 4,89 (2H, s), 4,67-4,59 (2H, m), 3,22-3,13 (1H, m), 2,45-2,39 (2H, m), 2,18-2,07 (2H, m), 2,03-1,95 (2H, m), 1,74-1,64 (2H, m).	441	6

Ví dụ 45. endo-8-{7-[4-clo-2-(2-metoxyetyl)-2*H*-indazol-5-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl}-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin



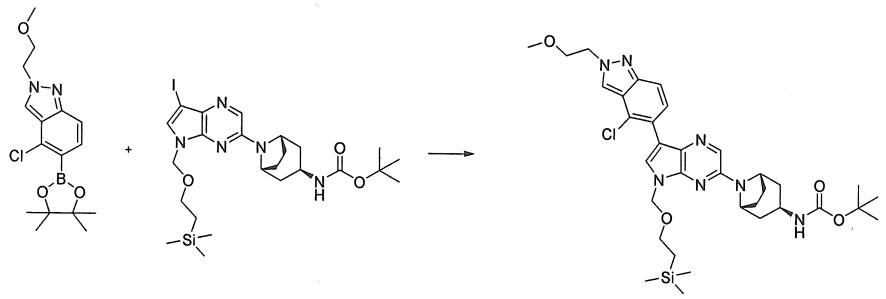
5-Bromo-4-clo-2-(2-metoxyetyl)-2*H*-indazol

Bổ sung 1-bromo-2-metoxy-etan (0,83 ml, 8,6401 mmol) vào huyền phù chứa 5-bromo-4-clo-1*H*-indazol (1,0 g, 4,7 mmol) và kali cacbonat (1,79 g, 13 mmol) trong DMSO (5 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ này qua ngày cuối tuần, pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và rửa bằng nước. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Sắc ký cột (SNAP Ultra 50 g, gradien giải hấp, 0-100% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,45 g, 1,5 mmol, 36%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS: [M+H]+ = 289, 291, 293

4-clo-2-(2-metoxyetyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol

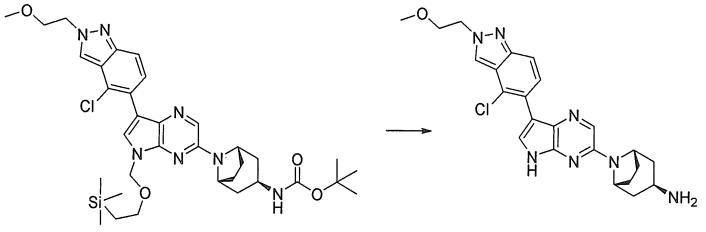
Bổ sung kali axetat (0,30 g, 3,13 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (0,59 g, 2,3 mmol) và phức hợp 1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan (0,12 g, 0,15 mmol) vào huyền phù chứa 5-bromo-4-clo-2-(2-metoxyetyl)-2*H*-indazol (0,45 g, 1,5 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy ở 120°C trong 4 giờ, pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và lọc qua đệm Hyflo Super-Cel. Cô dịch lọc trong chân không. Sắc ký cột (SNAP Ultra 25 g, gradien giải hấp, 0-100% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,68 g) dưới dạng dầu màu nâu nhạt. Nguyên liệu không tinh khiết song vẫn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS: [M+H]+ =337, 339.

tert-Butyl (*endo*-8-(7-(4-clo-2-(2-metoxyetyl)-2*H*-indazol-5-yl)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamat



Bổ sung kali cacbonat (340 mg, 2,5 mmol), phức hợp 1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua diclometan (68 mg, 0,083 mmol) vào huyền phù chứa tert-butyl (*endo*-8-(7-iodo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamat (500 mg, 0,83 mmol) và 4-flo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol (680 mg) trong 1,4-dioxan (8,0 mL) và nước (2,0 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy ở 70°C trong 8 giờ, pha loãng hỗn hợp bằng nước và EtOAc, và chiết bằng EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Sắc ký cột (SNAP Ultra 50 g, gradien giải hấp, 0-100% EtOAc trong hexan) thu được nguyên liệu thô. Sau đó, tinh chế lại nguyên liệu thô bằng SANP Isolute-Flash-NH2 55 g (0-100% EtOAc trong Hex). Cô các phân đoạn thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất vô định hình màu vàng nhạt (530 mg, 0,77 mmol, 93%). MS: [M+H]+ = 682, 684.

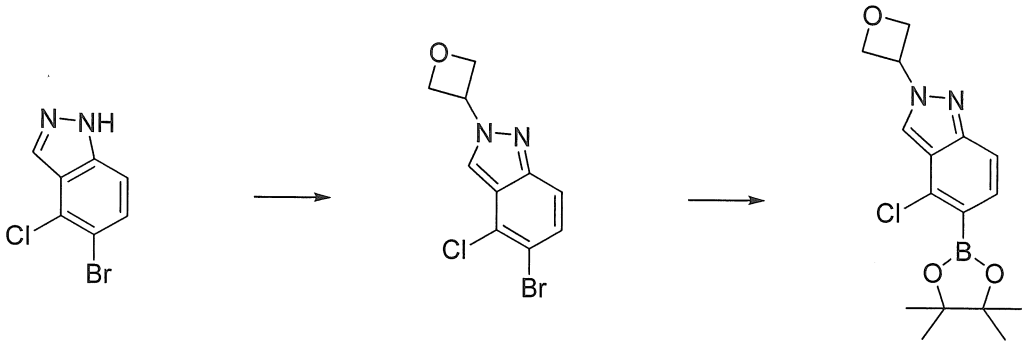
endo-8-(7-(4-clo-2-(2-metoxyetyl)-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin



Bổ sung TFA (2 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl tert-butyl (*endo*-8-(7-(4-clo-2-(2-metoxyetyl)-2*H*-indazol-5-yl)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamat (530 mg, 0,77 mmol) trong clorofom (2,0 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, cô hỗn hợp trong chân không. Pha loãng cặn trong EtOAc-MeOH, rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Rửa pha hữu cơ đã phân tách bằng dung

dịch nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Hòa tan cặn trong MeOH (4,0 ml). Sau đó, bổ sung etylendiamin (0,4 mL) vào hỗn hợp ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy ở 80°C trong 2 giờ, cô hỗn hợp trong chân không. Tinh chế cặn bằng RP-HPLC (SHISEIDO C18AQ, 0-50% MeCN trong H_2O bằng axit formic 0,1%). Bazơ hóa các phân đoạn bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, và sau đó chiết bằng $CHCl_3$-MeOH, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Tạo huyền phù cặn trong hexan-EtOAc. Thu gom kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng Hexan, và làm khô ở 60°C trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (98 mg, 0,21 mmol, 27%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: [M+H]+ = 452, 454. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 11,64 (1H, brs), 8,41 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,92 (1H, d), 7,65 (1H, s), 7,59 (1H, d), 4,59 (2H, t), 4,50-4,48 (2H, brm), 3,82 (2H, t), 3,22 (3H, s), 3,15-3,10 (1H, m), 2,38-2,31 (2H, m), 2,09-2,02 (2H, m), 1,96-1,92 (2H, m), 1,71-1,57 (2H, brm), 1,40 (2H, d).

Ví dụ 46. *Endo*-8-{7-[4-clo-2-(oxetan-3-yl)-2*H*-indazol-5-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl}-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin



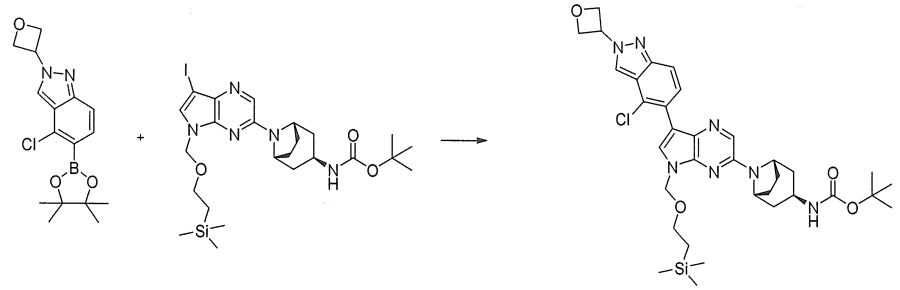
5-Bromo-4-clo-2-(oxetan-3-yl)-2*H*-indazol

Bổ sung 3-iodooxetan (0,74 ml, 8,6 mmol) vào huyền phù chứa 5-bromo-4-clo-1*H*-indazol (1,0 g, 4,3 mmol) và kali cacbonat (1,79 g, 13 mmol) trong DMSO (5 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy ở 80°C trong 12 giờ, pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và rửa bằng nước. Rửa pha hữu cơ đã phân tách bằng dung dịch nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Sắc ký cột (SNAP Ultra 50 g, gradien giải hấp, 0-100% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,43 g, 1,5 mmol, 34%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS: [M+H]+ = 287, 289, 291

4-clo-2-(oxetan-3-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol

Bổ sung kali axetat (0,29 g, 3,0 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (0,57 g, 2,2 mmol) và phức hợp 1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan (0,12 g, 0,15 mmol) vào huyền phù chứa 5-bromo-4-clo-2-(oxetan-3-yl)-2*H*-indazol (0,43 g, 1,5 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy ở 120°C trong 2 giờ, pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và lọc qua đệm Hyflo Super-Cel. Cô dịch lọc trong chân không. Sắc ký cột (SNAP Ultra 50 g, gradien giải hấp, 0-100% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,36 g) dưới dạng chất rắn không màu. Nguyên liệu không tinh khiết song được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế arb. MS: [M+H]+ =335, 337.

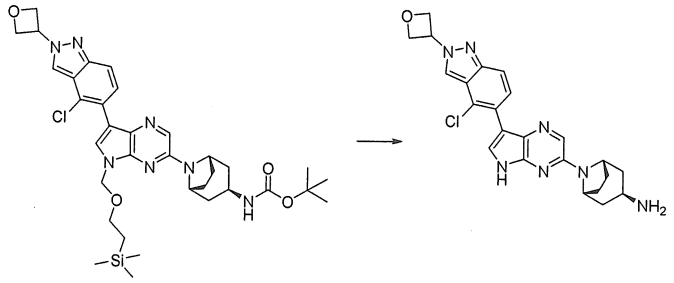
Tert-Butyl (*endo*-8-(7-(4-clo-2-(oxetan-3-yl)-2*H*-indazol-5-yl)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl) arbamate



Bổ sung kali cacbonat (270 mg, 2,0 mmol), phức hợp 1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua diclometan (54 mg, 0,066 mmol) vào huyền phù chứa tert-butyl (*endo*-8-(7-iodo-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl) arbamate (400 mg, 0,66 mmol) và 4-flo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol (360 mg) trong 1,4-dioxan (8,0 mL) và nước (2,0 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy ở 70°C trong 8 giờ, pha loãng hỗn hợp bằng nước và EtOAc, và chiết bằng EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Sắc ký cột (SNAP Ultra 50 g, gradien giải hấp, 0-100% EtOAc trong hexan) thu được hợp chất

nêu ở đề mục dưới dạng chất vô định hình màu vàng nhạt (380 mg, 0,56 mmol, 83%). MS: [M+H]+ = 680, 682.

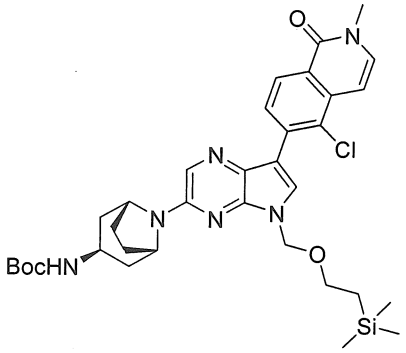
Endo-8-(7-(4-clo-2-(oxetan-3-yl)-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin



Bổ sung TFA (3 mL) vào tert-butyl (*endo*-8-(7-(4-clo-2-(oxetan-3-yl)-2*H*-indazol-5-yl)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl) arbamate (380 mg, 0,55 mmol) trong clorofom (3,0 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, bổ sung TFA (3 ml) vào hỗn hợp ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy ở 60°C trong 1 giờ, cô hỗn hợp trong chân không. Hòa tan cặn trong MeOH (4 ml) và bổ sung etylendiamin (0,6 mL) vào hỗn hợp ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy ở 60°C trong 1 giờ, cô hỗn hợp trong chân không. Tinh chế cặn bằng RP-HPLC (SHISEIDO C18AQ, 0-50% MeCN trong H_2O với axit formic 0,1%). Bazơ hóa các phân đoạn bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, và sau đó chiết bằng $CHCl_3$-MeOH, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Tạo huyền phù cặn trong hexan-EtOAc. Thu gom kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng Hexan, và làm khô ở 60°C trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (78 mg, 0,17 mmol, 31%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: [M+H]+ = 450, 452. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 11,67 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,99 (1H, d), 7,68 (1H, s), 7,67 (1H, d), 5,94-5,87 (1H, m), 5,06-4,97 (4H, m), 4,50-4,48 (2H, br m), 3,13-3,12 (1H, m), 2,39-2,31 (2H, m), 2,10-2,03 (2H, m), 1,98-1,88 (2H, m), 1,76-1,56 (2H, br m), 1,40 (2H, d).

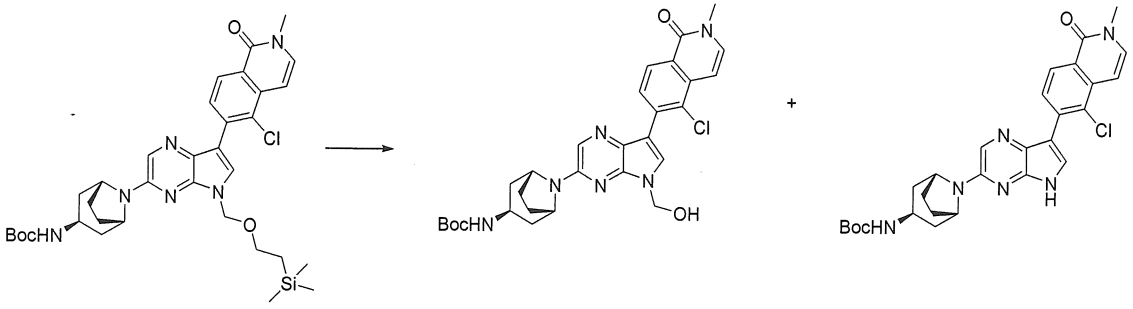
Ví dụ 47: 6-{3-[*endo*-3-Amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-5-clo-2-metyl-1,2-dihydroisoquinolin-1-on, muối dihydroclorua

tert-Butyl *N*-[endo-8-[7-(5-clo-2-metyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-6-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



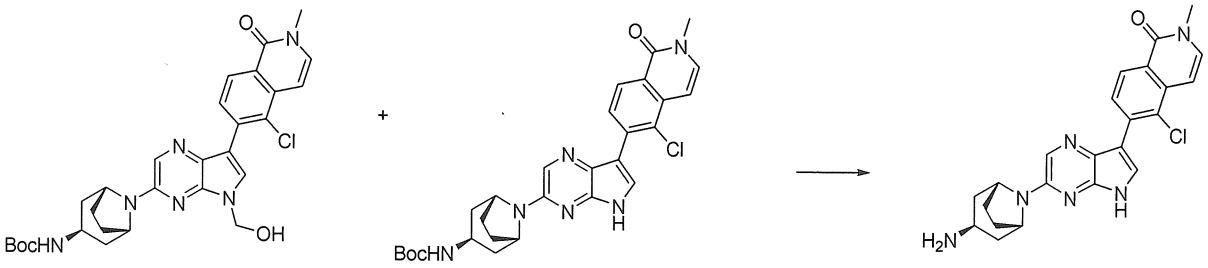
Loại khí hỗn hợp chứa *tert*-butyl *N*-[*endo*-8-(7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (0,500 g, 0,83 mmol), 5-clo-2-metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2-dihydroisoquinolin-1-on (157 mg, 0,491 mmol), [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), phức hợp với diclometan (33,9 mg, 0,042 mmol) và Na_2CO_3 (132 mg, 1,246 mmol) trong 1,4-dioxan (6 mL) và nước (1 mL) dưới dòng N_2. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100°C trong 1 giờ. Làm nguội phản ứng đến RT, lọc qua đệm xelit, rửa bằng DCM (10 mL) và MeOH (10 mL) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-100% EtOAc/isohexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (193 mg), MS: $[M+H]^+ = 665$.

tert-Butyl *N*-[*endo*-8-[7-(5-clo-2-metyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-6-yl)-5-(hydroxymetyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat và *tert*-butyl *N*-[*endo*-8-[7-(5-clo-2-metyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-6-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



Bổ sung TBAF (1M trong THF) (0,8 mL, 0,800 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[endo-8-[7-(5-clo-2-metyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-6-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (177 mg, 0,266 mmol) trong THF (3 mL). Khuấy dung dịch ở 50°C trong 1 giờ. Khuấy phản ứng thêm 1 giờ nữa ở nhiệt độ này. Bổ sung TBAF (1M trong THF) (0,8 mL, 0,800 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 1 giờ, trước khi bổ sung TBAF (1M trong THF) (0,8 mL, 0,800 mmol) và khuấy ở 50°C thêm 1 giờ nữa. Làm nguội phản ứng đến 45°C và khuấy qua đêm. Làm nguội phản ứng đến RT, pha loãng trong DCM (40 mL) và rửa bằng nước (2 x 30 mL). Chiết pha nước bằng DCM (40 mL) và làm khô các dịch chiết hữu cơ thu gom được ($MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-5% MeOH/DCM) để thu được hỗn hợp các hợp chất nêu ở đề mục có tỷ lệ 1:1 (70 mg). Hỗn hợp phản ứng được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế thêm.

6-{3-[*endo*-3-Amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-5-clo-2-metyl-1,2-dihydroisoquinolin-1-on, muối dihydroclorua



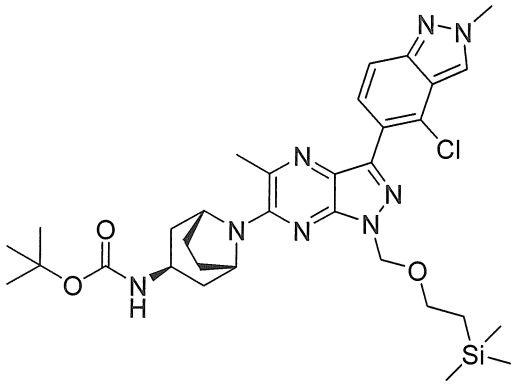
Bổ sung NaOH (2M, 0,1 mL) vào dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[*endo*-8-[7-(5-clo-2-metyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-6-yl)-5-(hydroxymetyl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat và *tert*-butyl *N*-[*endo*-8-[7-(5-clo-2-metyl-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-6-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (hỗn hợp 1:1, 70 mg, 0,13 mmol) trong THF (1,5 mL). Sau 30 phút, bổ sung HCl (4M trong dioxan, 1 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cho phản ứng đi qua cột trao đổi ion SCX, rửa bằng MeOH và giải hấp bằng NH_3/MeOH (0,7M). Khuấy nguyên liệu trong THF (1 mL) bằng NaOH (2M, 0,05 mL) trong 30 phút, trước khi pha loãng trong MeOH và cho đi qua cột trao đổi ion SCX, rửa bằng MeOH và giải hấp bằng

NH_3/MeOH (0,7M) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Nghiền nguyên liệu với MeCN (5 mL) và thu gom bằng cách lọc. Cho cặn này vào 1,4-dioxan (1 mL) và bổ sung HCl (4N trong dioxan, 1 mL) trước khi khuấy trong 30 phút. Thu gom kết tủa bằng cách lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (23 mg), MS: [M+H]+ = 435. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11,98 (1H, d), 8,26 – 8,20 (2H, m), 8,19 (1H,d), 7,99 (2H,d), 7,95 (1H, d), 7,64 (1H, d), 6,88 (1H, d), 4,67 – 4,58 (2H, m), 3,54 (3H, s), 3,24 – 3,11 (1H, m), 2,46 – 2,35 (2H, m), 2,15 – 2,09 (2H, m), 2,02 – 1,94 (2H, m), 1,67 (2H, dd).

Hợp chất nêu trong ví dụ 47 cũng được mô tả ở đây dưới dạng muối hydroclorua tức là 6-{3-[endo-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-7-yl}-5-clo-2-metyl-1,2-dihydroisoquinolin-1-on, muối hydroclorua.

Ví dụ 48. *endo*-8-[3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin, muối hydroclorua

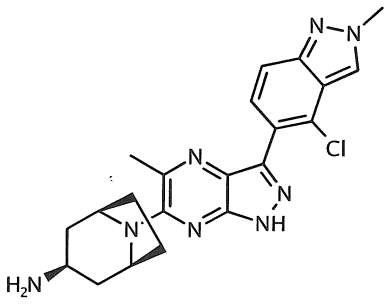
tert-Butyl *N*-[*endo*-8-[3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



Điều chế bằng quy trình tương tự như *tert-b*utyl *N*-[*exo*-8-[3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat, ngoại trừ sử dụng *tert*-butyl *N*-(*endo*-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamat.

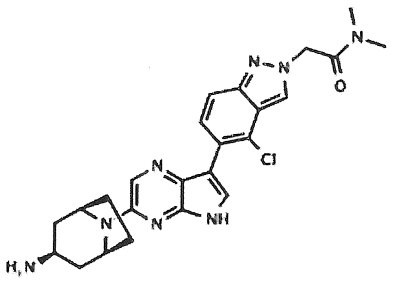
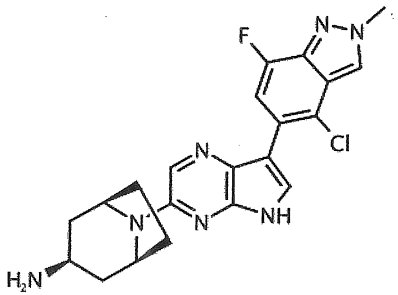
Bảng 11 (Ví dụ 48)

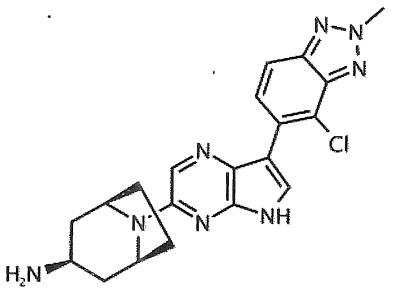
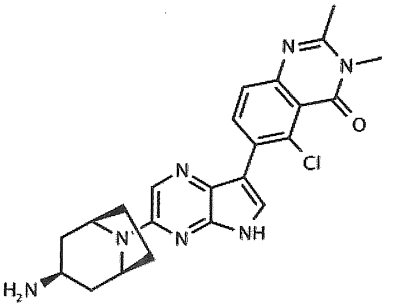
Ví dụ 48 được tạo thành bằng quy trình chung dưới đây để điều chế hợp chất có công thức (I) sử dụng phương pháp khử bảo vệ 1.

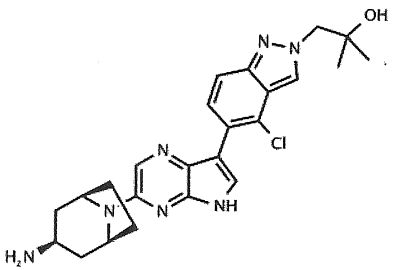
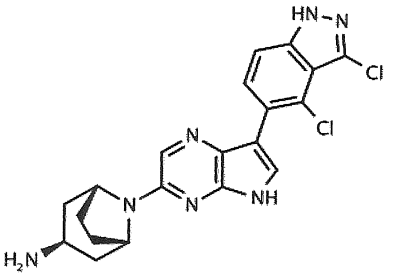
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS
48		*endo*-8-[3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin, muối hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,50 (1H, s), 7,70 (1H, dd), 7,63 (1H, d), 4,67 (2H, s), 4,31 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,61-3,48 (1H, m), 2,84-2,65 (5H, m), 2,42-2,23 (2H, m), 2,10-1,87 (2H, m), 1,76 (2H, dd).	423

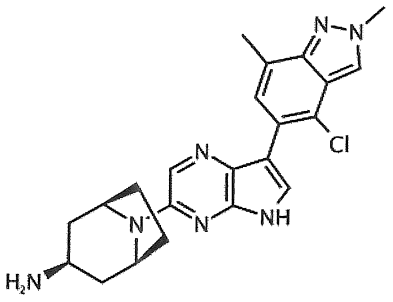
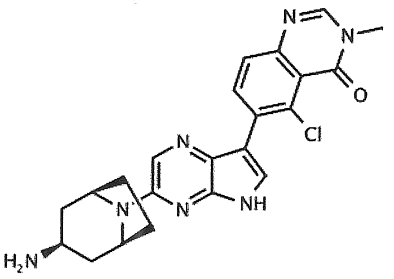
Bảng 12: Ví dụ 49-57

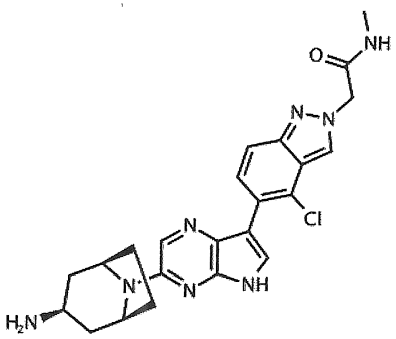
Theo phương pháp tương tự và/hoặc giống với các phương pháp được mô tả cho quy trình chung để điều chế các hợp chất có công thức (I) (ví dụ, phương pháp 1-12), các hợp chất nêu trong bảng 12 được điều chế từ các dẫn xuất được bảo vệ N-Boc, N-Cbz, N-SO_2NMe_2, 2-oxanyl hoặc SEM tương ứng, với các thay đổi đáng kể bất kỳ được chỉ rõ. Hợp chất nêu ở đề mục được phân tách trực tiếp dưới dạng bazơ tự do hoặc dưới dạng muối thích hợp mà không cần tinh chế thêm, hoặc được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế hướng vào khối lượng, sắc ký, kết tinh hoặc nghiền và chuyển hóa thành muối thích hợp.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
49		2-(5-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)-*N*,*N*-dimetylaxetamit	1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 8,36 (1H, d), 8,10 (1H, s), 7,96 (1H, d), 7,69 (1H, s), 7,60 (1H, dd), 5,48 (2H, s), 4,52 (2H, s), 3,15 (1H, app, t), 3,10 (3H, s), 2,89 (3H, s), 2,40-2,34 (2H, m), 2,14-2,05 (2H, m), 2,00-1,91 (2H, m), 1,43 (2H, app. d)	479	1
50		*endo*-8-[7-(4-clo-7-flo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,49 (1H, br s), 8,07 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,66 (1H, d), 4,57 (2H, br s), 4,27 (3H, s), 3,25 (1H, t), 2,37-2,22 (4H, m), 2,16-2,08 (2H, m), 1,49 (2H, br d).	426	1, tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel KP-NH (gradien giải hấp 0-10% metanol trong clorofom

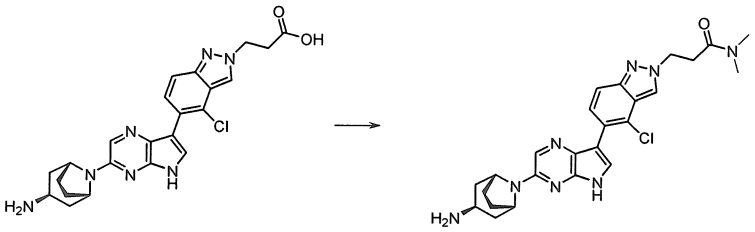
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
51		*endo*-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin	1H-NMR (DMSO-d_6) 11,82 (1H, br s), 8,22 (1H, d), 8,12 (1H, s), 7,91 (1H, d), 7,85 (1H, s), 4,56-4,51 (5H, m), 3,18-3,13 (1H, m), 2,36-2,32 (2H, m), 2,14-2,06 (2H, m), 2,00-1,93 (2H, m), 1,45 (2H, d).	409	9
52		6-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-7-yl}-5-clo-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on, muối của axit metansulfonic	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,78 (1H, s), 8,22 (1H, d), 8,17 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,57 (1H, d), 7,51-6,98 (3H, m), 4,62 (2H, s), 3,51 (3H, s), 3,20-3,15 (1H, m), 2,58 (3H, s), 2,46-2,38 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,18-2,02 (2H, m), 2,02-1,88 (2H, m), 1,61 (2H, d).	450	1

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
53		1-(5-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)-2-metylpropan-2-ol	1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 8,34 (1H, d), 8,09 (1H, s), 7,94 (1H, d), 7,68 (1H, s), 7,63 (1H, dd,), 4,88 (1H, s), 4,56 – 4,50 (2H , m), 4,38 (2H, s), 3,16 (1H, t), 2,41 – 2,35 (2H, m), 2,10 (2H, dt), 1,99 – 1,94 (2H, m), 1,78 – 1,49 (2H, bs), 1,44 (2H, d), 1,14 (6H , s).	466	1
54		*endo*-8-[7-(3,4-diclo-1*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin	1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 11,68 (1H, bs), 8,08 (1H, s), 7,99 (1H,d), 7,67 (1H, s), 7,58 (1H, d), 4,52 (2H, s), 3,15 (1H, t), 2,37 – 2,31 (2H, m), 2,14 – 2,07 (2H, m), 2,01 – 1,92 (2H, m), 1,44 (2H, d).	428	1, tinh chế bằng sắc ký trên silica (hộp 12 g, 0-10% (MeOH với 0,7M NH_3)/DCM), sau đó bằng HPLC điều chế không đối xứng (Gilson, phương pháp 15CHdcb2, cột IC, 15% EtOH/17% $CHCl_3$/68% heptan (0,28% $HNEt_3$))

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
55		*endo*-8-[7-(4-clo-2,7-dimetyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,51 (1H, br s), 8,07 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,56 (1H, d), 4,57 (2H, br s), 4,25 (3H, s), 3,25 (1H, t), 2,64 (3H, d), 2,37-2,26 (4H, m), 2,23-2,07 (2H, m), 1,49 (2H, br d).	422	1, tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel KP-NH (gradien giải hấp 0-10% metanol trong clorofom
56		6-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-5-clo-3-metyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on, muối hydroclorua	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,95 (1H, d), 8,58 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,19 (1H, s), 8,15 (3H, d), 7,84 (1H, d), 7,70 (1H, d), 4,69-4,56 (2H, m), 3,49 (3H, s), 3,20-3,14 (1H, m), 2,45-2,37 (2H, m), 2,16-2,06 (2H, m), 2,06-1,97 (2H, m), 1,80-1,61 (2H, m).	436	1

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
57		2-(5-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)-*N*-metylaxetamit	^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 11,69 (1H, br s), 8,44 (1H, d), 8,11 (1H, s), 7,96 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,60 (1H, dd), 5,13 (2H, s), 4,56-4,51 (2H, m), 3,18-3,13 (1H, m), 2,66-2,62 (3H, m), 2,31 (2H, d), 2,17-2,10 (2H, m), 2,02-1,95 (2H, m), 1,46 (2H, d).	465	9, Sau đó cô trong chân không dung dịch phản ứng, và tinh chế cặn bằng RP-HPLC (SHISEIDO C18AQ, 0-50% MeCN trong H_2O với axit formic 0,1%). Bazơ hóa các phân đoạn bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, và sau đó chiết bằng $CHCl_3$-MeOH, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không

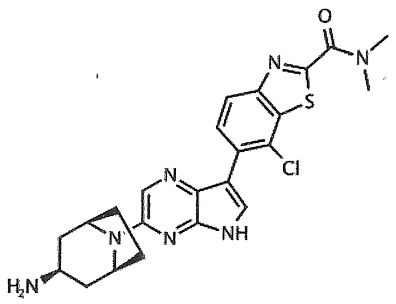
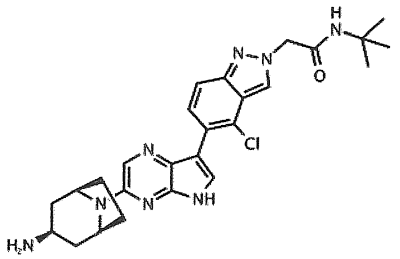
Ví dụ 58: 3-(5-{3-[*endo*-3-Amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)-*N*,*N*-dimetylpropanamit

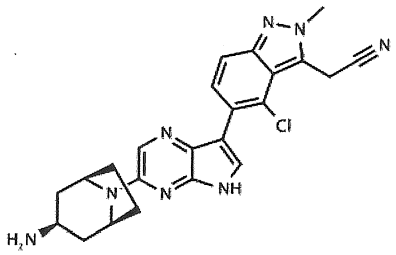
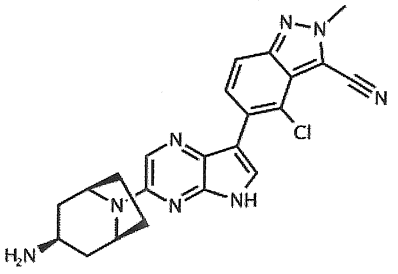


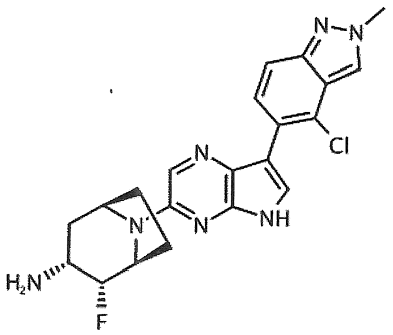
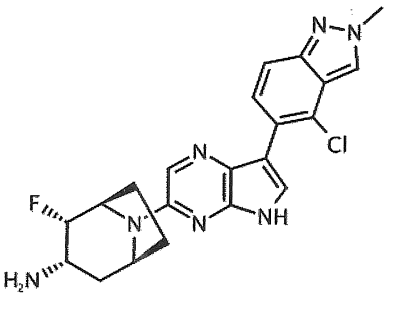
Bổ sung Et_3N (0,0299 mL, 0,215 mmol), 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit (1,6M trong THF, 0,0270 mL, 0,0429 mmol), và dimetylamin (2,0M trong THF, 0,210 mL, 0,429 mmol) vào dung dịch chứa axit 3-(5-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)propanoic (10 mg, 0,0215 mmol) trong DMSO (1,00 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Sau đó cô trong chân không dung dịch phản ứng, và tinh chế cặn bằng RP-HPLC (SHISEIDO C18AQ, 0-50% MeCN trong H_2O với axit formic 0,1%). Bazơ hóa các phân đoạn bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, và sau đó chiết bằng $CHCl_3$-MeOH, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,32 mg). MS: $[M+H]^+$ =493.

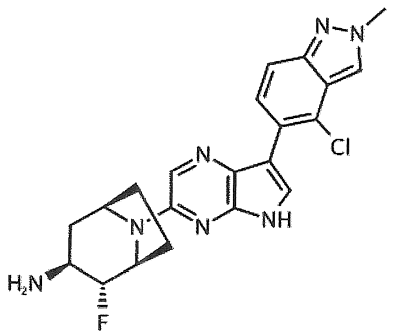
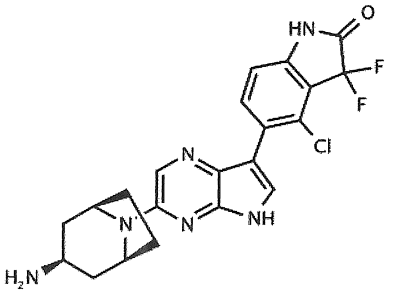
Bảng 13: Ví dụ 59-74

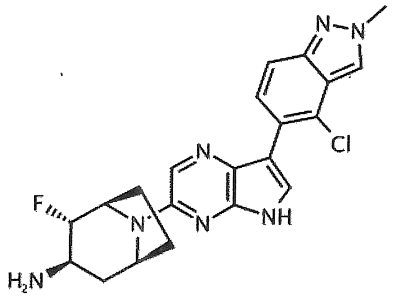
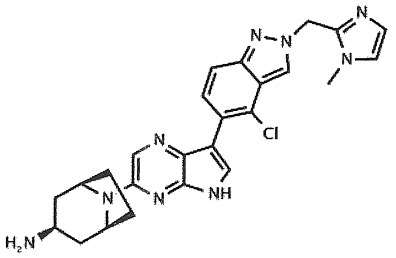
Theo phương pháp tương tự và/hoặc giống với các phương pháp được mô tả cho quy trình chung để điều chế hợp chất có công thức (I) (ví dụ, phương pháp 1-12), các hợp chất nêu trong bảng 13 được điều chế từ các dẫn xuất được bảo vệ N-Boc, N-Cbz, N-SO_2NMe_2, 2-oxanyl hoặc SEM tương ứng, với các thay đổi đáng kể bất kỳ được chỉ rõ. Hợp chất nêu ở đề mục được phân tách trực tiếp dưới dạng bazơ tự do hoặc dưới dạng muối thích hợp mà không cần tinh chế thêm, hoặc được tinh chế ví dụ bằng HPLC điều chế hướng vào khối lượng, sắc ký, kết tinh hoặc nghiền và chuyển hóa thành muối thích hợp.

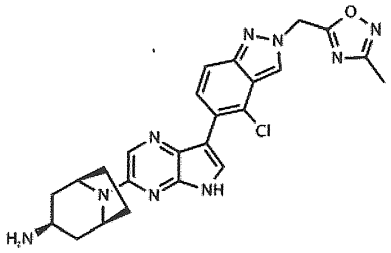
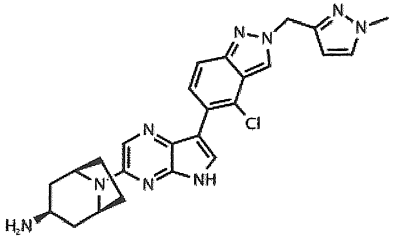
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
59		6-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-7-clo-*N*,*N*-dimetyl-1,3-benzothiazol-2-carboxamit, muối hydroclorua	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,99 (1H, d), 8,42 (1H, d), 8,23 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,07 (3H, d), 7,93 (1H, d), 4,71-4,57 (2H, m), 3,59 (3H, s), 3,20-3,15 (1H, m), 3,12 (3H, s), 2,46-2,37 (2H, m), 2,16-2,05 (2H, m), 2,05-1,92 (2H, m), 1,75-1,65 (2H, m).	482	Được điều chế giống như phương pháp 1 (Bảng 5), tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel C18 pha đảo (gradien giải hấp, 5-95%, MeCN/H_2O +axit formic 0,1%).
60		2-(5-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)-*N*-*tert*-butylaxetamit	1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 11,66 (1H, br, s), 8,40 (1H, d), 8,09 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,97 (1H, d), 7,69 (1H, s), 7,60 (1H, dd), 5,08 (2H, s), 4,55-4,49 (2H , s), 3,15 (1H, app, t), 2,41-2,34 (2H, m), 2,13-2,05 (2H, m), 2,00-1,90 (2H, m), 1,59 (2H, br, s), 1,43 (2H, app, d), 1,29 (9H, s).	507	1, tinh chế bằng HPLC điều chế (bazơ)

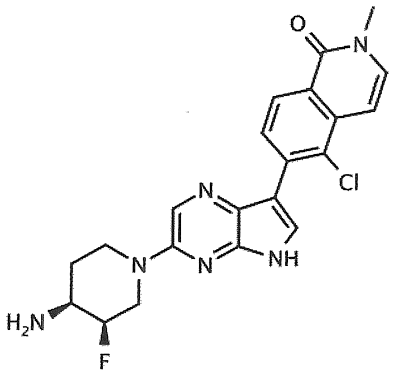
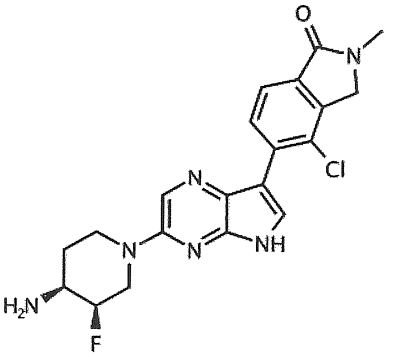
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
61		2-(5-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-3-yl)Axetonitril	1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,09 (1H, s), 7,86 (1H, d), 7,67 (1H, s), 7,62 (1H, d), 4,80 (2H, s), 4,57-4,49 (2H, m), 4,23 (3H, s), 3,16 (1H, t), 2,38 (2H, q), 2,09 (2H, ddd), 1,99-1,93 (2H, m), 1,61 (2H, bs), 1,44 (2H, d), NH không được quan sát.	447	1
62		5-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-3-carbonitril	8,23 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 4,56-4,51 (m, 2H), 4,37 (s, 3H), 3,16 (t, 1H), 2,39 (q, 2H), 2,09 (dt, 2H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,44 (d, 2H), không quan sát thấy các proton có thể trao đổi.	433	1

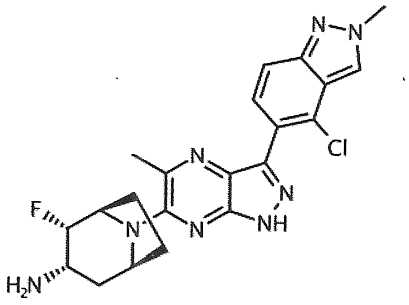
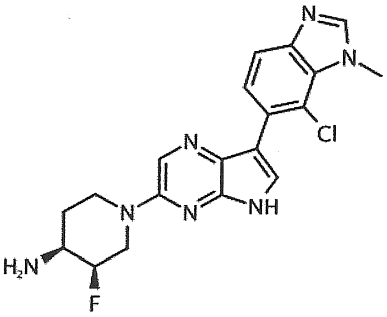
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
63		(1S,2R,3R,5R)-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,62 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,92 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,61 (1H, d), 4,98 (1H, s), 4,71-4,43 (2H, m), 4,20 (3H, s), 3,05 (1H, s), 2,04-1,88 (2H, m), 1,81-1,62 (4H, m), 1,40 (2H, s).	426	7
64		(1R,2S,3S,5S)-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 11,62 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,92 (1H, d), 7,68-7,57 (2H, m), 4,97 (1H, s), 4,68-4,44 (2H, m), 4,20 (3H, s), 3,05 (1H, s), 1,94 (3H, d), 1,82-1,59 (5H, m).	426	7

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
65		(1S,2R,3S,5R)-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,61 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,92 (1H, d), 7,69-7,57 (2H, m), 4,91 (1H, t), 4,63 (1H, s), 4,45 (1H, d), 4,20 (3H, s), 3,17-3,08 (1H, m), 2,32-2,16 (2H, m), 2,09 (1H, t), 2,03-1,71 (4H, m), 1,42 (1H, d).	426	7
66		5-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-3,3-diflo-2,3-dihydro-1*H*-indol-2-on, muối dihydroclorua	1H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,17 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,77 (1H, d), 7,06 (1H, d), 4,82 (2H, s), 3,78-3,71 (1H, m), 2,73-2,59 (2H, m), 2,40-2,25 (2H, m), 2,12-1,96 (2H, m), 1,84-1,65 (2H, m).	445	Phương pháp chung 1, tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp TFA)

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
67		(1R,2S,3R,5S)-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,61 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,92 (1H, dd), 7,69-7,57 (2H, m), 4,91 (1H, s), 4,63 (1H, d), 4,45 (1H, d), 4,20 (3H, s), 3,17-3,07 (1H, m), 2,31-2,18 (2H, m), 2,10 (1H, d), 1,97-1,75 (4H, m), 1,42 (1H, d).	426	7
68		*endo*-8-(7-{4-clo-2-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)metyl]-2*H*-indazol-5-yl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin, muối trihydroclorua	1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 11,85 (1H, d), 8,82 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,18-8,10 (4H, m), 8,00 (1H, d), 7,79-7,75 (2H, m), 7,73 (1H, d), 7,63 (1H, d), 6,19 (2H, s), 4,61 (2H, s), 3,92 (3H, s), 3,16 (1H, s), 3,11-3,05 (1H, m), 2,42-2,35 (2H, m), 2,14-2,07 (2H, m), 2,04-1,97 (2H, m), 1,76-1,63 (2H, m).	488	1

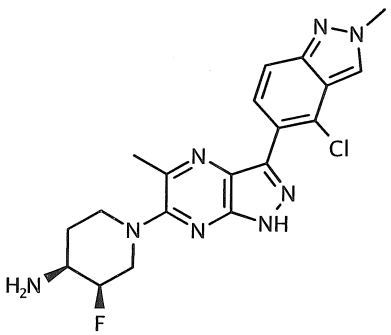
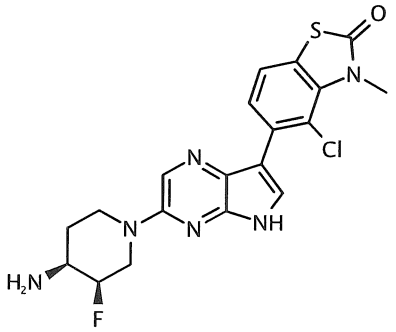
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
69		*endo*-8-(7-{4-clo-2-[(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl]-2*H*-indazol-5-yl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin, muối hydroclorua	1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 11,78 (1H, br s), 8,70 (1H, d), 8,17 (1H, s), 8,00 (1H, d), 7,76 (1H, s), 7,64 (1H, dd), 7,06 (3H, br s), 6,15 (2H, s), 4,60 (2H, d), 3,21-3,13 (1H, m), 2,40-2,28 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,14-2,00 (4H, m), 1,68-1,56 (2H, m).	490	1, tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (hộp 24 g, 0-10% (0,7M Amoniac/MeOH)/DCM)
70		*endo*-8-(7-{4-clo-2-[(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl]-2*H*-indazol-5-yl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin, muối trihydroclorua	1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 11,82 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, 3H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,40 (dt, 2H), 2,11 (d, 3H), 1,99 (t, 2H), 1,75-1,51 (m, 2H).	488	1

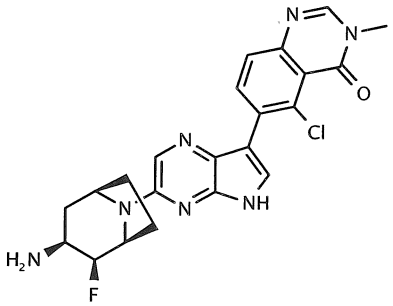
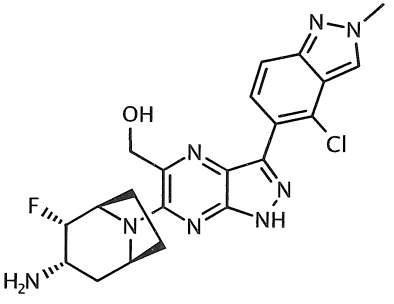
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
71		6-{3-[(3R,4S)-4-amino-3-flopiperidin-1-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-5-clo-2-metyl-1,2-dihydroisoquinolin-1-on, muối hydroclorua	1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 11,95 (1H, d), 8,45 (3H, d), 8,35 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,18 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,64 (1H, d), 6,88 (1H, d), 5,10 (1H, d), 4,82-4,72 (1H, m), 4,52-4,42 (1H, m), 3,64 (1H, dd), 3,54 (3H, s), 3,32 (1H, dd), 3,11-3,02 (1H, m), 1,97-1,83 (2H, m).	427	1, HPLC điều chế (Gilson, bazơ (Amoni Bicacbonat 0,1%), bazơ, cột Waters X-Bridge Prep-C18, 5 µm, 19x50 mm, 15-20 MeCN trong Nước),
72		5-{3-[(3R,4S)-4-amino-3-flopiperidin-1-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-2-metyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-on, muối hydroclorua	1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 11,90 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 6,92 (br s, 3H), 4,98 (d, 1H), 4,72-4,67 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,40 (d, 1H), 3,50-3,30 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,09-3,03 (m, 1H), 1,88-1,77 (m, 2H).	415	1

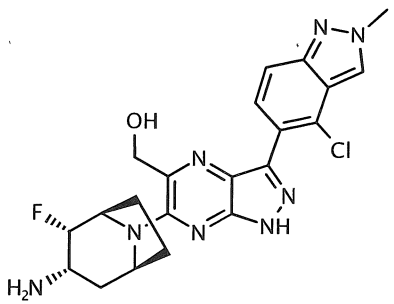
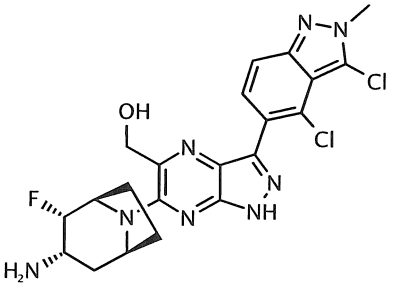
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
73		(1R,2S,3S,5S)-8-[3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin, muối hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,45 (1H, s), 7,68 (1H, dd), 7,61 (1H, d), 5,05-4,99 (1H, m), 4,83-4,68 (3H, m), 4,30 (3H, s), 3,91-3,76 (1H, m), 2,70 (3H, s), 2,67-2,57 (1H, m), 2,35-2,15 (2H, m), 2,09-2,01 (1H, m), 1,94-1,82 (2H, m).	441	8
74		(3R,4S)-1-[7-(7-clo-1-metyl-1*H*-1,3-benzodiazol-6-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3-flopiperidin-4-amin	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 11,73 (1H, d), 8,48 (3H, d), 8,41 (1H, s), 8,29 (1H, s), 7,73-7,64 (3H, m), 5,10 (1H, d), 4,81-4,70 (1H, m), 4,45 (1H, d), 4,15 (3H, s), 3,69-3,56 (1H, m), 3,31 (1H, dd), 3,10-3,00 (1H, m), 1,97-1,84 (2H, m).	400	1, ngoại trừ sử dụng amoni thay vì etylen diamin

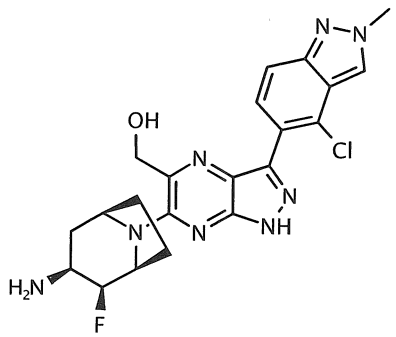
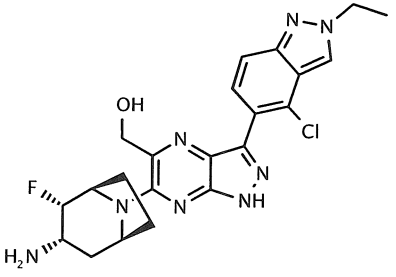
Bảng 14: Ví dụ 75-89

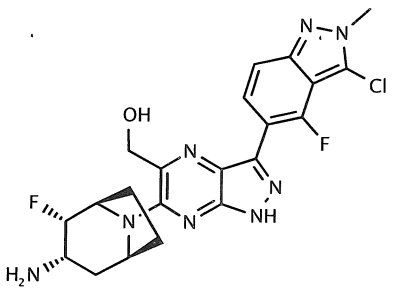
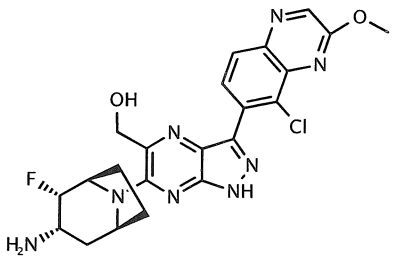
Theo các phương pháp tương tự và/hoặc giống với các phương pháp được mô tả cho quy trình chung để điều chế các hợp chất có công thức (I) (ví dụ, phương pháp 1-12), các hợp chất nêu trong bảng 14 được điều chế từ các dẫn xuất được bảo vệ *N*-Boc, *N*-CBz, *N*-SO_2NMe_2, 2-oxanyl hoặc SEM tương ứng, với các thay đổi đáng kể bất kỳ được chỉ rõ. Hợp chất nêu ở đề mục được phân tách trực tiếp dưới dạng bazơ tự do hoặc dưới dạng muối thích hợp mà không cần tinh chế thêm, hoặc được tinh chế ví dụ bằng HPLC điều chế hướng vào khối lượng, sắc ký, kết tinh hoặc nghiền và chuyển hóa thành muối thích hợp.

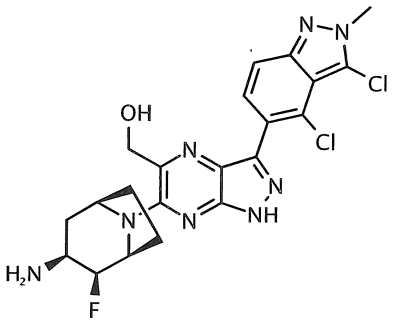
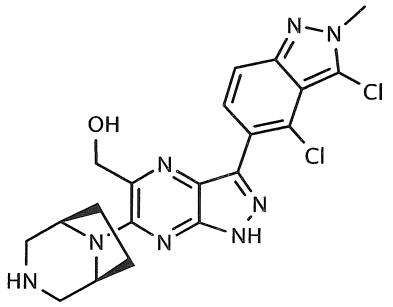
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
75		(3*R*,4*S*)-1-[3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-3-flopiperidin-4-amin, hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O): 8,54 (1H, s), 7,68 (1H, d), 7,60 (1H, d), 5,06 (1H, d), 4,22 (3H, s), 4,15-3,98 (1H, m), 3,84 (1H, d), 3,70-3,60 (1H, m), 3,29 (1H, dd), 3,01 (1H, t), 2,57 (3H, s), 2,21-2,07 (1H, m), 2,04-1,90 (1H, m).	415	11
76		5-{3-[(3*R*,4*S*)-4-amino-3-flopiperidin-1-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-3-metyl-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-on, hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,26 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,41 (1H, d), 5,20-5,03 (1H, m), 5,00-4,90 (1H, m), 4,73-4,65 (1H, m), 3,94 (3H, s), 3,82-3,67 (1H, m), 3,49-3,36 (1H, m), 3,27-3,17 (1H, m), 2,17-2,04 (2H, m).	433	8, gia nhiệt đến 90°C trong 2 giờ, tinh chế bằng sắc ký trên silicagel C18 pha đảo (gradien giải hấp, 5-50% MeCN/H_2O +TFA 0,1%).

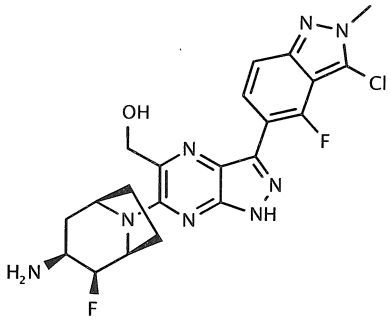
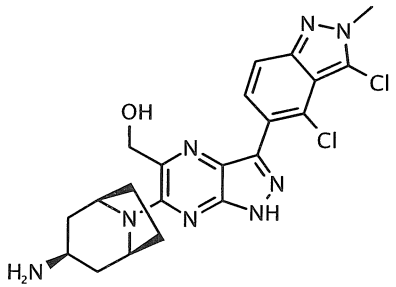
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
77		6-{3-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-5-clo-3-metyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,83 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,31-8,25 (1H, m), 8,16 (1H, s), 7,80 (1H, d), 7,66 (1H, d), 4,82-4,64 (2H, m), 4,54 (1H, s), 3,56 (1H, t), 3,48 (3H, s), 2,67-2,59 (1H, m), 2,33-2,28 (1H, m), 2,13-2,06 (1H, m), 1,98-1,91 (1H, m), 1,91-1,77 (2H, m), 1,77-1,59 (2H, m).	454	8, gia nhiệt đến 80°C trong 3,5 giờ, tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel NH (gradien giải hấp, 0-10%, MeOH/EtOAc).
78		*rac*-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,62-13,29 (1H, m), 8,56 (1H, s), 7,68 (1H, d), 7,66 (1H, d), 5,40-5,22 (1H, m), 5,04-4,92 (1H, m), 4,73 (1H, dd), 4,67-4,59 (2H, m), 4,52-4,44 (1H, m), 4,24 (3H, s), 3,13-3,03 (1H, m), 1,97-1,88 (3H, m), 1,77-1,70 (3H, m).	457	Điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp 8, tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel NH (gradien giải hấp, 0-10%, MeOH/EtOAc).

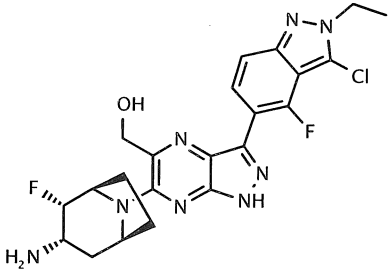
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
79		{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,46 (1H, s), 8,56 (1H, s), 7,71-7,67 (1H, m), 7,66 (1H, d), 5,28 (1H, t), 5,01-4,94 (1H, m), 4,73 (1H, dd), 4,69-4,44 (3H, m), 4,24 (3H, s), 3,05 (1H, s), 1,98-1,87 (3H, m), 1,77-1,66 (3H, m), 1,56-1,29 (2H, m).	457	Điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp 8, tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel NH (gradien giải hấp, 0-10%, MeOH/EtOAc).
80		{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,64-13,36 (1H, m), 7,70 (1H, d), 7,63 (1H, d), 5,30 (1H, t), 5,03-4,94 (1H, m), 4,73 (1H, dd), 4,69-4,45 (3H, m), 4,19 (3H, s), 3,16-3,00 (1H, m), 2,04-1,80 (4H, m), 1,80-1,48 (4H, m).	491	10

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
81		{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,54 (1H, s), 8,57 (1H, s), 7,69 (1H, d), 7,66 (1H, d), 5,39 (1H, t), 4,97-4,79 (1H, m), 4,78-4,70 (1H, m), 4,65-4,57 (3H, m), 4,24 (3H, s), 3,64 (1H, t), 2,64-2,55 (1H, m), 2,32-2,20 (1H, m), 2,20-2,10 (1H, m), 1,99-1,88 (1H, m), 1,88-1,80 (1H, m), 1,80-1,71 (1H, m), 1,61 (2H, s).	457	8, nghiền với dietyl ete
82		{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(4-clo-2-etyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 14,08-12,77 (1H, m), 8,61 (1H, s), 7,70 (1H, dd), 7,66 (1H, d), 5,34-5,23 (1H, m), 5,05-4,87 (1H, m), 4,73 (1H, dd), 4,69-4,46 (5H, m), 3,16-2,99 (1H, m), 2,01-1,87 (3H, m), 1,78-1,69 (3H, m), 1,56 (3H, t).	471	8, tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel NH (gradien giải hấp, 0-15%, MeOH/EtOAc)

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
83		{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3-clo-4-flo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 14,23-12,93 (1H, m), 8,06 (1H, dd), 7,57 (1H, d), 5,36 (1H, t), 5,06-4,95 (1H, m), 4,78 (1H, dd), 4,72-4,51 (3H, m), 4,17 (3H, s), 3,18-3,10 (1H, m), 2,02-1,86 (3H, m), 1,80-1,71 (3H, m).	475	8, tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel NH (gradien giải hấp, 0-15%, MeOH/EtOAc).
84		{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(5-clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,69-8,60 (1H, m), 8,16-8,05 (1H, m), 8,05-7,95 (1H, m), 4,99 (1H, s), 4,93-4,90 (2H, m), 4,84-4,76 (1H, m), 4,74-4,55 (1H, m), 4,28-4,24 (3H, m), 3,32-3,15 (1H, m), 2,29-2,06 (3H, m), 1,98-1,80 (3H, m).	485	10

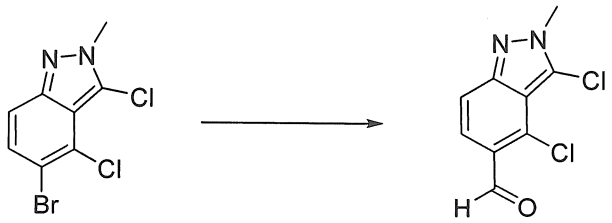
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
85		{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,75-13,45 (1H, m), 7,74-7,66 (1H, m), 7,65-7,59 (1H, m), 5,41 (1H, t), 4,90 (1H, dt), 4,79-4,71 (1H, m), 4,67-4,57 (3H, m), 4,18 (3H, s), 3,64 (1H, t), 2,64-2,55 (1H, m), 2,30-2,11 (3H, m), 2,01-1,69 (4H, m).	491	12
86		{6-[3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 13,53 (1H, s), 7,71 (1H, d), 7,64 (1H, d), 5,35 (1H, t), 4,62 (2H, d), 4,51 (2H, s), 4,19 (3H, s), 3,02 (2H, d), 2,66 (2H, dd), 1,97-1,82 (4H, m).	459	1, tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (gradien giải hấp, 7-15% MeOH/DCM)

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
87		{6-[(1S,2S,3S,5R)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3-clo-4-flo-2-metyl-2H-indazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,66-13,51 (1H, m), 8,06 (1H, dd), 7,57 (1H, d), 5,45 (1H, t), 4,88 (1H, dt), 4,78-4,71 (1H, m), 4,67 (2H, d), 4,62 (1H, d), 4,17 (3H, s), 3,64 (1H, t), 2,64-2,56 (1H, m), 2,30-2,22 (1H, m), 2,15 (1H, d), 1,99-1.71 (3H, m).	475	12, tinh chế tiếp bằng sắc ký trên silicagel C18 pha đảo (gradien giải hấp, 5-50% MeCN/H2O + TFA 0,1%).
88		{6-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3,4-diclo-2-metyl-2H-indazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,74-7,67 (1H, m), 7,67-7,61 (1H, m), 5,35-5,26 (1H, m), 4,76-4,53 (4H, m), 4,18 (3H, s), 3,29-3,26 (1H, m), 2,32-2,17 (4H, m), 1,97-1,88 (2H, m), 1,62-1,53 (2H, m)	473	12

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
97		{6-[(1R,2S,3S,5S)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3-clo-2-etyl-4-flo-2H-indazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO_cap): 8,08 (1H, dd), 7,59 (1H, d), 5,35 (1H, d), 5,04-4,97 (1H, m), 4,78 (1H, d), 4,74-4,45 (5H, m), 2,06-1,86 (3H, m), 1,75 (3H, d), 1,51 (3H, t).	489	10, nghiền với MeOH

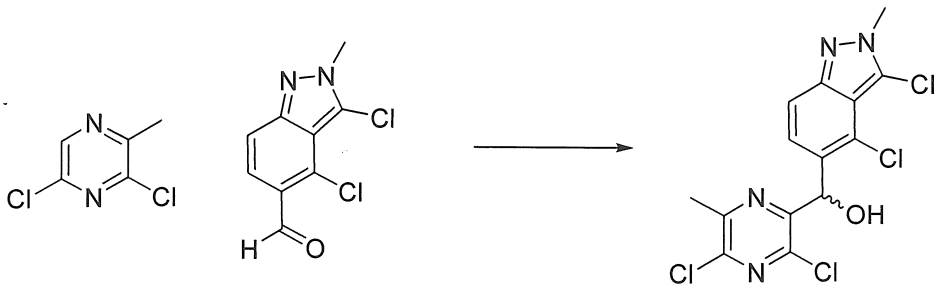
Ví dụ 90: *rac*-(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-Amino-8-[3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-2-ol

3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-carbaldehyt



Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa phức hợp isopropylmagie clorua lithi clorua (1,3M trong THF) (5,50 mL, 7,14 mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol (1,0 g, 3,57 mmol, làm khô đồng sôi từ toluen 3x) trong THF khô (8,78 mL) ở 0°C và khuấy trong 3 giờ. Bổ sung nhỏ giọt DMF (1,11 mL, 14,3 mmol) làm ấm phản ứng đến RT và khuấy trong 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (20 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng dung dịch nước muối (20 mL), làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi. Nghiền chất rắn thu được (0,83 g) với xăng (2 x 50 mL) và làm khô đồng sôi bằng THF (3 x 20mL), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,71 g). MS: $[M+H]^+ = 229/231$.

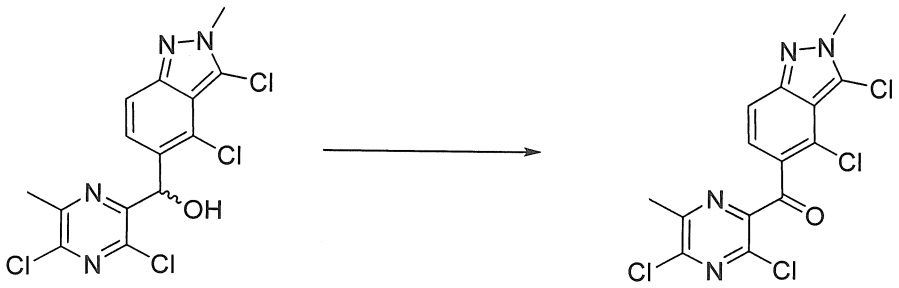
rac-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)(3,5-diclo-6-metylpyrazin-2-yl)metanol



Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa phức hợp 2,2,6,6-tetrametylpiperidinylmagie clorua lithi clorua (1M trong THF/toluen, 3,10 mL, 3,10 mmol) vào dung dịch chứa 3,5-diclo-2-metylpyrazin (0,421 g, 2,58 mmol) trong THF khô (5,02 mL) ở -78°C và khuấy hỗn hợp màu đỏ sẫm trong 2,5 giờ. Bổ sung dung dịch chứa 3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-carbaldehyt (0,71 g, 3,10 mmol) trong THF khô (6 mL) trong một phần và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến RT, khuấy trong 30 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng sau đó dập

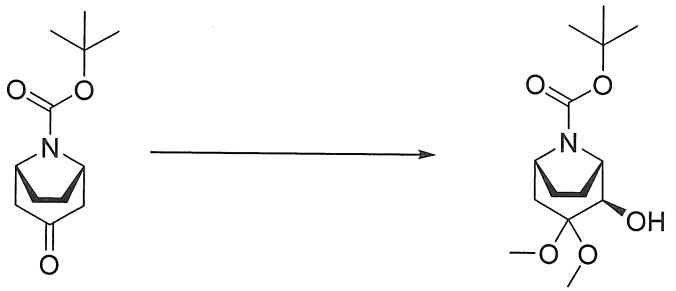
tắt bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (20 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 20mL). Làm khô các lớp hữu cơ thu gom được ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-100%, EtOAc/ioshexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (330 mg). MS: $[M+H]^+$ = 391/393/395.

3,4-diclo-5-(3,5-diclo-6-metylpyrazin-2-carbonyl)-2-metyl-2*H*-indazol



Bổ sung mangan dioxit (1,46 g, 16,8 mmol) vào dung dịch chứa *rac*-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)(3,5-diclo-6-metylpyrazin-2-yl)metanol (330 mg, 0,842 mmol) trong DCM (8,23 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm xelit, rửa bằng DCM, và làm bay hơi dịch lọc, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,28 g). MS: $[M+H]^+$ = 389/391.

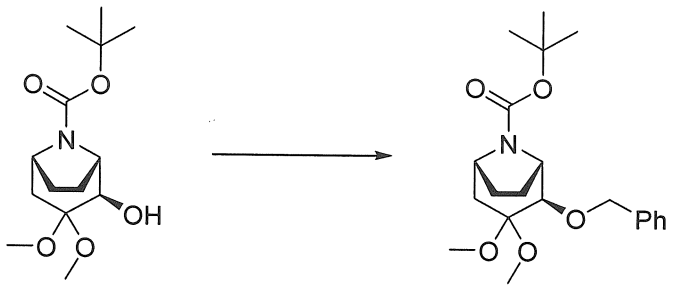
rac-tert-Butyl (1*S*,2*R*,5*R*)-2-hydroxy-3,3-dimetoxy-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



Bổ sung nhỏ giọt *N*-Boc-nortropinone (38 g, 169 mmol) trong MeOH (200 mL) vào dung dịch đã làm lạnh trên bể đá chứa kali hydroxit (43 g, 766 mmol) trong MeOH khan (300 mL) trong 25 phút duy trì nhiệt độ bên trong nằm trong khoảng từ 0 đến 3°C. Khuấy hỗn hợp trong 20 phút. Bổ sung nhỏ giọt iodobenzen diaxetat (83 g, 258 mmol) sau đó làm ấm hỗn hợp đến RT và khuấy trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước (1 L) sau đó chiết bằng isohexan (3 x 500 mL). Làm khô các pha hữu cơ thu gom được ($MgSO_4$), lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (85 g) chứa 61% khối lượng iodobenzen. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6):

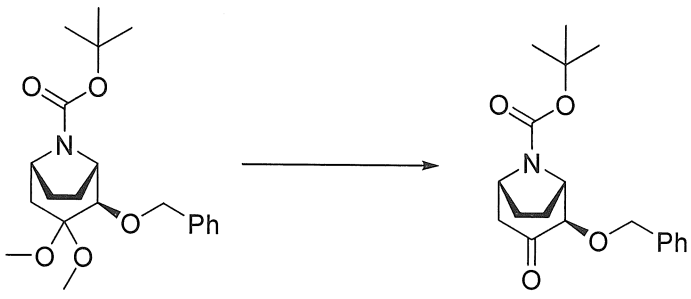
4,89 (1H, d), 3,96 (1H, br, s), 3,79 (1H, br, s), 3,61 (1H, br, s), 3,20 (3H, s), 3,19 (3H, s), 2,18 – 1,94 (2H, m), 1,80 – 1,51 (3H, m), 1,39 (10H, m).

rac-tert-Butyl (1*S*,2*R*,5*R*)-2-(benzyloxy)-3,3-dimetoxy-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa *rac-tert*-butyl (1*S*,2*R*,5*R*)-2-hydroxy-3,3-dimetoxy-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (85 g, 115 mmol) trong THF (100 mL) vào huyền phù đã làm lạnh trên bể đá chứa natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 5 g, 125 mmol) trong THF (200 mL) sau đó khuấy ở 0°C trong 20 phút. Bổ sung nhỏ giọt benzyl bromua (17,4 mL, 146 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước (1 L) sau đó chiết bằng isohexan (3 x 500 mL). Nạp pha hữu cơ lên silicagel (1 kg) và tinh chế bằng sắc ký cột (gradien giải hấp, 0-50%, EtOAc/isohexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (47 g). MS: $[M+Na]^+ = 400$.

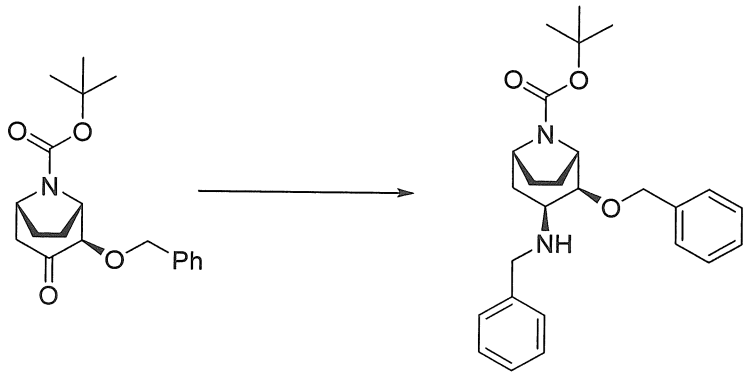
rac-tert-Butyl (1*S*,2*R*,5*R*)-2-(benzyloxy)-3-oxo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



Bổ sung monohydrat của axit *p*-Toluensulfonic (1 g, 5,26 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa *rac-tert*-butyl (1*S*,2*R*,5*R*)-2-(benzyloxy)-3,3-dimetoxy-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (47 g, 100 mmol) trong axeton (400 mL) và nước (3 mL, 167 mmol) sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô hỗn hợp sau đó pha loãng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (220 mL) và chiết bằng DCM (2 x 300 mL). Cô các pha hữu cơ thu gom được. Kết tinh sản

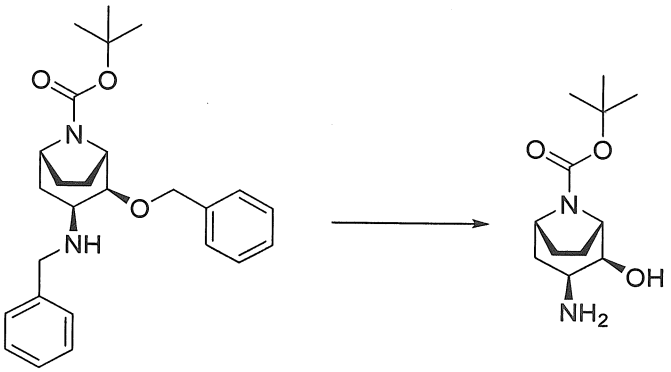
phẩm qua đêm, và gạn dầu màu vàng ra, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (31,5 g). 1H NMR (500 MHz, 90°C/363K, DMSO-d6): 7,38-7,25 (5H, m), 4,80 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,38-4,29 (2H, m), 4,02 (1H, d), 2,69 (1H, ddt), 2,27 (1H, dd), 2,03-1,84 (2H, m), 1,81-1,72 (1H, m), 1,56-1,47 (1H, m), 1,42 (9H, s).

rac-tert-Butyl (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-(benzylamino)-2-(benzyloxy)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



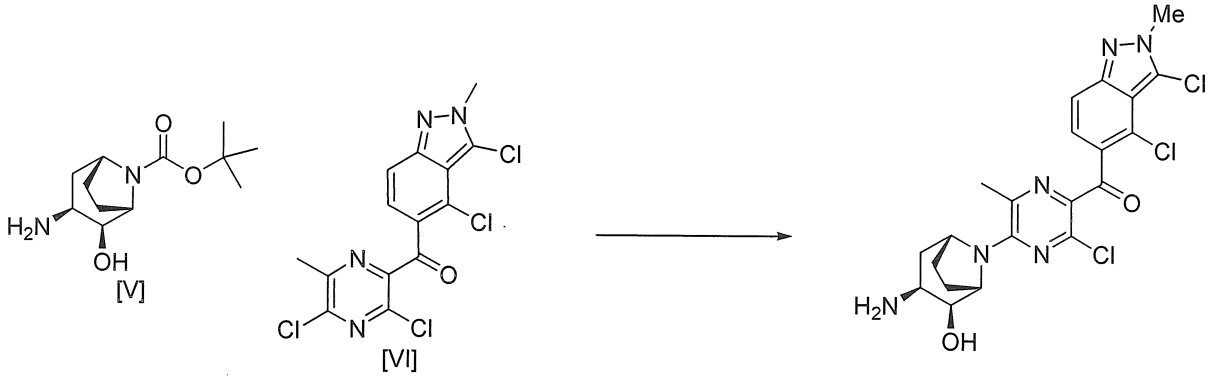
Bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (30 g, 142 mmol) vào dung dịch được làm lạnh trên bể đá chứa *rac-tert*-butyl (1*S*,2*R*,5*R*)-2-(benzyloxy)-3-oxo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (30,5 g, 92 mmol) và benzylamin (13 mL, 119 mmol) trong DCM (300 mL) sau đó làm ấm đến RT và khuấy trong 2 ngày. Pha loãng hỗn hợp bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (25 g) và nước (250 mL) sau đó chiết bằng DCM (3 x 200 mL). Cô các pha hữu cơ thu gom được sau đó tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 5-50%, axeton/isohexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (30,5 g). 1H NMR (500 MHz, 90°C/363K, DMSO-d6): 7,42 – 7,20 (10 giờ, m), 4,58 – 4,48 (2H, m), 4,11 – 3,98 (2H, m), 3,83 (1H, d), 3,63 (1H, t), 3,55 (1H, d), 3,16 (1H, t), 2,24 (2H, td), 2,13 (1H, s), 1,91 – 1,58 (4H, m), 1,38 (9H, s).

rac-tert-butyl (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-amino-2-hydroxy-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat



Xử lý dung dịch chứa *rac-tert*-butyl (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-(benzylamino)-2-(benzyloxy)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (7 g, 15,7 mmol) trong etanol (150 mL) và xyclohexen (50 mL, 494 mmol) bằng 5% Pd/C (4 g, 0,801 mmol) sau đó gia nhiệt đến 75°C qua đêm. Bổ sung từng phần amoni format (10 g, 159 mmol) sau đó tiếp tục gia nhiệt trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp sau đó cô. Gia nhiệt cặn với amoni format (10 g, 159 mmol) và 5% Pd/C (4 g, 0,801 mmol) trong IPA (150 mL) ở 65°C trong 1 giờ. Bổ sung thêm bốn phần amoni format nữa (10 g, 159 mmol) trong 5 giờ tiếp theo. Làm lạnh hỗn hợp, lọc qua đệm xelit sau đó cô. Nạp cặn lên cột MCI Gel CHP20P (100 g). Giải hấp sản phẩm bằng MeCN/H_2O (10-50%), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,25 g). 1H NMR (500 MHz, 90°C/363K, DMSO-d_6): 4,03 – 3,96 (1H, m), 3,88 (1H, dd), 3,61 (1H, dd), 3,26 (1H, t), 2,32 (1H, ddd), 2,08 (1H, ddd), 1,98 – 1,87 (1H, m), 1,77 (1H, tddd), 1,66 – 1,57 (2H, m), 1,42 (9H, s), 1,14 (1H, s). Không quan sát thấy hai proton có thể trao đổi.

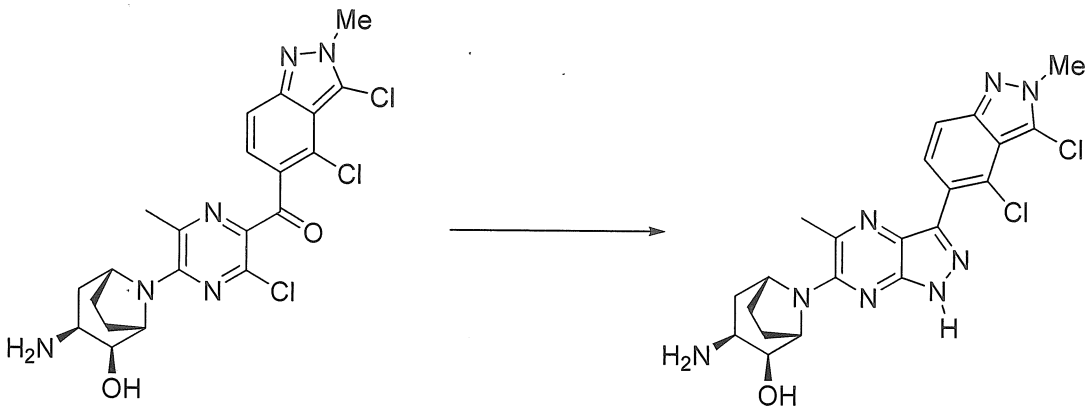
rac-(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-Amino-8-[6-clo-5-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-carbonyl)-3-metylpyrazin-2-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-2-ol



Bổ sung từ từ HCl (3M trong xyclopentyl metyl ete, 657 µL, 1,970 mmol) vào dung dịch chứa *rac-tert*-butyl (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-amino-2-hydroxy-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-carboxylat (75 mg, 0,310 mmol) trong DCM (199 µL) sau

đó khuấy trong 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, để thu được *rac*-(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-2-ol dihydroclorua. Bổ sung hợp chất này vào dung dịch chứa 3,4-diclo-5-(3,5-diclo-6-metylpyrazin-2-carbonyl)-2-metyl-2*H*-indazol (110 mg, 0,281 mmol) và DIPEA (197 µL, 1,126 mmol) trong NMP (1,33 mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc (10mL) sau đó rửa liên tục bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (3 x 5mL) và nước (3x5mL). Làm khô pha hữu cơ ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-10%, 0,7% NH_3 trong MeOH/DCM), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (33 mg). MS: $[M+H]^+$ = 495/497/499.

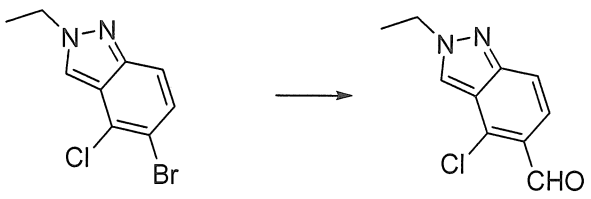
rac-(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-Amino-8-[3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-2-ol



Bổ sung hydrazin monohydrat (6,68 µL, 0,211 mmol) vào dung dịch chứa *rac*-(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-amino-8-[6-clo-5-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-carbonyl)-3-metylpyrazin-2-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-2-ol (20,9 mg, 0,042 mmol) trong EtOH (0,829 mL) và gia nhiệt hỗn hợp đến 80°C trong 5 giờ sau đó cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-10%, 0,7% NH_3 trong MeOH/DCM), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,5 mg). MS: $[M+H]^+$ = 473/475. 1H NMR (500 MHz, metanol-d_4): 7,62 (1H, d), 7,53 (1H, d), 4,46-4,41 (1H, m), 4,36 (1H, dd), 4,20 (3H, s), 4,05 (1H, dd), 3,35-3,32 (1H, m), 2,64 (3H, s), 2,47-2,35 (2H, m2H), 2,13-1,95 (3H, m), 1,90-1,85 (1H, m).

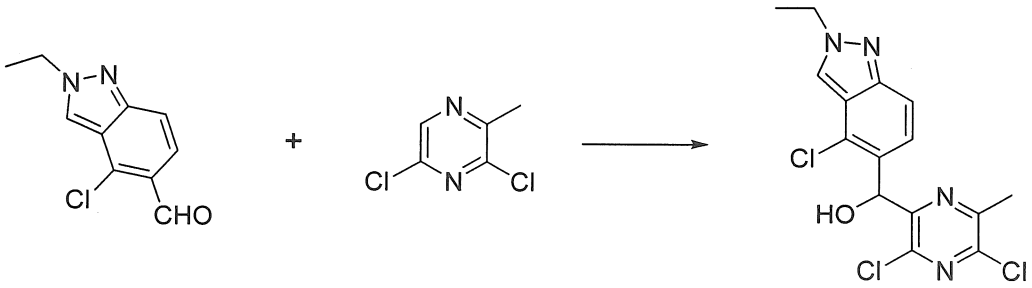
Ví dụ 91-96:

4-clo-2-etyl-2*H*-indazol-5-carbaldehyt



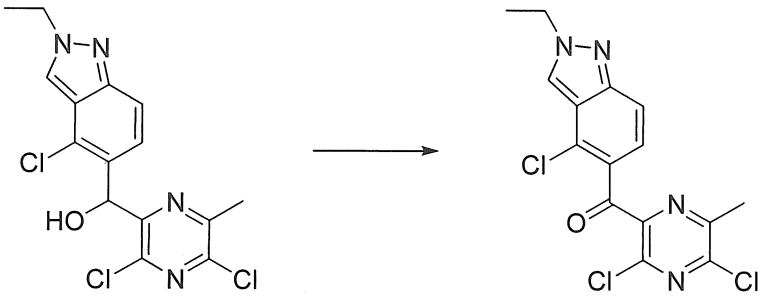
Được điều chế tương tự với 3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-carbaldehyt, để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

rac-(4-clo-2-etyl-2*H*-indazol-5-yl)(3,5-diclo-6-metylpyrazin-2-yl)metanol



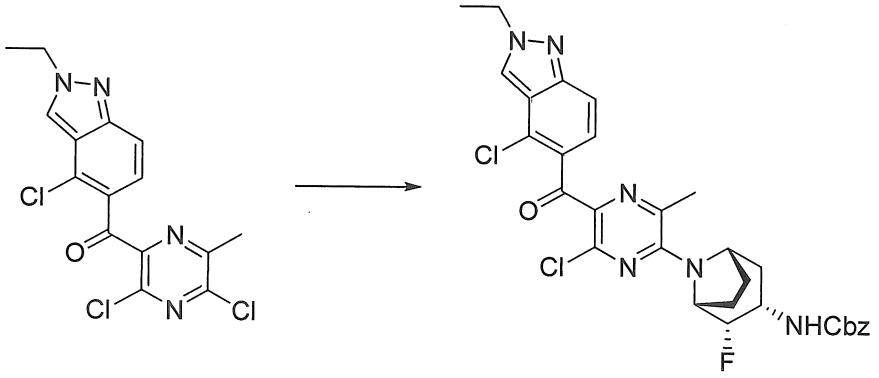
Được điều chế tương tự với *rac*-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)(3,5-diclo-6-metylpyrazin-2-yl)metanol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $[M+H]^+$= 371, 373.

4-clo-5-(3,5-diclo-6-metylpyrazin-2-carbonyl)-2-etyl-2*H*-indazol



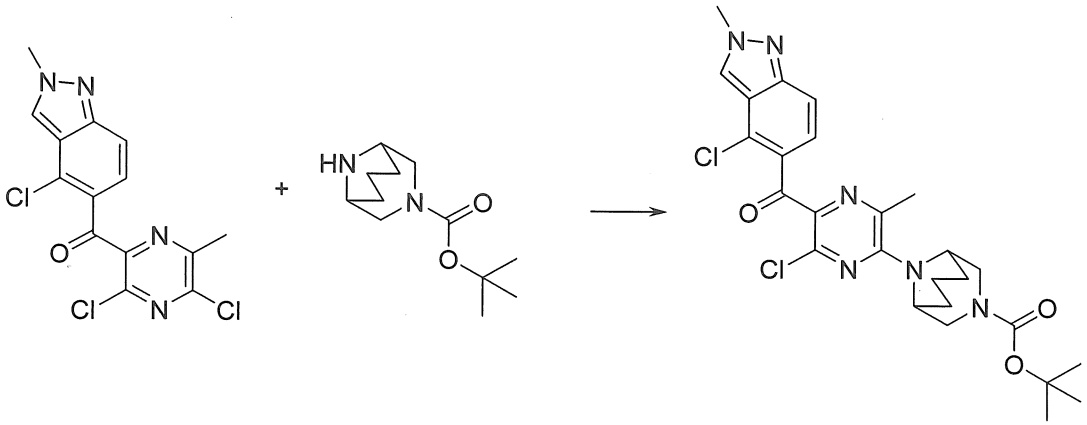
Được điều chế tương tự với 3,4-diclo-5-(3,5-diclo-6-metylpyrazin-2-carbonyl)-2-metyl-2*H*-indazol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $[M+H]^+$= 369, 371.

Benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[6-clo-5-(4-clo-2-etyl-2*H*-indazol-5-carbonyl)-3-metylpyrazin-2-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



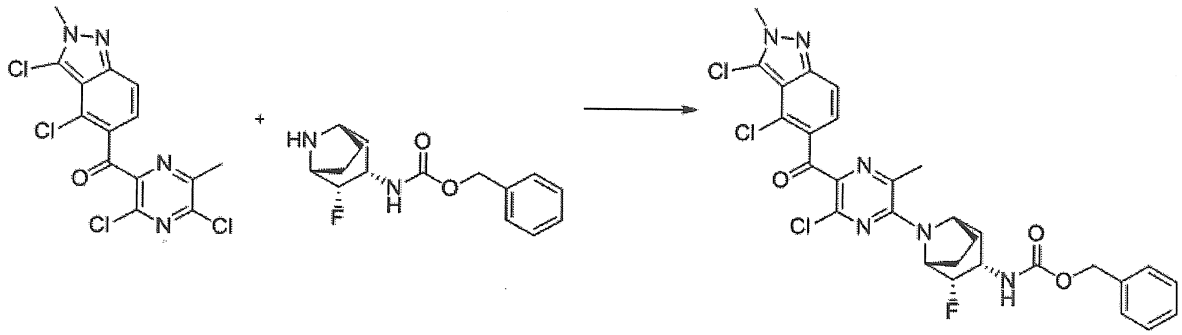
Được điều chế tương tự với quy trình điều chế 125:benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[6-clo-5-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-carbonyl)-3-metylpyrazin-2-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (253 mg). MS: $[M+H]^+$= 611, 613.

tert-Butyl 9-[6-clo-5-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-carbonyl)-3-metylpyrazin-2-yl]-3,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan-3-carboxylat



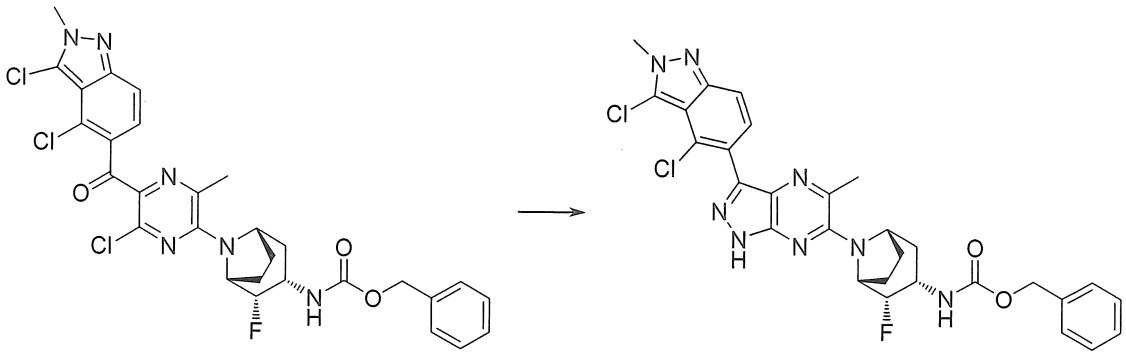
Được điều chế tương tự với quy trình điều chế 125: *b*enzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[6-clo-5-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-carbonyl)-3-metylpyrazin-2-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat, ngoại trừ khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C qua đêm. Khuấy thêm hỗn hợp ở 80°C trong 2 giờ, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $[M+H]^+$ = 545, 547

Benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[6-clo-5-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-carbonyl)-3-metylpyrazin-2-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



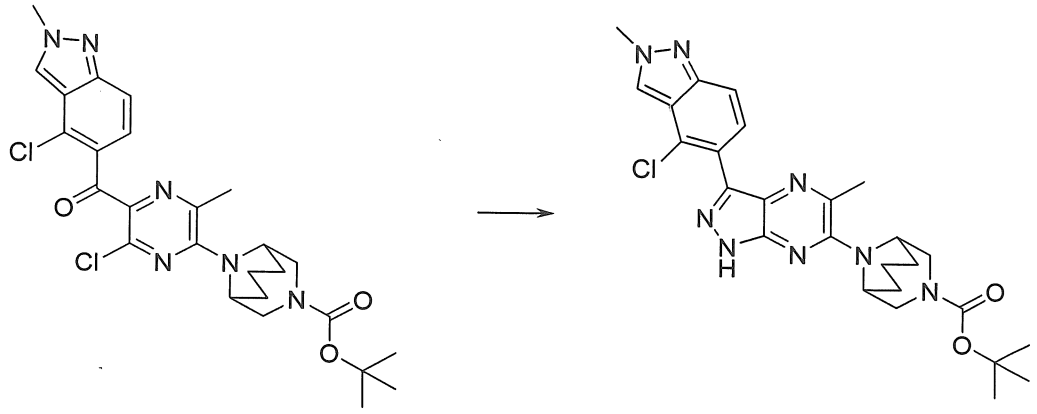
Được điều chế tương tự với quy trình điều chế 125: *b*enzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[6-clo-5-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-carbonyl)-3-metylpyrazin-2-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat, ngoại trừ khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $[M+H]^+$ = 631, 633.

Benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



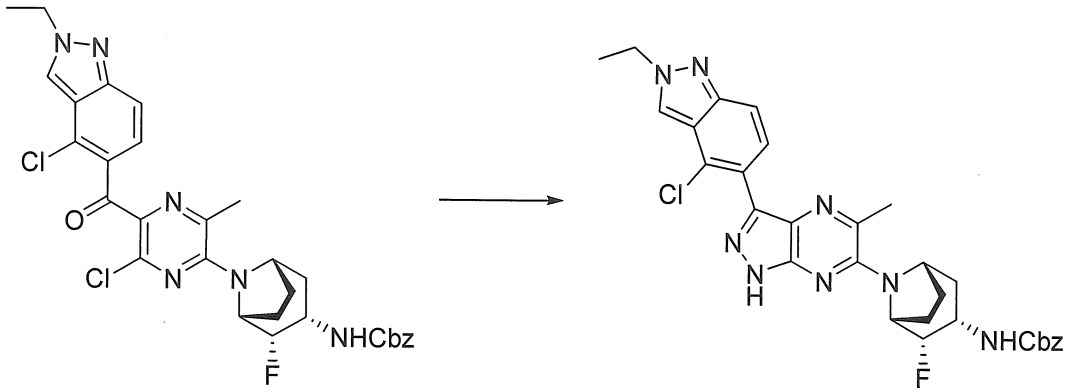
Bổ sung hydrazin hydrat (0,059 mL, 1,22 mmol) vào dung dịch chứa benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[6-clo-5-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-carbonyl)-3-metylpyrazin-2-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (154 mg, 0,24 mmol) trong THF (2,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70°C trong 2 giờ. Sau đó cô dung dịch phản ứng trong chân không, và tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 20-100%, EtOAc/hexan). Hòa tan hỗn hợp thô trong 1,2-dimetoxyetan (2,0 mL). Bổ sung dung dịch HCl (4M trong dioxan, 1,0 mL) vào dung dịch này, ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy dung dịch ở 80°C trong 1 giờ. Sau đó cô dung dịch phản ứng trong chân không, và tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 20-100%, EtOAc/hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (40 mg). MS: $[M+H]^+$ =609, 611.

tert-Butyl 9-[3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-3,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan-3-carboxylat



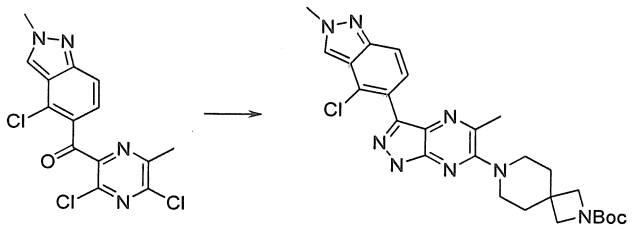
Được điều chế tương tự với benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat, ngoại trừ khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 8 giờ. Sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $[M+H]^+ = 523$.

Benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(4-clo-2-etyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



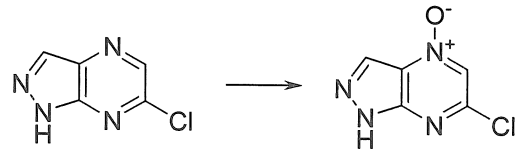
Được điều chế tương tự với benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat ngoại trừ khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 2 giờ và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $[M+H]^+ = 589, 591$.

tert-Butyl 7-[3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxylat



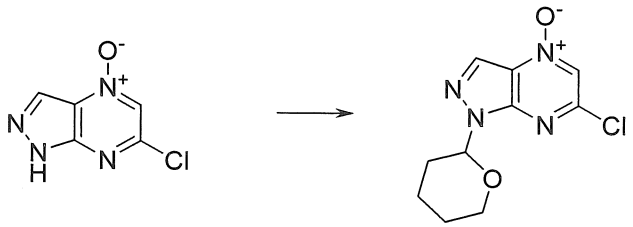
Được điều chế tương tự với *b*enzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[6-clo-5-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-carbonyl)-3-metylpyrazin-2-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat và benzyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS: $[M+H]^+$ = 523, 525.

6-clo-1*H*-4λ^5-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-4-on



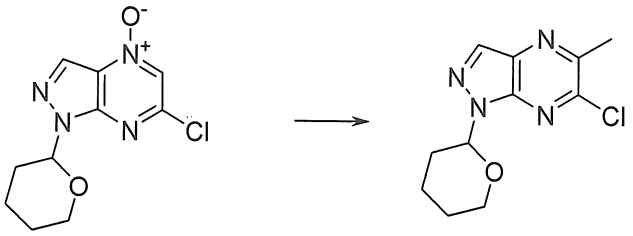
Bổ sung urea hydro peroxit (22,2 g, 236 mmol) và trifloaxetic anhydrit (31,3 mL, 225 mmol) vào huyền phù chứa 6-clo-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin (17,4 g) trong axetonitril (174 mL) ở 0°C, và sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước (200 mL) và thu gom kết tủa bằng cách lọc và làm khô trong chân không ở 60°C, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,4 g), MS: $[M+H]^+$ = 171, 173.

6-clo-1-(oxan-2-yl)-1*H*-4λ^5-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-4-on



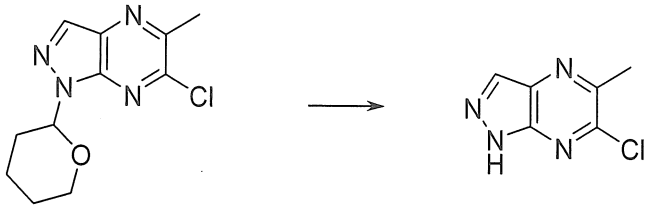
Bổ sung 3,4-dihydro-2*H*-pyran (16,7 mL, 184 mmol), và monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (0,58 g, 3,06 mmol) vào huyền phù chứa 6-clo-1*H*-4λ^5-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-4-on (10,4 g, 61,4 mmol) trong THF (200 ml), và sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-30%, EtOAc/$CHCl_3$), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (12,9 g), MS: $[M+H]^+$ = 255, 257.

6-clo-5-metyl-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin



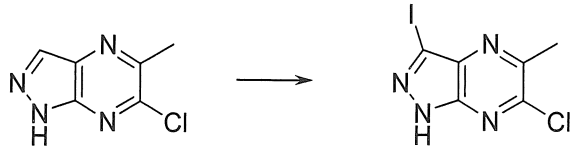
Bổ sung metylmagie clorua (3M trong THF, 50,5 mL) vào dung dịch chứa 6-clo-1-(oxan-2-yl)-1*H*-4λ^5-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-4-on (12,9 g, 50,5 mmol) trong toluen (260 mL), ở 0°C. Sau khi khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ này, dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và nước, rửa lớp hữu cơ đã tách bằng dung dịch nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và sau đó cô trong chân không. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-40%, EtOAc/hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,20 g), MS: $[M+H]^+$ = 253, 255.

6-clo-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin



Bổ sung HCl (4M trong dioxan, 20 mL) vào huyền phù chứa 6-clo-5-metyl-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin (5,20 g) trong MeOH (100 mL) và sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi cô hỗn hợp, hòa tan cặn trong MeOH-$CHCl_3$, và sau đó bazơ hóa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ đã tách trên Na_2SO_4, lọc và sau đó cô trong chân không. Tạo huyền phù nguyên liệu trong hexan, thu gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không ở 60°C, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,26 g), MS: $[M+H]^+$ = 169, 171.

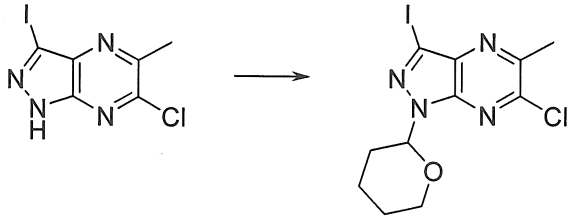
6-clo-3-iodo-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin



Bổ sung *N*-iodosucxinimit (8,70 g, 38,7 mmol) vào dung dịch chứa 6-clo-5-

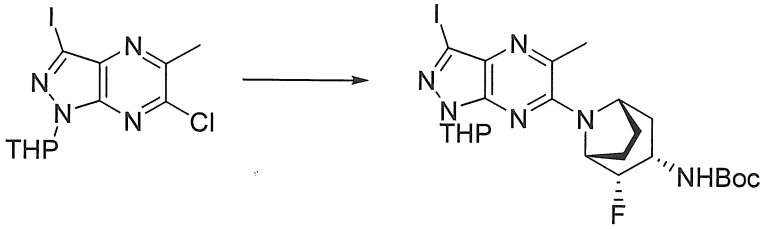
metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin (3,26 g) trong DMF (65 mL), và sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 8 giờ. Sau đó, pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và nước. Rửa lớp hữu cơ đã tách bằng nước (2x), dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ bão hòa, sau đó bằng dung dịch nước muối, sau đó làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Tạo huyền phù nguyên liệu thô trong hexan-$CHCl_3$, thu gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không ở 60°C, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,35 g), MS: $[M+H]^+$ = 295, 297.

6-clo-3-iodo-5-metyl-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin



Bổ sung 3,4-dihydro-2*H*-pyran (7,55 mL, 83,2 mmol) và monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (0,317 g, 1,66 mmol) vào dung dịch chứa 6-clo-3-iodo-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin (4,90 g) trong THF (98 mL), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua ngày cuối tuần. Sau khi cô hỗn hợp trong chân không, tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-25%, EtOAc/hexan), để thu được nguyên liệu thô mà được tạo huyền phù trong hexan, thu gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không ở 60°C, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,6 g), MS: $[M+H]^+$ = 379, 381.

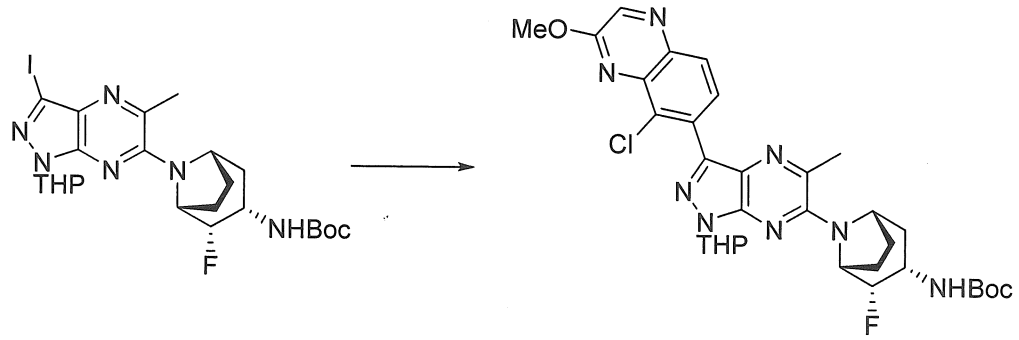
tert-Butyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-[3-iodo-5-metyl-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



Khuấy hỗn hợp chứa 6-clo-3-iodo-5-metyl-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin (400 mg, 1,98 mmol), *tert*-butyl [(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (387 mg, 1,59 mmol), DIPEA (0,552 mL, 3,17 mmol) và NMP (4,0 mL) ở 120°C trong 6 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến RT, rót vào nước, và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung

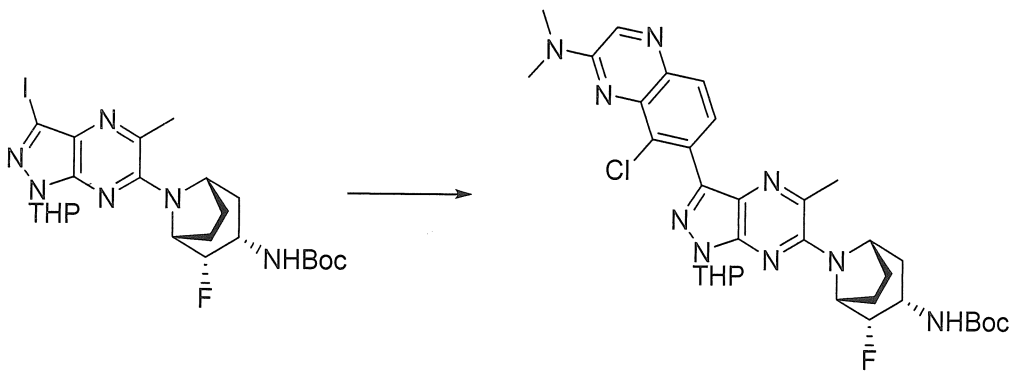
dịch nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 50-100%, EtOAc/hexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (330 mg). MS: $[M+H]^+$= 587.

tert-Butyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(5-clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-5-metyl-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



Khuấy hỗn hợp chứa *tert*-butyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-[3-iodo-5-metyl-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (75,0 mg, 0,13 mmol), 8-clo-2-metoxy-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)quinoxalin (49,2 mg, 0,15 mmol), K_3PO_4 (40,7 mg, 0,19 mmol), bis(di-*tert*-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) (9,06 mg, 0,01 mmol), 1,4-dioxan (0,75 mL) và nước (0,075 mL) ở 80°C trong 2 giờ, làm nguội đến RT, rót vào nước, và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-100% Hexan/EtOAc), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (100 mg). MS: $[M+H]^+$= 653, 655.

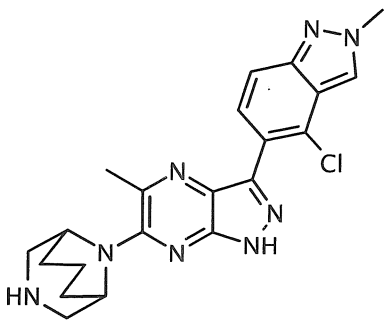
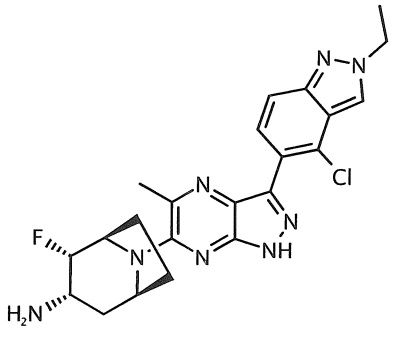
tert-Butyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-{3-[5-clo-3-(dimetylamino)quinoxalin-6-yl]-5-metyl-1-(oxan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl}-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat

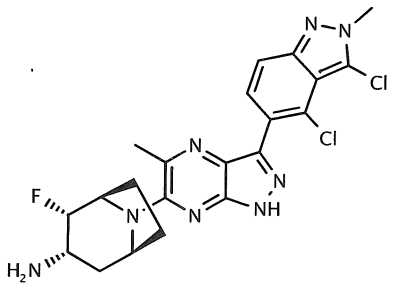
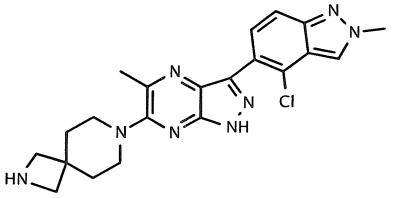


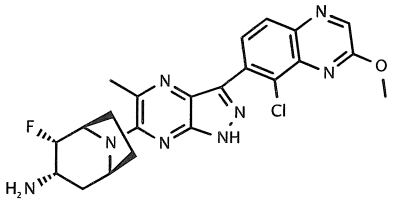
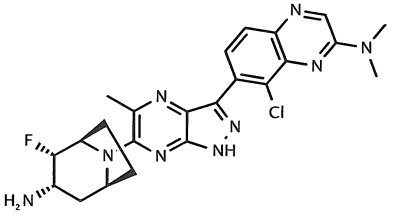
Khuấy hỗn hợp chứa *tert*-butyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-[3-iodo-5-metyl-1-(oxan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (75,0 mg, 0,13 mmol), 8-clo-*N*,*N*-dimetyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)quinoxalin-2-amin (51,1 mg, 0,15 mmol), K_3PO_4 (40,7 mg, 0,19 mmol), bis(di-*tert*-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) (9,06 mg, 0,01 mmol), 1,4-dioxan (0,75 mL) và nước (0,08 mL) ở 80°C trong 2 giờ, làm nguội đến RT, rót vào nước, và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-100% Hexan/EtOAc), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (160 mg). MS: $[M+H]^+$= 666, 668.

Bảng 15: Ví dụ 91-96

Theo các phương pháp sau tương tự và/hoặc giống với các phương pháp được mô tả cho các quy trình chung để điều chế các hợp chất có công thức (I) (ví dụ, phương pháp 1-12), các hợp chất nêu trong trong bảng 15 được điều chế từ các dẫn xuất được bảo vệ *N*-Boc, *N*-CBz, *N*-SO_2NMe_2, 2-oxanyl hoặc SEM tương ứng, với các thay đổi đáng kể bất kỳ được chỉ rõ. Hợp chất nêu ở đề mục được phân tách trực tiếp dưới dạng bazơ tự do hoặc dưới dạng muối thích hợp mà không cần tinh chế thêm, hoặc được tinh chế ví dụ bằng HPLC điều chế hướng vào khối lượng, sắc ký, kết tinh hoặc nghiền và chuyển hóa thành muối thích hợp.

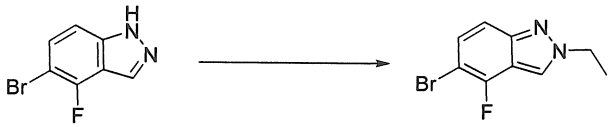
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
91		4-clo-5-(6-{3,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan-9-yl}-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)-2-metyl-2*H*-indazol, muối hydroclorua	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,60 (1H, br s), 9,82-9,46 (1H, m), 8,53 (1H, s), 8,28-8,07 (1H, m), 7,67 (1H, d), 7,60 (1H, d), 4,21 (3H, s), 4,20-4,16 (2H, m), 3,46-3,37 (2H, m), , 2,51 (3H, s), 2,24-2,04 (3H, m), 1,86-1,80 (2H, m), 1,74-1,65 (1H, m).	423, 425	11
92		(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(4-clo-2-etyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin	^{1}H-NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): 13,45 (1H, br s), 8,61 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 7,63 (1H, d), 4,82-4,79 (1H, m), 4,56-4,51 (3H, m), 4,47-4,44 (1H, m), 3,09-2,98 (1H, m), 2,59 (3H, s), 2,04-1,87 (3H, m), 1,76-1,69 (3H, m), 1,31-1,21 (3H, m), 0,88-0,84 (1H, m).	455, 457	8, Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên Silicagel NH (gradien giải hấp, 0-20%, MeOH/$CHCl_3$), để thu được mẻ sản phẩm thô đầu tiên. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
93		(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 13,50 (1H, br s), 7,69 (1H, d), 7,59 (1H, d), 4,81 (1H, s), 4,59-4,44 (2H, m), 4,18 (3H, s), 3,17 (1H, d), 3,13-3,02 (1H, m), 2,59 (3H, s), 2,06-2,01 (1H, m), 1,95-1,88 (1H, m), 1,76-1,69 (3H, m)	475, 477	8
94		7-[3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan	^{1}H-NMR: (500 MHz, DMSO-d_6): 8,56 (1H, s), 7,68 (1H, dd), 7,62 (1H, d), 4,23 (3H, s), 3,28 (4H, s), 3,19-3,13 (4H, m), 2,55 (3H, s), 1,91-1,85 (4H, m)	423, 425	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với phương pháp 1 mà không cần hòa tan sản phẩm thô trong metanol và xử lý bằng etylen diamin

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
95		(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(5-clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin	^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): 8,73 (1H, s), 8,10 (1H, d), 7,98 (1H, d), 4,85-4,81 (1H, m), 4,60-4,47 (1H, m), 4,13 (3H, s), 3,14-3,01 (1H, m), 2,60 (3H, s), 2,09-1,86 (3H, m), 1,77-1,69 (3H, m), 1,29-1,20 (1H, m), 0,87-0,83 (1H, m).	469, 471	11
96		7-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-3-yl}-8-clo-*N*,*N*-dimetylquinoxalin-2-amin	^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): 8,78 (1H, s), 7,87 (1H, d), 7,63 (1H, d), 4,84-4,79 (1H, m), 4,59-4,46 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,13-2,99 (1H, m), 2,58 (3H, s), 2,05-1,88 (3H, m), 1,76-1,68 (3H, m), 1,29-1,21 (1H, m), 0,88-0,83 (1H, m).	482, 484	11. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên Silicagel NH (gradien giải hấp, 0-20%, MeOH/$CHCl_3$)

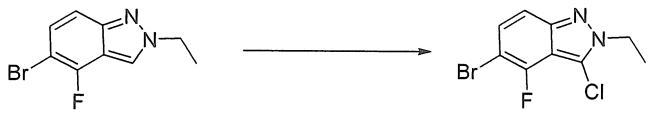
Ví dụ 97-123

5-Bromo-2-etyl-4-flo-2*H*-indazol



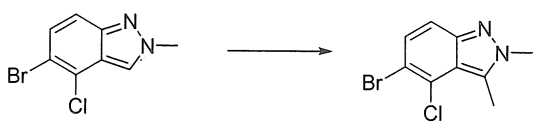
Bổ sung trietyloxonium tetrafloborat (6,23 g, 32,8 mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-4-flo-1*H*-indazol (4,75 g, 21,9 mmol) trong EtOAc (300 mL) sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Bổ sung thêm trietyloxonium tetrafloborat (2 g, 10,5 mmol) và khuấy tiếp trong 2 giờ. Rửa hỗn hợp bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (150 mL) và chiết lớp nước bằng một phần EtOAc khác (125 mL). Cô các pha hữu cơ thu gom được trên silicagel lỏng. Tinh chế silicat bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 5-50% EtOAc/isohexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,17 g). MS: $[M+H]^+ = 243/245$.

5-Bromo-3-clo-2-etyl-4-flo-2*H*-indazol



Bổ sung từng phần *N*-closucxinimit (1,09 g, 8,15 mmol) vào 5-bromo-2-etyl-4-flo-2*H*-indazol (1,5 g, 5,43 mmol) trong DMF (20 mL) ở 10°C. Sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, mà không thấy có sự chuyển hóa. Bổ sung monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (10 mg) và khuấy tiếp trong 3 giờ, sau đó dập tắt bằng nước (90 mL) và natri thiosulfat (5 g). Khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút, để yên trong 30 phút, sau đó lọc ra và làm khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 5-25% EtOAc/isohexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,5 g). MS: $[M+H]^+ = 279/281$.

5-Bromo-4-clo-2,3-dimetyl-2*H*-indazol



Bổ sung *N*-Butyllithi (2,5M trong hexans, 4 mL, 10,0 mmol) vào dung dịch đã làm lạnh (-10°C) chứa diisopropylamin (1,5 mL, 10,5 mmol) trong THF (10 mL). Khuấy hỗn hợp trong 10 phút trước khi làm lạnh đến -78°C. Bổ sung dung dịch chứa 5-bromo-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol (2,0 g, 8,15 mmol) trong THF (10

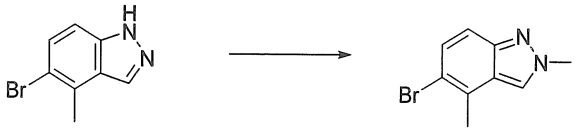
mL) vào dung dịch này. Làm ấm hỗn hợp đến 0°C trong 10 phút, sau đó làm lạnh lại đến -78°C. Bổ sung iodometan (0,66 mL, 10,6 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (30 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL). Làm khô các pha hữu cơ thu gom được (Na_2SO_4), lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 15-75% EtOAc/isohexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,7 g). MS: $[M+H]^+$ = 259/261/263.

5-Bromo-3,4-diclo-2-etyl-2*H*-indazol



Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với quy trình điều chế 35, 5-bromo-3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục, MS: $[M+H]^+$ = 293.

5-Bromo-2,4-dimetyl-2*H*-indazol



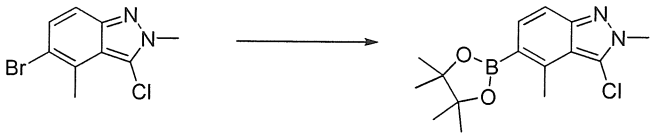
Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với quy trình điều chế 33 5-bromo-4-flo-2-metyl-2*H*-indazol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục, MS: $[M+H]^+$ = 225.

5-Bromo-3-clo-2,4-dimetyl-2*H*-indazol



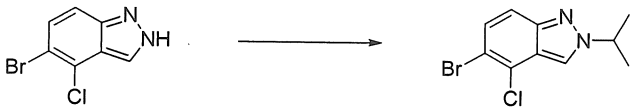
Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với quy trình điều chế 5-bromo-3-clo-2-etyl-4-flo-2*H*-indazol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục, MS: $[M+H]^+$ = 259.

3-clo-2,4-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol



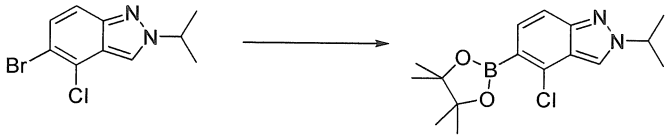
Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với quy trình điều chế 43: 4-clo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục, MS: $[M+H]^+ = 307$.

5-Bromo-4-clo-2-(propan-2-yl)-2*H*-indazol



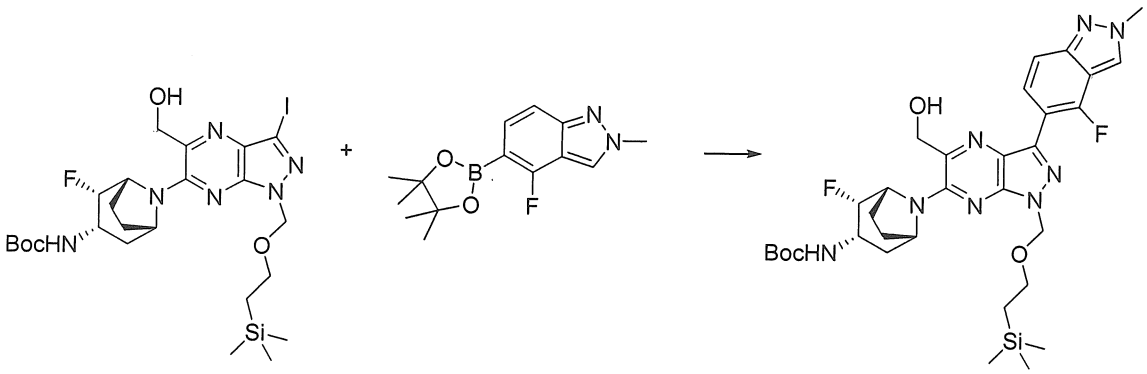
Bổ sung kali *tert*-butoxit (3,64 g, 32,4 mmol) vào 5-bromo-4-clo-2*H*-indazol (7,5 g, 32,4 mmol) và 2-bromopropan (3,05 mL, 32,4 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong DMF (20 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp thu được qua đêm trong 16 giờ, pha loãng bằng *tert*-butyl metyl ete/EtOAc (300 mL, 5:1) sau đó bổ sung nước (400 mL). Tách các lớp, và chiết tiếp pha nước bằng *tert*-butyl metyl ete (100 mL). Rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng nước (3 x 100 mL), làm khô bằng cách cho đi qua bộ tách pha và cô trên silicagel lỏng. Tinh chế silicat bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-50% EtOAc/isohexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,17 g). MS: $[M+H]^+ = 273$.

4-clo-2-(propan-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol



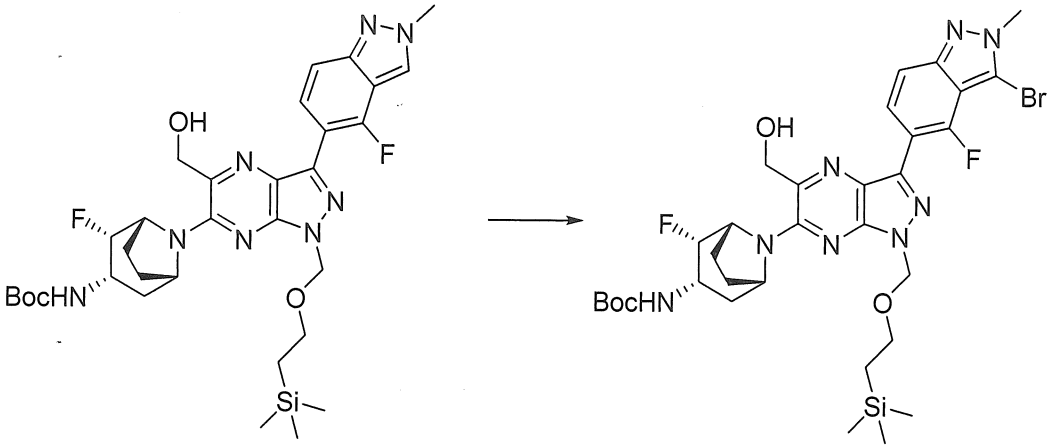
Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với quy trình điều chế 43: 4-clo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol, để thu được hợp chất nêu ở đề mục, MS: $[M+H]^+ = 321$.

tert-Butyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-[3-(4-flo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(hydroxymetyl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



Được điều chế giống như quy trình chung 2, ngoại trừ sử dụng *tert*-butyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-[5-(hydroxymetyl)-3-iodo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat và 4-flo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol, gia nhiệt đến 60°C trong 2 giờ và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel NH (gradien giải hấp, 0-50%, axeton/xăng), để thu được hợp chất nêu ở đề mục, MS: $[M+H]^+ = 671$.

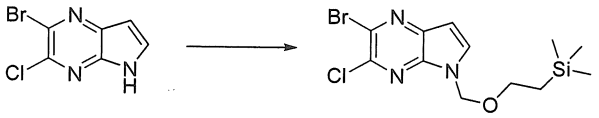
tert-Butyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(3-bromo-4-flo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(hydroxymetyl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat



Bổ sung *N*-Bromosucxinimit (73 mg, 0,41 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-[3-(4-flo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(hydroxymetyl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (250 mg, 0,37 mmol) trong DMF (6 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung tiếp *N*-bromosucxinimit (13 mg, 0,074 mmol) và tiếp tục khuấy trong 30 phút. Lại bổ sung tiếp *N*-bromosucxinimit (13 mg, 0,074 mmol) và khuấy tiếp thêm 1 giờ nữa. Bổ sung H_2O và thu gom kết tủa thu được bằng cách lọc, rửa bằng H_2O. Tinh chế chất

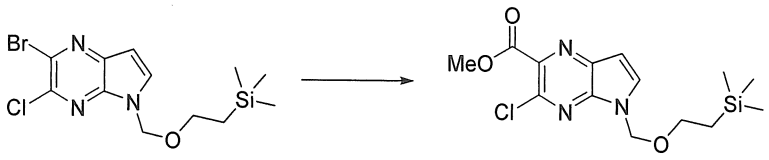
rắn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 5-30%, axeton/xăng) để thu được hợp chất nêu ở đề mục, MS: $[M+H]^+ = 749$.

2-Bromo-3-clo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin



Bổ sung từng phần NaH (0,76 g, 19,1 mmol) vào hỗn hợp chứa 2-bromo-3-clo-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin (3,7 g, 15,9 mmol) trong DMF (111 mL) ở 0°C trong 20 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 30 phút. Ở nhiệt độ này, bổ sung nhỏ giọt 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (3,39 mL, 19,1 mmol). Làm ấm từ từ phản ứng đến RT trong bể đá trước khi khuấy qua đêm. Dập tắt cẩn thận hỗn hợp phản ứng ở 0°C bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (200 mL) và chiết bằng DCM (3 x 70 mL). Cô các dịch chiết hữu cơ thu gom được trong điều kiện áp suất giảm. Pha loãng cặn chứa dầu bằng DCM (50 mL) và rửa bằng dung dịch nước lithi clorua 1M (100 mL) sau đó bằng dung dịch nước muối (50 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-50% DCM/isohexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,8 g). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 8,19 (1H, d), 6,80 (1H, d), 5,60 (2H, s), 3,61-3,49 (2H, m), 0,91-0,80 (2H, m), -0,09 (9H, s).

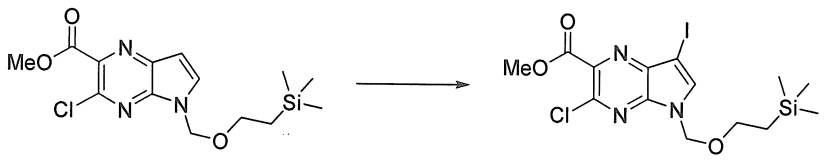
Metyl 3-clo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carboxylat



Bổ sung metanol (10 mL), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (0,077 g, 0,11 mmol) và trietylamin (1 mL, 7,17 mmol) vào dung dịch chứa 2-bromo-3-clo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin (3,40 g, 9,37 mmol) trong toluen (40 mL). Chuyển hỗn hợp vào bình áp lực, thổi khí nitơ ba lần sau đó đặt trong môi trường carbon monoxit (5 bar) và gia nhiệt ở 80°C trong 48 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng, cô trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ MeOH, rửa bằng HCl 0,5M (20 mL), làm khô trên $MgSO_4$ và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế

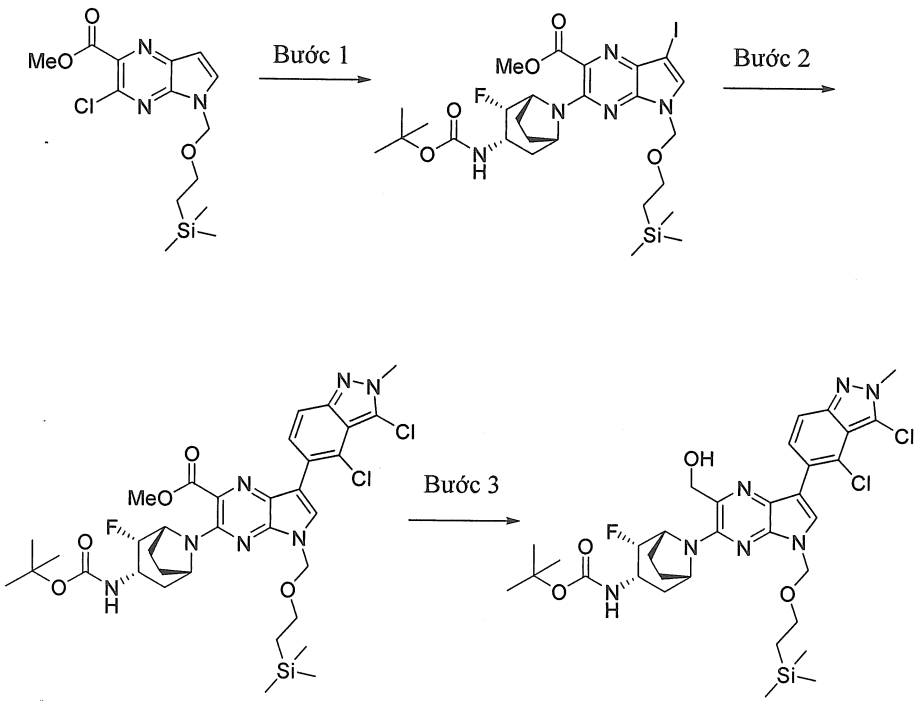
cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-50% EtOAc/isohexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,5 g). MS: [M+H]+ = 342.

Metyl 3-clo-7-iodo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carboxylat



Khuấy hỗn hợp chứa metyl 3-clo-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carboxylat (1,80 g, 5,27 mmol) và 1-iodopyrrolidin-2,5-dion (2,50 g, 11,1 mmol) trong DMF (14,3 mL, 184 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 50°C thêm 5 giờ nữa, làm nguội đến RT, sau đó dập tắt bằng cách bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp chứa dung dịch nước NH_4Cl (5 g trong 150 mL) và dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ 10% (20 mL). Chiết hỗn hợp phản ứng bằng DCM (3 x 20 mL). Rửa các lớp hữu cơ bằng nước (2 x 30 mL), cho đi qua bộ tách pha và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-50% EtOAc/isohexan), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,2 g). MS: $[M+H]^+$ = 468.

Metyl 3-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-{[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-7-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carboxylat



Bước 1: Sử dụng *tert*-butyl *N*-[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat, và gia nhiệt ở 120°C trong 5 giờ, bước 1 được tiến hành bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả trong quy trình chung 1. MS: $[M+H]^+ = 676$

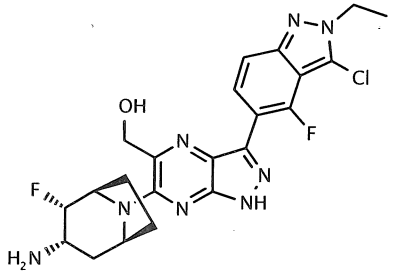
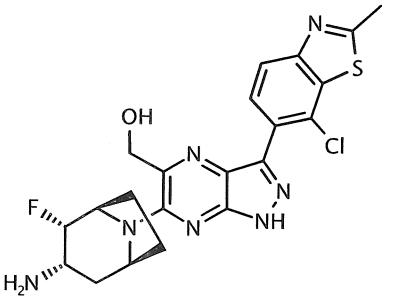
Bước 2: Sử dụng axit (3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)boronic, hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả trong quy trình chung 2, nhưng sử dụng K_3PO_4 và 1,4-dioxan ở 50°C thay vì K_2CO_3 và 1,2-dimetoxyetan tương ứng. MS: $[M+H]^+ = 748$.

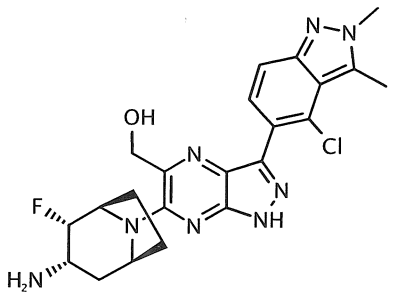
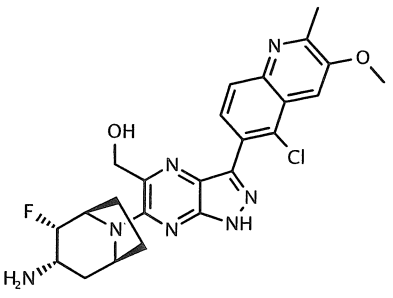
Bước 3: Bổ sung nhỏ giọt dung dịch lithi nhôm hydrua (1,0M trong THF) (0,668 mL, 0,668 mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-[(1R,2S,3S,5S)-3-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-7-(3,4-diclo-2-metyl-2H-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-2-carboxylat (0,25 g, 0,334 mmol) trong THF (2,67 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 10 phút. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch muối Rochelle 10% sau đó bổ sung EtOAc. Tách các pha, và chiết pha nước trong EtOAc (x2). Làm khô các dịch chiết hữu cơ thu gom được (Na_2SO_4), lọc và cô. Giải hấp cột Biotage (25 g) bằng 15% axeton/xăng đến 50% axeton/xăng thu được tert-butyl N-[(1R,2S,3S,5S)-8-[7-(3,4-diclo-2-metyl-2H-indazol-5-yl)-2-(hydroxymetyl)-5-

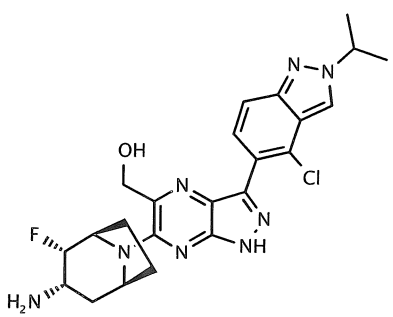
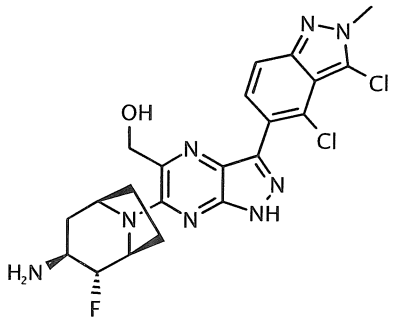
{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat (220 mg). MS: $[M+H]^+ = 720$.

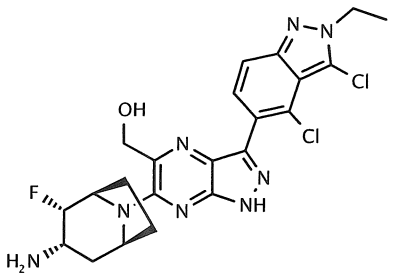
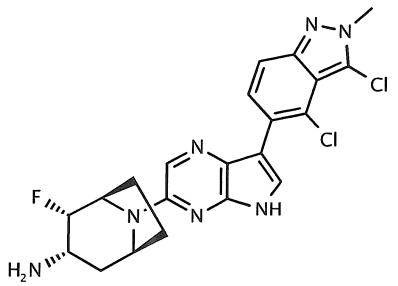
Bảng 16: Ví dụ 97-123

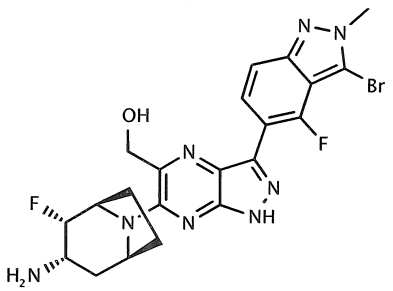
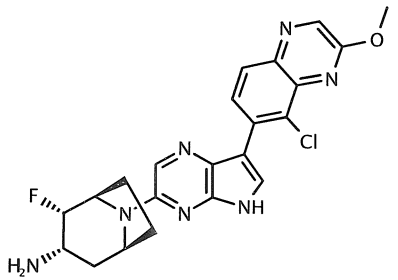
Theo các phương pháp tương tự và/hoặc giống với các phương pháp được mô tả cho các quy trình chung để điều chế các hợp chất có công thức (I) (ví dụ, phương pháp 1-12), các hợp chất nêu trong bảng 16 được điều chế, với các thay đổi đáng kể bất kỳ được chỉ rõ. Hợp chất nêu ở đề mục được phân tách trực tiếp dưới dạng bazơ tự do hoặc dưới dạng muối thích hợp mà không cần tinh chế thêm, hoặc được tinh chế ví dụ bằng HPLC điều chế hướng vào khối lượng, sắc ký, kết tinh hoặc nghiền và chuyển hóa thành muối thích hợp.

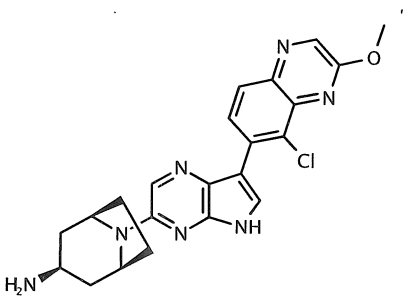
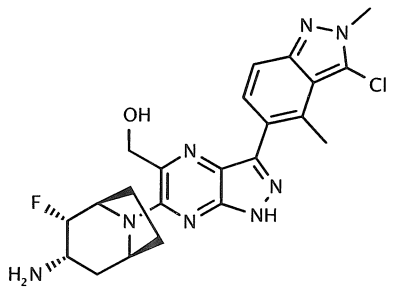
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
97		{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3-clo-2-etyl-4-flo-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO_cap): 8,08 (1H, dd), 7,59 (1H, d), 5,35 (1H, d), 5,04-4,97 (1H, m), 4,78 (1H, d), 4,74-4,45 (5H, m), 2,06-1,86 (3H, m), 1,75 (3H, d), 1,51 (3H, t).	489	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80 ngoại trừ sử dụng diclobis{[4-(*N,N*-dimetylamino)phenyl]di-t-butylphosphino}paladi(II) và K_3PO_4 trong quy trình chung 2
98		{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(7-clo-2-metyl-1,3-benzothiazol-6-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,00-4,92 (m, 1H), 4,77-4,69 (m, 1H), 4,67-4,60 (m, 2H), 4,52 (dt, J = 49,3, 3,6 Hz, 1H), 3,11-2,96 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,04-1,82 (m, 3H), 1,80-1,66 (m, 3H), 19F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -196,25 (s)	474	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80, ngoại trừ sử dụng quy trình khử bảo vệ tương tự với phương pháp 12

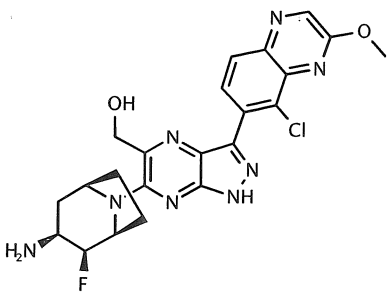
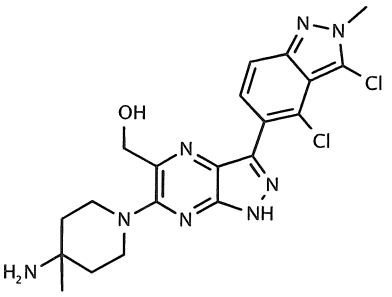
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
99		{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(4-clo-2,3-dimetyl-2*H*-indazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,43 (1H, br, s), 7,58 (1H, d), 7,48 (1H, d), 5,28 (1H, br, s), 5,07-4,93 (1H, m), 4,86-4,47 (4H, m), 4,12 (3H, s), 3,20-3,04 (1H, m), 2,87 (3H, s), 2,05-1,84 (3H, m), 1,84-1,68 (3H, m).	471	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80 ngoại trừ sử dụng diclobis{[4-(*N*,*N*-dimetylamino)phenyl]di-*t*-butylphosphino}paladi(II) và K_3PO_4 trong quy trình chung 2 và sử dụng quy trình khử bảo vệ tương tự với phương pháp 12
100		{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(5-clo-3-metoxy-2-metylquinolin-6-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,02-7,96 (1H, m), 7,91 (1H, d), 7,84 (1H, s), 5,30 (1H, t), 4,99 (1H, s), 4,83-4,70 (1H, m), 4,70-4,52 (3H, m), 4,51-4,42 (1H, m), 4,05 (3H, s), 3,13-2,97 (1H, m), 2,63 (3H, s), 1,99-1,89 (3H, m), 1,74 (3H, d).	498	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
101		{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-[4-clo-2-(propan-2-yl)-2*H*-indazol-5-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 13,49 (1H, s), 8,61 (1H, s), 7,70 (1H, d), 7,64 (1H, d), 5,30 (1H, t), 5,01 (1H, m), 4,97 – 4,81 (1H, m), 4,77 – 4,59 (5H, m), 4,33 (1H, s), 3,77 (1H, t), 2,14 – 1,83 (4H, m), 1,75 (2H, d), 1,60 (6H, d), 19F NMR (471 MHz, DMSO-d$_6$) δ -196,4.	485	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80 ngoại trừ sử dụng quy trình khử bảo vệ tương tự với phương pháp 12
102		{6-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 13,43 (br s, 1H), 7,70 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,88 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 45,8 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,20 (dd, J = 20,6, 6,5 Hz, 1H), 2,47 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 2,39-1,61 (m, 6H), 1,53-1,38 (m,	491	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80 ngoại trừ sử dụng quy trình khử bảo vệ tương tự với phương pháp 12

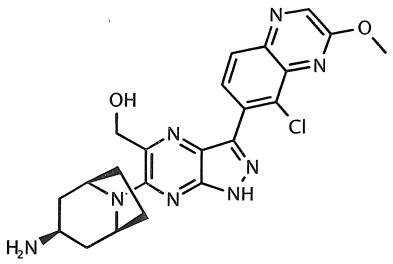
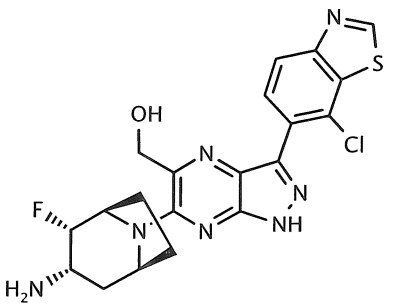
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
			1H). 19F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -168,42		
103		{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3,4-diclo-2-etyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 14,25-12,87 (1H, m), 7,72 (1H, d), 7,63 (1H, d), 5,37-5,28 (1H, m), 5,07-4,99 (1H, m), 4,77-4,60 (4H, m), 4,54 (2H, q), 3,43-3,36 (1H, m), 2,14-1,88 (3H, m), 1,84-1,71 (3H, m), 1,51 (3H, t).	505	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80
104		(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[7-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin, hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,81 (1H, d), 8,48-8,27 (3H, m), 8,24 (1H, s), 7,87 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,63 (1H, d), 5,16-5,07 (1H, m), 5,03-4,88 (1H, m), 4,74-4,71 (1H, m), 4,15 (3H, s), 3,85-3,67 (1H, m), 2,14-1,97 (3H, m), 1,92-1,76 (3H, m).	460	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 77

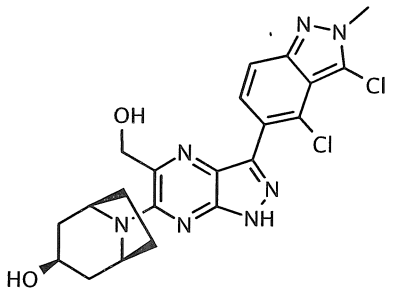
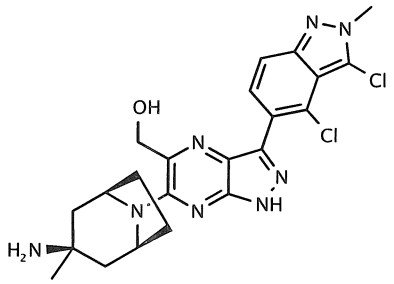
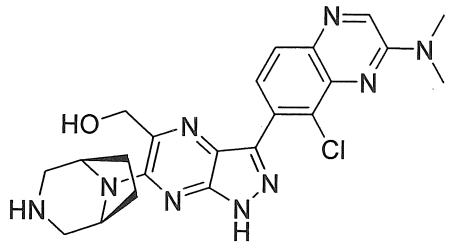
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
105		{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3-bromo-4-flo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 14,11-12,99 (1H, m), 8,05 (1H, dd), 7,59 (1H, d), 5,43-5,33 (1H, m), 5,10-4,97 (1H, m), 4,83-4,74 (1H, m), 4,71-4,56 (3H, m), 4,19 (3H, s), 3,27-3,17 (1H, m), 2,08-1,89 (3H, m), 1,84-1,70 (3H, m).	519	Được điều chế bằng phương pháp 1 ngoại trừ sử dụng NH_3 (4M trong MeOH), từ *tert-b*utyl *N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(3-bromo-4-flo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(hydroxymetyl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]carbamat
106		(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[7-(5-clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin, hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,99 (1H, d), 8,63 (1H, s), 8,45 (1H, d), 8,31 (1H, s), 8,30-8,20 (3H, m), 8,06-7,99 (2H, m), 5,19-5,10 (1H, m), 4,95 (1H, dt), 4,78-4,70 (1H, m), 4,13 (3H, s), 3,80-3,70 (1H, m), 2,14-2,00 (3H, m), 1,91-1,79 (3H, m).	454	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 77 ngoại trừ sử dụng Quy trình chung 3

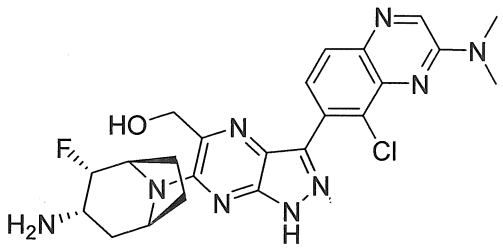
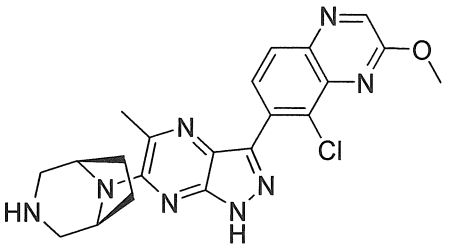
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
107		*endo*-8-[7-(5-clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1] octan-3-amin, hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 12,00 (1H, d), 8,64 (1H, s), 8,48 (1H, d), 8,24 (1H, s), 8,07-8,02 (2H, m), 7,96 (3H, d), 4,68-4,62 (2H, m), 4,13 (3H, s), 3,22-3,15 (1H, m), 2,45-2,40 (2H, m), 2,17-2,11 (2H, m), 2,02-1,96 (2H, m), 1,72-1,65 (2H, m).	436	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 77, ngoại trừ sử dụng Quy trình chung 3
108		{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1] octan-8-yl]-3-(3-clo-2,4-dimetyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (1H, d), 7,51 (1H, d), 5,30 (1H, s), 4,96 (1H, s), 4,81 – 4,41 (5H, m), 4,15 (3H, s), 2,80 – 2,68 (3H, s), 2,63 (d, 1H), 2,02 – 1,65 (6H, m), 19F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -196,5.	471	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80 ngoại trừ sử dụng quy trình khử bảo vệ tương tự với phương pháp 12

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
109		{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(5-clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): 14,03-13,37 (1H, m), 8,74 (1H, s), 8,15-8,07 (1H, m), 8,05-7,92 (1H, m), 5,52-5,36 (1H, m), 5,00-4,81 (1H, m), 4,77 (1H, d), 4,63 (3H, d), 4,14 (3H, d), 3,64 (1H, d), 2,66-2,57 (1H, m), 2,31-1,69 (7H, m).	485	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80
110		[6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl]metanol	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,71 (1H, d), 7,65 (1H, d), 5,30 (1H, t), 4,58 (2H, d), 4,19 (3H, s), 3,44 (4H, d), 1,69-1,57 (2H, m), 1,57-1,49 (2H, m), 1,13 (3H, s).	461	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80

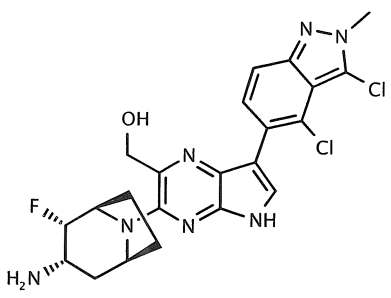
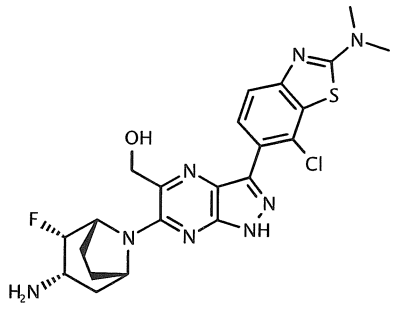
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
111		(6-{2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl}-3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl)metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,73-7,67 (1H, m), 7,67-7,63 (1H, m), 5,49-5,19 (1H, m), 4,60 (2H, s), 4,19 (3H, s), 2,89-2,82 (2H, m), 1,74-1,62 (4H, m), 1,61-1,52 (2H, m).	487	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80
112		[3-(5-clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-6-{3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-5-yl]metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,67 (1H, s), 8,74 (1H, s), 8,11 (1H, d), 8,03 (1H, d), 5,34 (1H, t), 4,77-4,57 (3H, m), 4,53 (2H, bs), 4,15 (3H, s), 3,02 (2H, d), 2,71-2,62 (3H, m), 1,97-1,85 (4H, m).	453	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
113		{6-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(5-clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,73 (1H, s), 8,10 (1H, d), 8,03 (1H, d), 5,38-5,26 (1H, m), 4,68-4,58 (4H, m), 4,14 (3H, s), 3,29-3,27 (1H, m), 2,32-2,26 (2H, m), 2,25-2,17 (2H, m), 1,98-1,90 (2H, m), 1,58 (2H, d).	467	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80, ngoại trừ sử dụng Quy trình chung 3
114		{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(7-clo-1,3-benzothiazol-6-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 14,19-13,07 (1H, m), 9,55 (1H, s), 8,21 (1H, d), 8,09 (1H, d), 5,37-5,28 (1H, m), 5,03-4,96 (1H, m), 4,75 (1H, dd), 4,70-4,48 (3H, m), 3,16-3,03 (1H, m), 2,04-1,88 (3H, m), 1,79-1,70 (3H, m).	460	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80 ngoại trừ sử dụng Quy trình chung 3

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
115		*endo*-8-[3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(hydroxymetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1] octan-3-ol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,47 (1H, s), 7,70 (1H, d), 7,64 (1H, d), 5,39-5,25 (1H, m), 4,69-4,41 (6H, m), 4,19 (3H, s), 3,95 (1H, s), 2,37-2,23 (2H, m), 2,19-2,10 (2H, m), 1,92 (2H, s), 1,78 (2H, d).	473	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80
116		{6-[*endo*-3-amino-3-metyl-8-azabixyclo[3.2.1] octan-8-yl]-3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 7,70 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,9 Hz), 5,38-5,26 (1H, m), 4,66-4,57 (1H, m), 4,18 (3H, s), 2,41-2,32 (2H, m), 1,96-1,80 (4H, m), 1,66-1,56 (2H, m), 1,03 (3H, s).	487	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80, ngoại trừ sử dụng quy trình khử bảo vệ tương tự với phương pháp 1
117		{3-[5-clo-3-(dimetylamino)quinoxalin-6-yl]-6-{3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl}-1H-pyrazolo[3,4-	^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 8,78 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,32 (1H, br s), 4,69-4,44 (4H, m), 3,31 (6H, s), 3,01 (2H,	466	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80, ngoại trừ sử dụng quy trình khử bảo vệ tương tự với phương pháp 1

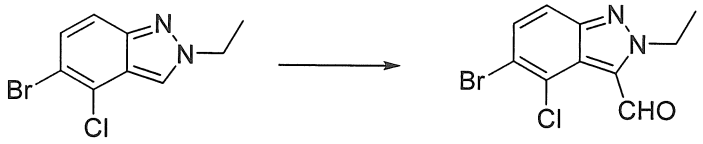
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
		b]pyrazin-5-yl}metanol	d, *J* = 12,0 Hz), 2,65 (2H, dd, *J* = 12,0, 2,0 Hz), 1,98-1,80 (4H, m).		
118		{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-[5-clo-3-(dimetylamino)quinoxalin-6-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13,54 (1H, br s), 8,79 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,30 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,00-4,95 (1H, m), 4,75-4,45 (4H, m), 3,31 (6H, s), 3,13-2,98 (1H, m), 2,01-1,47 (8H, m).	498	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80, ngoại trừ sử dụng quy trình khử bảo vệ tương tự với phương pháp 1
119		8-clo-7-(6-{3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl}-5-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)-2-metoxyquinoxalin	^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 8,73 (1H, s), 8,10 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,99 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 4,28 (2H, br s), 4,13 (3H, s), 3,02 (2H, d, *J* = 12,1 Hz), 2,67 (2H, dd, *J* = 12,1, 2,8 Hz), 2,59 (3H, s), 1,94-1,85 (4H, m).	437	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 96

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
120		1-[3-(5-clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-4-metylpiperidin-4-amin	1H-NM0R (400MHz, DMSO-d6) δ: 13,73 (1H, s), 8,74 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,14 (3H, s), 3,52-3,35 (4H, m), 2,55 (3H, s), 1,70-1,56 (4H, m), 1,23 (2H, br s), 1,17 (3H, s).	439	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 96
121		(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-8-[3-(5-clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1] octan-3-amin	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 13,72 (1H, br, s), 8,74 (1H, s), 8,11 (1H, d), 7,99 (1H, d), 5,00-4,82 (1H, m), 4,56-4,48 (1H, m), 4,42-4,33 (1H, m), 4,14 (3H, s), 3,67 (1H, t), 2,64-2,55 (4H, m), 2,31-2,21 (1H, m), 2,20-2,10 (1H, m), 2,00-1,82 (2H, m), 1,82-1,70 (1H, m).	469	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 96

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
122		{3-[(1R,2S,3S,5S)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-7-(3,4-diclo-2-metyl-2H-indazol-5-yl)-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11,88 (1H, s), 7,91 (1H, d), 7,85 (1H, s), 7,64 (1H, d), 5,09 (1H, t), 4,79-4,62 (3H, m), 4,57-4,37 (2H, m), 4,16 (3H, s), 3,07-2,88 (1H, m), 1,99-1,61 (6H, m), 1,48 (2H, s).	490	Được điều chế từ metyl 3-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-{[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-7-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carboxylat bằng quy trình khử bảo vệ tương tự với phương pháp 10
123		{6-[(1S,2S,3S,5R)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-[7-clo-2-(dimetylamino)-1,3-benzothiazol-6-yl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,43 (1H, bs), 7,78 (1H, d), 7,52 (1H, d), 5,30 (1H, t), 5,01-4,93 (1H, m), 4,73 (1H, dd), 4,68-4,60 (2H, m), 4,53 (1H, dt), 3,21 (6H, s), 3,13-2,96 (1H, m), 2,02-1,68 (6H, m), 1,51 (2H, s).	503	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80 ngoại trừ sử dụng phương pháp tương tự với quy trình chung 3 sau đó là quy trình khử bảo vệ tương tự với phương pháp 12

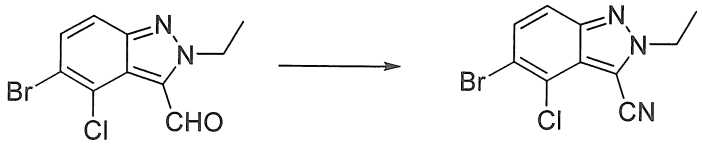
Ví dụ 124-150

5-Bromo-4-clo-2-etyl-2*H*-indazol-3-carbaldehyt



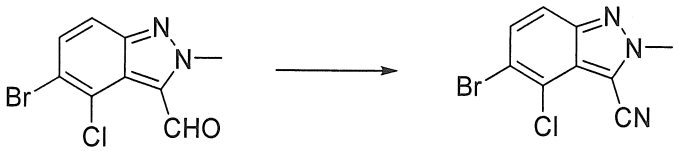
Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với quy trình điều chế 5-bromo-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-3-carbaldehyt (quy trình điều chế 40). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10,66 (1H, s), 7,83 (1H, d), 7,72 (1H, d), 4,84 (2H, q), 1,47 (3H, t).

4-Bromo-5-clo-2-etyl-2*H*-indazol-3-carbonitril



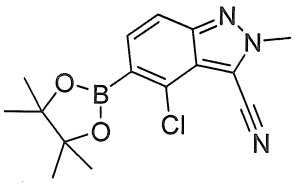
Bổ sung hydroxylamin hydroclorua (943 mg, 13,6 mmol) và Na_2CO_3 (1,44 g, 13,6 mmol) vào huyền phù chứa 5-bromo-4-clo-2-etyl-2*H*-indazol-3-carbaldehyt (2,60 g, 9,04 mmol) trong hỗn hợp chứa IPA (40 mL), MeOH (40 mL) và H_2O (10 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C qua đêm. Sau khi làm nguội, phần lớn dung môi được bay hơi và bổ sung thêm H_2O vào dung dịch nước huyền phù còn lại. Thu gom kết tủa rắn trong điều kiện hút và rửa trên màng lọc bằng nước, sau đó làm khô trong chân không để thu được oxim trung gian dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (2,52 g). Bổ sung đồng (II) axetat (753 mg, 4,15 mmol) vào dung dịch chứa nguyên liệu này trong MeCN (80 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 85°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, làm bay hơi dung môi và tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silicagel (gradien giải hấp, 0-20%, EtOAc/xăng) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,30 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,86 (1H, d), 7,72 (1H, d), 4,68 (2H, q), 1,58 (3H, t).

4-Bromo-5-clo-2-metyl-2*H*-indazol-3-carbonitril



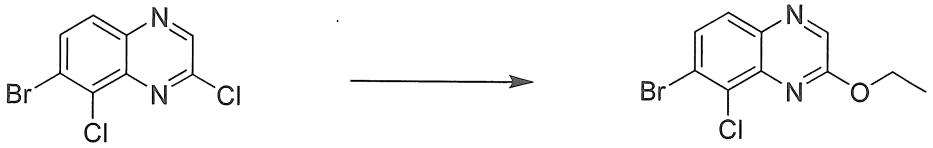
Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với quy trình điều chế 4-bromo-5-clo-2-etyl-2*H*-indazol-3-carbonitril. MS: $[M+H]^+ = 270$.

4-clo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2H-indazol-3-carbonitril



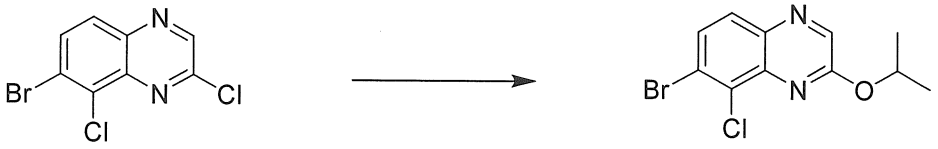
Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với quy trình điều chế 4-clo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2*H*-indazol MS: $[M+H]^+ = 318$.

7-Bromo-8-clo-2-etoxyquinoxalin



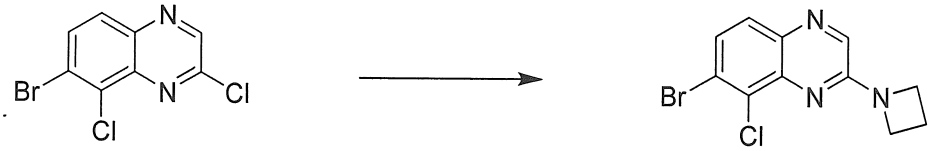
Gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu huyền phù chứa 7-bromo-2,8-dicloquinoxalin (650 mg, 2,34 mmol) và K_2CO_3 (1,29 g, 9,36 mmol) trong EtOH (6 mL) trong 3 giờ và sau đó làm lạnh đến RT và phân bố giữa EtOAc và nước. Các pha được tách, pha chứa nước được chiết bằng EtOAc và rửa các pha hữu cơ thu gom được bằng dung dịch nước muối, làm khô ($MgSO_4$ + hydrophobic frit) và cô, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (598 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,66 (1H, s), 7,94 (1H, d), 7,91 (1H, d), 4,57 (2H, q), 1,45 (3H, t).

7-Bromo-8-clo-2-(propan-2-yloxy)quinoxalin



Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với quy trình điều chế 7-bromo-8-clo-2-etoxyquinoxalin, MS: $[M+H]^+ = 301$

2-(Azetidin-1-yl)-7-bromo-8-cloquinoxalin

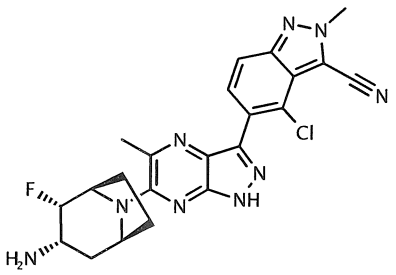
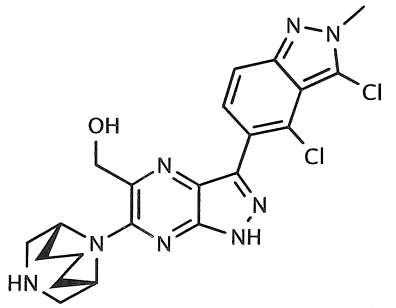


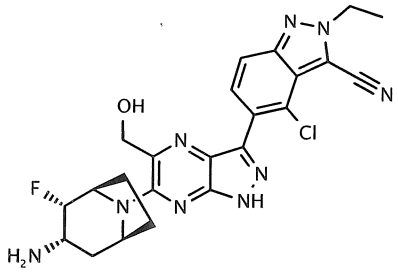
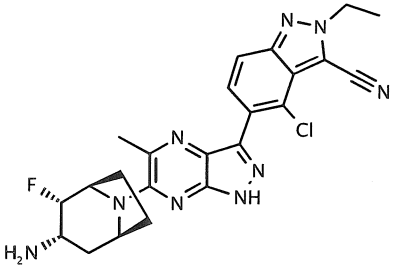
Bổ sung azetidin (0,49 mL, 7,20 mmol) vào dung dịch chứa 7-bromo-2,8-dicloquinoxalin (1,00 g, 3,60 mmol) và trietylamin (1,00 mL, 7,20 mmol) trong THF (5 mL) và ngay lập tức hỗn hợp chuyển sang màu vàng. Khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 80 giờ và sau đó được phân bố giữa EtOAc và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Tách các pha, chiết pha chứa nước bằng EtOAc và rửa các pha hữu cơ thu gom được bằng dung dịch nước muối, làm khô ($MgSO_4$ + hydrophobic frit) và cô, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,05 g). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,36 (1H, s), 7,71 (1H, d), 7,64 (1H, d), 4,28 (4H, t), 2,49-2,41 (2H, m).

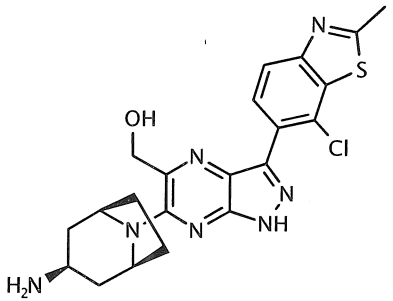
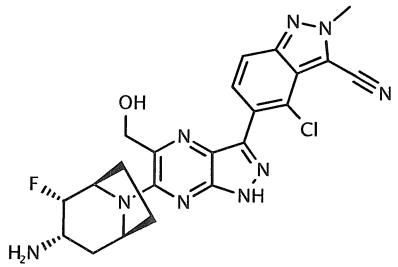
Bảng 17: Ví dụ 124-150

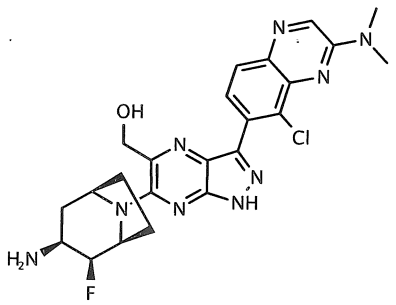
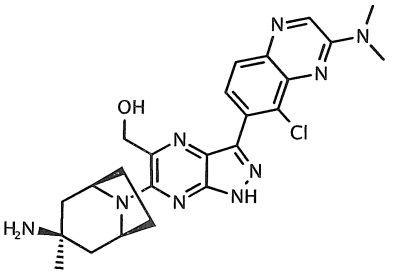
Theo các phương pháp tương tự và/hoặc giống với các phương pháp được mô tả cho các quy trình chung để điều chế các hợp chất có công thức (I) (ví dụ, phương pháp 1-12), các hợp chất nêu trong bảng 17 được điều chế, với các thay đổi đáng kể bất kỳ được chỉ rõ. Hợp chất nêu ở đề mục được phân tách trực tiếp dưới dạng bazơ tự do hoặc dưới dạng muối thích hợp mà không cần tinh chế thêm, hoặc được tinh chế ví dụ bằng HPLC điều chế hướng vào khối lượng, sắc ký, kết tinh hoặc nghiền và chuyển hóa thành muối thích hợp.

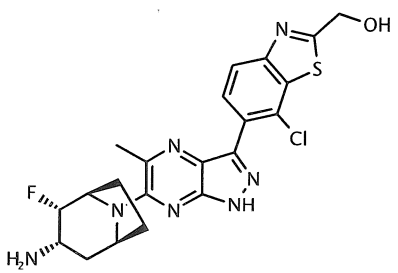
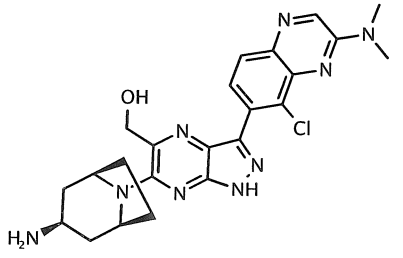
Bảng 17

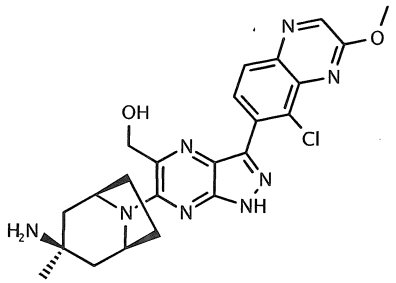
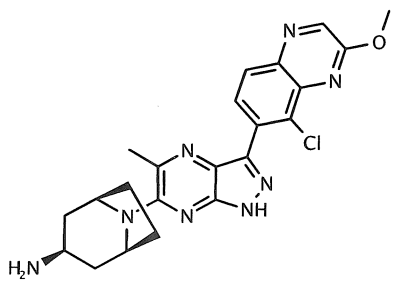
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
124		5-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-3-yl}-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-3-carbonitril	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,98 (1H, d), 7,88 (1H, d), 4,88-4,78 (1H, m), 4,60-4,43 (2H, m), 4,41 (3H, s), 3,13-2,96 (1H, m), 2,61 (3H, s), 2,10-1,67 (6H, m).	466	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 96
125		6-[3,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan-9-yl]-3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): 13,81-13,54 (1H, s), 7,70 (1H, d), 7,63 (1H, d), 5,38 (1H, t), 4,66 (2H, d), 4,18 (3H, s), 3,88 (2H, d), 3,23 (2H, d), 3,06 (2H, s), 1,94-1,83 (2H, m), 1,80 (2H, dd), 1,63-1,53 (1H, m).	473	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80 ngoại trừ sử dụng quy trình khử bảo vệ tương tự với phương pháp 12

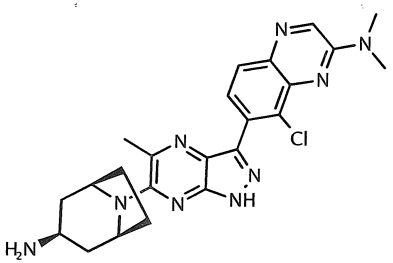
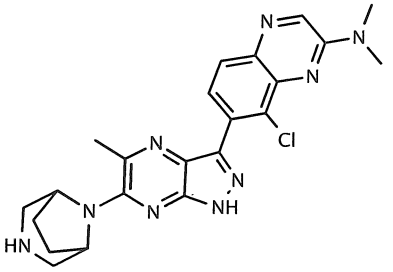
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
126		5-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5-(hydroxymetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-3-yl}-4-clo-2-etyl-2*H*-indazol-3-carbonitril	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 14,19-12,66 (1H, m), 8,00 (1H, d), 7,92 (1H, d), 5,31 (1H, t), 5,04-4,96 (1H, m), 4,78-4,49 (6H, m), 3,17-3,03 (1H, m), 2,02-1,88 (3H, m), 1,79-1,70 (3H, m), 1,62 (3H, t).	496	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80 ngoại trừ sử dụng Quy trình chung 3
127		5-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-3-yl}-4-clo-2-etyl-2*H*-indazol-3-carbonitril, muối hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,70 (1H, s), 8,26 (3H, s), 8,01 (1H, d), 7,87 (1H, d), 5,00-4,81 (2H, m), 4,73 (2H, q), 4,62-4,52 (1H, m), 3,84-3,67 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,43-2,35 (1H, m), 2,16-1,89 (3H, m), 1,86-1,74 (2H, m), 1,62 (3H, t).	480	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80 ngoại trừ sử dụng Quy trình chung 3 và sử dụng quy trình khử bảo vệ tương tự với phương pháp 11

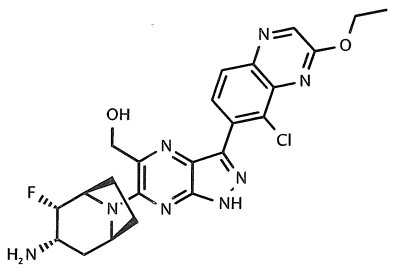
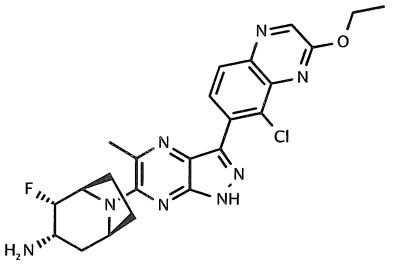
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
128		{6-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(7-clo-2-metyl-1,3-benzothiazol-6-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,03 (1H, d), 8,01 (1H, d), 5,40-5,25 (1H, m), 4,67-4,58 (4H, m), 3,28-3,26 (1H, m), 2,88 (3H, s), 2,31-2,18 (4H, m), 1,97-1,90 (2H, m), 1,61-1,55 (2H, m).	456	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80 ngoại trừ sử dụng Quy trình chung 3
129		5-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5-(hydroxymetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-3-yl}-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-3-carbonitril	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,97 (1H, d), 7,90 (1H, d), 5,32 (1H, t), 5,04-4,95 (1H, m), 4,78-4,46 (4H, m), 4,40 (3H, s), 3,12-2,99 (1H, m), 2,04-1,83 (3H, m), 1,78-1,68 (3H, m).	482	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80, ngoại trừ sử dụng quy trình khử bảo vệ tương tự với phương pháp 1

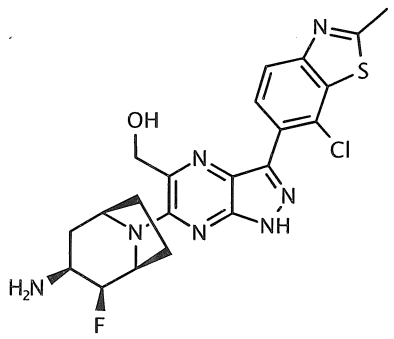
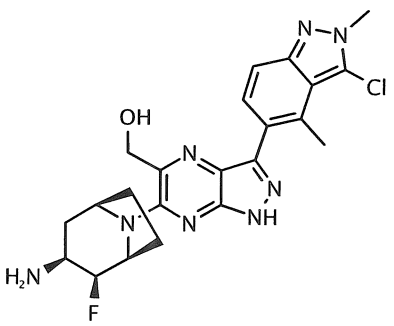
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
130		{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-[5-clo-3-(dimetylamino)quinoxalin-6-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,64 (1H, br s), 8,79 (1H, s), 7,88 (1H, d), 7,65 (1H, d), 5,41 (1H, t, *J* = 5,5 Hz), 4,88 (1H, dt), 4,78-4,71 (1H, m), 4,56 (1H, t), 3,67-3,60 (1H, m), 3,30 (6H, s), 2,30-2,09 (2H, m), 2,00-1,70 (4H, m).	498	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80, ngoại trừ sử dụng quy trình khử bảo vệ tương tự với phương pháp 1
131		{6-[*endo*-3-amino-3-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-[5-clo-3-(dimetylamino)quinoxalin-6-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,50 (1H, br s), 8,79 (1H, s), 7,87 (1H, d), 7,67 (1H, d), 5,30 (1H, t), 4,68-4,55 (4H, m), 3,31 (6H, s), 2,41-2,32 (2H, m), 1,99-1,79 (4H, m), 1,61 (2H, d), 1,02 (3H, s).	494	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80, ngoại trừ sử dụng quy trình khử bảo vệ tương tự với phương pháp 1

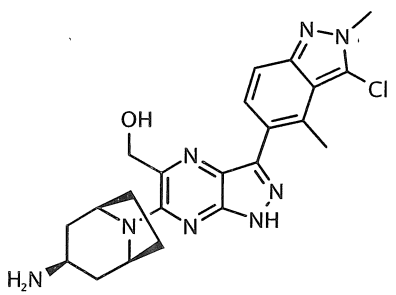
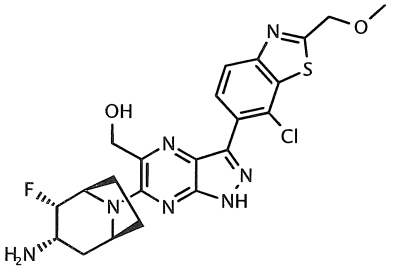
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
132		(6-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-3-yl}-7-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)metanol, hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,29 (3H, d), 8,04 (1H, d), 7,97 (1H, d), 5,00-4,79 (4H, m), 4,57 (1H, d), 3,75 (1H, d), 2,62 (3H, s), 2,45-2,35 (1H, m), 2,02 (3H, m), 1,85-1,74 (2H, m).	474	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80, và sử dụng quy trình khử bảo vệ tương tự với phương pháp 11
133		{6-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-[5-clo-3-(dimetylamino)quinoxalin-6-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,52 (1H, s), 8,79 (1H, s), 7,87 (1H, d), 7,66 (1H, d), 5,29 (1H, t), 4,64-4,58 (4H, m), 3,39-3,34 (1H, m), 2,31 (2H, d), 2,19-2,16 (2H, m), 1,92-1,90 (2H, m), 1,56 (2H, d), 1,24-1,03 (2H, m).	480	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 97, ngoại trừ sử dụng quy trình khử bảo vệ tương tự với phương pháp 1

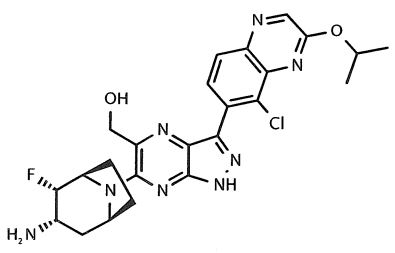
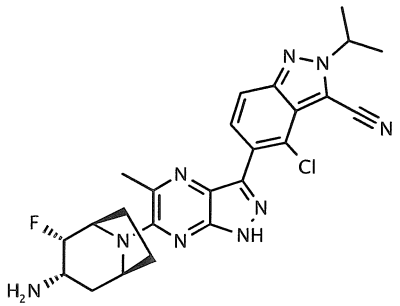
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
134		{6-[*endo*-3-amino-3-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(5-clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,73 (1H, s), 8,10 (1H, d), 8,02 (1H, d), 5,38 (1H, t), 4,68 (2H, br s), 4,62 (2H, d), 4,13 (3H, s), 2,15-1,80 (6H, m), 1,18 (3H, s).	481	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80, ngoại trừ sử dụng quy trình khử bảo vệ tương tự với phương pháp 1
135		*endo*-8-[3-(5-clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,59 (1H, br s), 8,73 (1H, s), 8,10 (1H, d), 7,99 (1H, d), 4,47-4,40 (2H, m), 4,14 (3H, s), 3,41-3,35 (1H, m), 2,57 (3H, s), 2,31-2,24 (2H, m), 2,22-2,16 (2H, m), 1,98-1,89 (2H, m), 1,59 (2H, d, J = 14,2 Hz), 1,27-1,12 (2H, m).	451	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 96

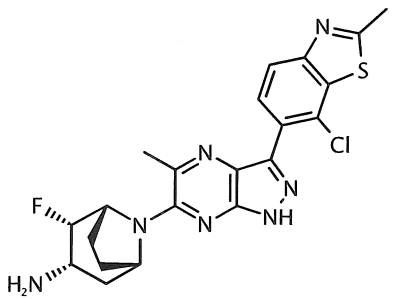
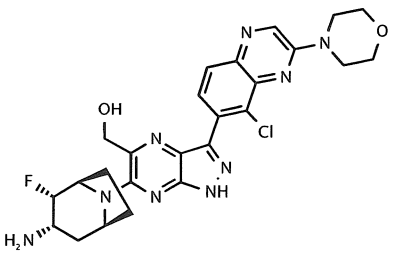
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
136		7-{6-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-3-yl}-8-clo-*N*,*N*-dimetylquinoxalin-2-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,51 (1H, s), 8,79 (1H, s), 7,87 (1H, d), 7,64 (1H, d), 4,44-4,38 (2H, m), 3,41-3,37 (1H, m), 2,56 (3H, s), 2,30 (2H, d), 2,22-2,14 (2H, m), 1,96-1,89 (2H, m), 1,58 (2H, d), 1,24 (2H, br s).	464	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 96
137		8-clo-7-(6-{3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl}-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)-*N*,*N*-dimetylquinoxalin-2-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,79 (1H, s), 7,88 (1H, d), 7,64 (1H, d), 4,36 (2H, br s), 3,15 (2H, d), 2,87 (2H, d), 2,59 (3H, s), 2,02-1,91 (4H, m).	450	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 96

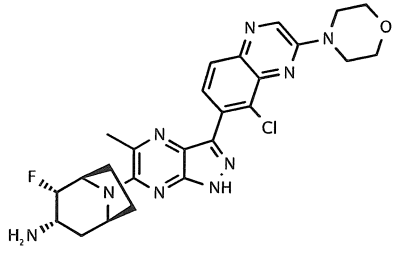
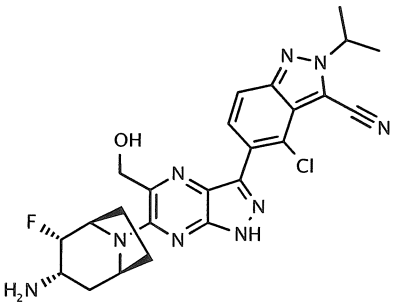
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
138		{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(5-clo-3-etoxyquinoxalin-6-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,71 (1H, s), 8,09 (1H, d), 8,01 (1H, d), 5,31 (1H, t), 5,04-4,95 (1H, m), 4,78-4,46 (6H, m), 3,20-2,98 (1H, m), 2,07-1,84 (3H, m), 1,80-1,68 (3H, m), 1,48 (3H, t).	499	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80 ngoại trừ sử dụng quy trình khử bảo vệ tương tự với phương pháp 10
139		(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(5-clo-3-etoxyquinoxalin-6-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,60 (1H, br, s), 8,70 (1H, s), 8,09 (1H, d), 7,98 (1H, d), 4,87-4,77 (1H, m), 4,66-4,40 (4H, m), 3,13-2,96 (1H, m), 2,60 (3H, s), 2,11-1,84 (3H, m), 1,84-1,67 (3H, m), 1,48 (3H, t).	483	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 96 sử dụng phương pháp khử bảo vệ 11

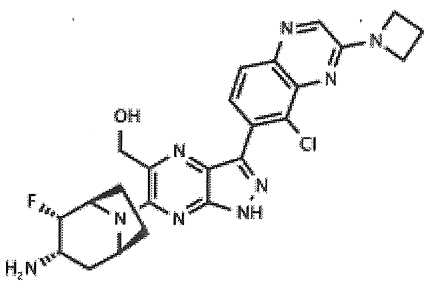
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
140		{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(7-clo-2-metyl-1,3-benzothiazol-6-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,93-13,41 (1H, m), 8,03 (1H, d), 8,01 (1H, d), 5,42 (1H, t), 4,98-4,82 (1H, m), 4,79-4,70 (1H, m), 4,66-4,58 (3H, m), 3,68-3,60 (1H, m), 2,88 (3H, s), 2,62-2,55 (1H, m), 2,26-2,15 (2H, m), 1,96-1,74 (3H, m).	474	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80 ngoại trừ sử dụng Quy trình chung 3
141		{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3-clo-2,4-dimetyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,46 (1H, s), 7,62 (1H, d), 7,53 (1H, d), 5,40 (1H, t), 4,89 (1H, dt), 4,77-4,70 (1H, m), 4,65-4,57 (3H, m), 4,15 (3H, s), 3,67-3,61 (1H, m), 2,76 (3H, s), 2,62-2,55 (1H, m), 2,28-2,13 (2H, m), 1,93-1,75 (3H, m).	471	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
142		{6-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3-clo-2,4-dimetyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7,63 (1H, d), 7,52 (1H, d), 5,39-5,22 (1H, m), 4,67-4,55 (4H, m), 4,15 (3H, s), 3,29-3,27 (1H, m), 2,76 (3H, s), 2,31-2,25 (2H, m), 2,25-2,16 (2H, m), 1,97-1,88 (2H, m), 1,57 (2H, d).	453	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80
143		{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-[7-clo-2-(metoxymetyl)-1,3-benzothiazol-6-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 14,19-12,96 (1H, m), 8,09 (1H, d), 8,06 (1H, d), 5,42-5,22 (1H, m), 5,04-4,97 (1H, m), 4,93 (2H, s), 4,78-4,72 (1H, m), 4,70-4,50 (3H, m), 3,52 (3H, s), 3,19-3,09 (1H, m), 2,05-1,85 (3H, m), 1,80-1,70 (3H, m).	504	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80 ngoại trừ sử dụng Quy trình chung 3

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
144		{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-[5-clo-3-(propan-2-yloxy)quinoxalin-6-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 14,07-13,12 (1H, m), 8,65 (1H, s), 8,07 (1H, d), 8,00 (1H, d), 5,60-5,50 (1H, m), 5,37-5,26 (1H, m), 4,99 (1H, s), 4,74 (1H, dd), 4,70-4,44 (3H, m), 3,20-2,93 (1H, m), 2,05-1,82 (4H, m), 1,82-1,60 (4H, m), 1,47 (6H, d).	513	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80 ngoại trừ sử dụng Quy trình chung 3, và phương pháp khử bảo vệ 12
145		5-{6-[(1R,2S,3S,5S)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-3-yl}-4-clo-2-(propan-2-yl)-2*H*-indazol-3-carbonitril, hydroclorua	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,31 (3H, s), 8,02 (1H, d), 7,86 (1H, d), 5,19 (1H, m), 4,84-4,95 (2H, m), 4,58 (1H, s), 3,68 – 3,84 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,39 (1H, t), 2,20-1,87 (3H, m), 1,87-1,71 (2H, m), 1,67 (6H, d)	494	Được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 127. Khử bảo vệ lần cuối sử dụng TFA sau đó bằng CH_2Cl_2/xử lý trong nước và tạo thành muối HCl

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
146		(1S,2S,3S,5R)-8-[3-(7-clo-2-metyl-1,3-benzothiazol-6-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,84-13,28 (1H, m), 8,02 (1H, d), 7,97 (1H, d), 4,85 (1H, s), 4,62 (1H, dt), 4,50 (1H, d), 3,23 (1H, d), 2,88 (3H, s), 2,61 (3H, s), 2,27-1,56 (8H, m)	458	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80 ngoại trừ sử dụng Quy trình chung 3, và phương pháp khử bảo vệ 12
147		{6-[(1R,2S,3S,5S)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-[5-clo-3-(morpholin-4-yl)quinoxalin-6-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14.0 – 13.0 (br s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,39 – 5,32 (m, 1H), 5,29 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,01 – 4,95 (m, 1H), 4,73 (dd, J = 12,9, 5,9 Hz, 1H), 4,68 – 4,64 (m, 1H), 4,63 (d, J = 4,6 Hz, 0,5H), 4,60 – 4,55 (m, 1H), 4,48 (t, J = 3,6 Hz, 0,5H), 3,90 – 3,82 (m, 4H), 3,81 – 3,76 (m, 4H), 3,14 – 2,98 (m, 1H), 2,03 –	540	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
			1,82 (m, 4H), 1,79 – 1,67 (m, 3H).		
148		(1R,2S,3S,5S)-8-{3-[5-clo-3-(morpholin-4-yl)quinoxalin-6-yl]-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl}-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1] octan-3-amin	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,55 (1H, br, s), 8,92 (1H, s), 7,91 (1H, d), 7,72 (1H, d), 4,85-4,78 (1H, m), 4,61-4,42 (2H, m), 3,90-3,83 (4H, m), 3,83-3,74 (4H, m), 3,13-2,97 (1H, m), 2,59 (3H, s), 2,10-1,87 (3H, m), 1,79-1,66 (3H, m).	524	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 96 ngoại trừ sử dụng quy trình khử bảo vệ tương tự với phương pháp 1 mà không sử dụng etylen diamin.
149		5-{6-[(1R,2S,3S,5S)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1] octan-8-yl]-5-(hydroxymetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-3-yl}-4-clo-2-(propan-2-yl)-2*H*-indazol-3-carbonitril	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,01 (1H, d), 7,92 (1H, d), 5,30 (1H, t), 5,23-5,14 (1H, m), 5,03-4,96 (1H, m), 4,74 (1H, dd), 4,71-4,42 (3H, m), 3,14-2,99 (1H, m), 1,99-1,86 (3H, m), 1,86-1,69 (4H, m), 1,67 (6H, d).	510	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Số liệu NMR	Số liệu MS	Phương pháp
150		{6-[(1R,2S,3S,5S)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-[3-(azetidin-1-yl)-5-cloquinoxalin-6-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13,55 (1H, s), 8,40 (1H, s), 7,88 (1H, d), 7,68 (1H, d), 5,28 (1H, t), 5,01-4,94 (1H, m), 4,76-4,45 (4H, m), 4,30 (4H, t), 3,15-2,97 (1H, m), 2,49-2,43 (4H, m, overlapped), 2,05-1,84 (3H, m), 1,81-1,69 (3H, m).	510	Được điều chế bằng các phương pháp tương tự với ví dụ 80 ngoại trừ sử dụng quy trình khử bảo vệ tương tự với phương pháp 10

Các thử nghiệm sinh học

Thử nghiệm sinh học SHP2

Hoạt tính SHP2 được kiểm tra bằng cách đánh giá sự chuyển hóa của chất thay thế 6,8-diflometylumbelliferyl phosphat (DiFMUP) thành sản phẩm huỳnh quang, 6,8-diflometylumbelliferone (DiFMU).

SHP2 được ủ sơ bộ với hợp chất thử nghiệm và peptit hoạt hóa pIRS1 (H_2N-LN(pY)IDLDLV-$(PEG)_8$-LST(pY)ASINFQK-amit) trong 30 phút, trước khi bổ sung 6,8-diflometylumbelliferyl phosphat (DiFMUP), (Thermo Fisher D6567). Các nồng độ thử nghiệm cuối là 10 pM SHP2, 0,25 µM pIRS1 peptit, 50µM DiFMUP, 25mM Bis-Tris propan, pH 7,0, 150 mM NaCl, 0,05 % (thể tích/thể tích) Tween-20, 0,5 mM TCEP và 5% (thể tích/thể tích) DMSO. Sau đó đo tốc độ phản ứng trong trong 30 phút bằng cách kiểm tra mức huỳnh quang trên thiết bị đọc BMG Pherastar ở bước sóng kích thích 360nm/bước sóng phát sáng 450nm. Các giá trị IC_{50} được tính toán dựa vào các sơ đồ đáp ứng-liều thông thường bằng cách lập đường cong logistic bốn thông số.

Thử nghiệm ức chế pERK tế bào

Các tế bào HCC827 ATCC, Manassas, USA) được nuôi cấy trong đĩa có 96 lỗ ở mật độ 1 x 10^5 tế bào/lỗ trong môi trường RPMI được bổ sung 10% FBS và được ủ trong 24 giờ. Hợp chất được pha loãng lần đầu trong DMSO và sau đó trong môi trường không chứa huyết thanh, trước khi được bổ sung làm ba bản vào các tế bào để thu được nồng độ cuối bằng 0,1% DMSO. Ủ các đĩa ở nhiệt độ 37°C trong 0,5 giờ trong môi trường được làm ẩm chứa 5% CO_2 trong không khí.

Sau khi xử lý bằng hợp chất, loại môi trường và phân giải tế bào bằng cách bổ sung 50 µL dung dịch đệm phân giải (Cell Signalling Technology, Beverly, USA) vào mỗi lỗ. Sau đó các đĩa được ủ ở nhiệt độ phòng trong 25 phút có lắc. Lượng pERK được đo trong các dung dịch phân giải bằng kỹ thuật ELISA kẹp PathScan® phospho-p44/42 MAPK (Thr202/Tyr204) (Cell Signalling Technology, Beverly, USA) theo hướng dẫn sử dụng kit. Nói tóm lại, 50 µL dung dịch phân giải tế bào được bổ sung vào 50 µL dung dịch mẫu ELISA pha loãng trong đĩa ELISA có 96 lỗ và ủ qua đêm ở nhiệt độ 4°C. Sau khi rửa, 100 µL kháng thể phát hiện được bổ sung vào mỗi lỗ và các đĩa được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ 37°C. Các đĩa

được rửa lại và ủ ở nhiệt độ 37°C trong 30 phút bằng 100µl kháng thể thứ cấp được liên kết HRP mỗi lỗ. Sau khi rửa lần cuối, 100 µL cơ chất TMB được bổ sung vào mỗi lỗ và các đĩa được ủ ở nhiệt độ 37°C để hiện màu. Dừng hiện màu bằng cách bổ sung 100 µL dung dịch dừng hiện màu mỗi lỗ. Các đĩa được đọc ở bước sóng 450nm trên thiết bị đọc SpectraMax Gemini (Molecular Devices, Uckfield, UK).

Tín hiệu trung bình thu được từ các lỗ trống (không bổ sung tế bào) được trừ đi từ các tín hiệu từ mỗi lỗ mẫu. Lượng pERK sau đó được thể hiện dưới dạng "phần trăm đối chứng", sử dụng các mẫu đã được xử lý bằng DMSO làm đối chứng. Các đường cong đáp ứng liều được tạo ra bằng phần mềm GraphPad Prism phiên bản 6 (GraphPad Software, La Jolla, USA) và được lập bằng cách lập đường cong logistic bốn thông số.

Các kết quả

Bảng 18– Số liệu sinh học thu được từ các thử nghiệm như được mô tả trong sáng chế

Ví dụ	**SHP2 (IC50)**	**Thử nghiệm pERK tế bào (% đối chứng)**
1	0,013	
2	0,0081	0,025
3	0,01	0,11
4	0,016	0,13
5	0,018	0,08
6	0,009	0,22
7	0,023	0,29
8	0,017	0,1
9	0,026	0,23
10	0,014	0,15
11	0,043	
12	0,015	0,12
13	0,0062	1,6

Ví dụ	SHP2 (IC50)	Thử nghiệm pERK tế bào (% đối chứng)
14	0,089	
15	0,0059	0,89
16	0,024	0,17
17	0,02	0,48
18	0,013	2,2
19	0,047	
20	0,01	0,024
21	0,011	0,26
22	0,026	0,3
23	0,0052	0,16
24	0,0043	0,24
25	0,052	1,4
26	0,014	0,67
27	0,017	53% tại 10uM
28	0,0096	0,066
29	0,041	0,53
30	0,15	
31	0,022	2,3
32	0,056	
33	0,033	0,53
34	0,013	0,25
35	0,19	
36	0,006	0,11
37	0,051	1,2
38	0,053	0,76
39	0,0069	1,2
40	0,01	0,1

Ví dụ	SHP2 (IC50)	Thử nghiệm pERK tế bào (% đối chứng)
41	0,0036	0,091
42	0,017	24% ở 1 μM
43	0,0058	1,2
44	0,0068	0,19
45	0,017	0,27
46	0,020	0,26
47	0,015	0,21
48	0,017	0,14
49	0,015	0,26
50	0,031	
51	0,029	
52	0,013	0,19
53	0,029	0,25
54	0,010	0,17
55	0,022	
56	0,021	0,17
57	0,023	
58	0,17	
59	0,018	0,81
60	0,012	0,16
61	0,13	
62	0,0071	0,28
63		1,0
64	0,0077	0,040
65	0,037	0,53
66	0,0044	0,20
67	0,057	1,1

Ví dụ	SHP2 (IC50)	Thử nghiệm pERK tế bào (% đối chứng)
68	0,021	1,1
69	0,0068	0,076
70	0,0088	0,14
71	0,055	1,2
72	50% tại 0,30uM	
73	0,0098	0,025
74	0,089	1,4
75	0,13	
76	0,44	
77	0,018	0,12
78	0,015	0,045
79	0,0091	0,018
80	0,0052	0,0048
81	0,015	0,043
82	0,012	0,014
83	0,0086	0,013
84	0,0074	0,0090
85	0,0075	0,032
86	0,0072	0,025
87	0,0080	0,057
88	0,0071	0,019
90		0,56
91	0,022	
92	0,0083	
93	0,0036	
94	0,070	
95	0,0030	

Ví dụ	SHP2 (IC50)	Thử nghiệm pERK tế bào (% đối chứng)
96	0,0047	
97		0,012
98	0,0040	0,0052
99	45% tại 0,010uM	0,026
100	0,012	0,017
101	0,021	0,014
102	0,015	0,16
103	0,0089	0,0087
104	0,0095	0,078
105	0,0089	0,019
106	0,022	0,27
107	0,022	1,0
108	0,0066	0,0099
109	0,011	0,12
110	0,0070	0,026
112	0,012	0,11
113	0,0074	0,042
114	0,0030	0,017
115	50% tại 0,30uM	2,7
116	0,0075	
117	0,0088	
118	0,0053	0,010
119	0,014	
120	0,025	
121	0,014	0,65
122	0,0052	0,031
123	0,0097	0,013

Ví dụ	SHP2 (IC50)	Thử nghiệm pERK tế bào (% đối chứng)
124	0,0081	
125	0,0071	0,12
126	0,0097	0,011
127	0,014	0,058
128	0,0073	0,037
129	0,0050	
130	0,0095	
131	0,0088	
132	0,011	0,021
133	0,0060	
134	0,010	
135	0,016	
136	0,0090	
137	0,021	
138	0,013	0,015
139	0,022	0,17
150	0,015	0,014
142	0,013	0,080
141	0,013	0,081
140	0,0077	0,055
143	0,0061	
144	0,028	
147	0,014	
145	0,036	
148	0,025	
146	0,0074	
149	0,014	

Nếu thu được nhiều hơn một điểm số liệu, thì bảng trên đây thể hiện giá trị trung bình (ví dụ, trung bình hình học hoặc số học) của các điểm số liệu này.

Tất nhiên cần hiểu rằng sáng chế không dự định là bị giới hạn ở các phần mô tả chi tiết của các phương án trên đây mà được mô tả chỉ nhằm làm ví dụ.

Các ví dụ về dược phẩm

(i) dược phẩm dạng viên nén

Dược phẩm dạng viên nén chứa hợp chất có công thức (I) được bào chế bằng cách trộn một lượng thích hợp của hợp chất (ví dụ 50-250 mg) với chất pha loãng, chất gây rã, chất nén và/hoặc chất gây trượt thích hợp. Một viên nén có thể chứa 50 mg hợp chất và 197 mg lactoza (BP) làm chất pha loãng, và 3 mg magie stearat làm chất làm trơn và nén để tạo ra viên nén theo cách đã biết. Viên nén đã nén có thể tùy ý được bao phim.

(ii) Dược phẩm dạng viên nang

Dược phẩm dạng viên nang được bào chế bằng cách trộn 100-250 mg hợp chất có công thức (I) với một lượng tương đương của lactoza và nạp hỗn hợp thu được vào các nang gelatin cứng tiêu chuẩn. Chất gây rã và/hoặc chất gây trượt thích hợp có thể được đưa vào với lượng thích hợp nếu cần.

(iii) Dược phẩm tiêm được I

Dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa để sử dụng bằng cách tiêm có thể được bào chế bằng cách hòa tan hợp chất có công thức (I) (ví dụ, ở dạng muối) trong nước chứa 10% propylen glycol để thu được nồng độ hoạt chất bằng 1,5% khối lượng. Sau đó, dung dịch được làm đẳng trương, được vô trùng bằng cách lọc hoặc bằng cách vô trùng lần cuối, nạp vào ống tiêm hoặc lọ hoặc bơm tiêm nạp trước và hàn kín.

(iv) Dược phẩm tiêm được II

Dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa để tiêm được bào chế bằng cách hòa tan trong nước hợp chất có công thức (I) (ví dụ, ở dạng muối) (2 mg/ml) và mannitol (50 mg/ml), lọc vô trùng dung dịch hoặc bằng cách vô trùng cuối cùng, và nạp vào các lọ có dung tích 1ml hàn kín hoặc ống tiêm hoặc bơm tiêm đã nạp trước.

(v) Dược phẩm tiêm được III

Dược phẩm dùng qua đường tĩnh mạch bằng cách tiêm hoặc truyền có thể được bào chế bằng cách hòa tan hợp chất có công thức (I) (ví dụ, ở dạng muối) trong nước ở nồng độ 20 mg/ml và sau đó điều chỉnh đến khi đẳng trương. Sau đó lọ được hàn kín và vô trùng bằng cách hấp hoặc nạp vào ống tiêm hoặc lọ hoặc bơm tiêm đã nạp trước, được vô trùng bằng cách lọc và hàn kín.

(vi) Dược phẩm tiêm được IV

Dược phẩm dùng qua đường tĩnh mạch bằng cách tiêm hoặc truyền có thể được bào chế bằng cách hòa tan hợp chất có công thức (I) (ví dụ, ở dạng muối) trong nước chứa dung dịch đệm (ví dụ, axetat 0,2M pH 4,6) ở 20mg/ml. Lọ, ống tiêm hoặc bơm tiêm đã nạp trước sau đó được hàn kín và được vô trùng bằng cách hấp hoặc vô trùng bằng cách lọc và hàn kín.

(vii) Dược phẩm tiêm dùng dưới da hoặc trong cơ

Dược phẩm để dùng dưới da hoặc trong cơ được bào chế bằng cách trộn hợp chất có công thức (I) với dầu ngô loại dùng trong bào chế để thu được nồng độ nằm trong khoảng từ 5 đến 50 mg/ml. Dược phẩm dược vô trùng và lọc vào đồ chứa thích hợp.

(viii) Dược phẩm đông khô I

Các phần hợp chất có công thức (I) bào chế được cho vào lọ có dung tích 50 ml và được đông khô. Trong quá trình đông khô, các dược phẩm được đông lạnh bằng cách sử dụng quy trình đông lạnh một bước ở nhiệt độ (–45°C). Tăng nhiệt độ đến –10°C để ủ, sau đó giảm nhiệt độ để đông lạnh ở nhiệt độ –45°C, sau đó làm khô sơ cấp ở nhiệt độ +25°C trong xấp xỉ 3400 phút, sau đó làm khô thứ cấp bằng các bước tăng nhiệt độ nếu nhiệt độ đến 50°C. Áp suất trong quá trình làm khô sơ cấp và làm khô thứ cấp được đặt ở 80 millitor (10,664 Pa).

(ix) Dược phẩm đông khô II

Các phần của hợp chất có công thức (I) được bào chế hoặc muối của nó như được nêu ở đây được cho vào lọ có dung tích 50 mL và đông khô. Trong quá trình đông khô, dược phẩm được đông khô bằng cách sử dụng quy trình đông lạnh một bước ở nhiệt độ (–45°C). Tăng nhiệt độ đến –10°C để ủ, sau đó giảm nhiệt độ để đông lạnh ở nhiệt độ –45°C, sau đó làm khô sơ cấp ở nhiệt độ +25°C trong gần 3400 phút, sau đó làm khô thứ cấp bằng các bước tăng nhiệt độ nếu nhiệt độ đến 50°C.

Áp suất trong quá trình làm khô sơ cấp và thứ cấp được đặt ở 80 millitor (10,664 Pa).

(x) Dược phẩm đông khô để sử dụng qua đường tĩnh mạch III

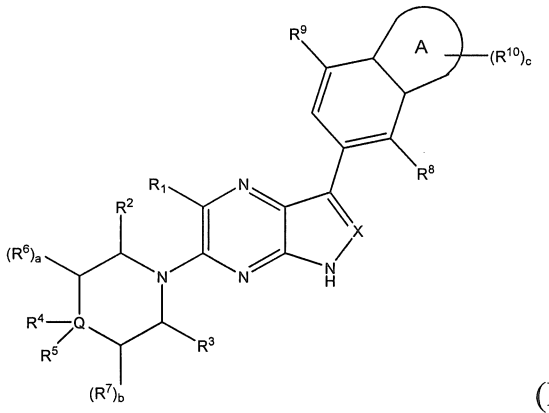
Dung dịch được đệm chứa nước được bào chế bằng cách hòa tan hợp chất có công thức I trong dung dịch đệm. Dung dịch đệm được nạp, có lọc để loại bỏ các hạt vật chất, vào đồ chứa (như lọ thủy tinh loại 1) mà sau đó được hàn kín một phần (ví dụ, bằng nút Flotec). Nếu hợp chất và dược phẩm đủ ổn định, thì dược phẩm được vô trùng bằng cách hấp ở nhiệt độ 121°C trong một khoảng thời gian thích hợp. Nếu dược phẩm không thích hợp để hấp, có thể tiến hành vô trùng bằng cách sử dụng màng lọc thích hợp và nạp vào các lọ vô trùng trong các điều kiện vô trùng. Dung dịch được đông khô bằng chu trình thích hợp. Khi hoàn tất chu trình đông khô, các lọ được nạp lại nitơ đến áp suất khí quyển, đóng nút và cố định (ví dụ, bằng cách tạo viền nhôm). Để sử dụng qua đường trong tĩnh mạch, chất rắn đông khô có thể được hoàn nguyên bằng chất pha loãng dược dụng, như dung dịch nước muối 0,9% hoặc dextroza 5%. Dung dịch có thể được định liều như, hoặc có thể được pha loãng tiếp trong túi truyền (chứa chất pha loãng dược dụng, như dung dịch nước muối 0,9% hoặc dextroza 5%), trước khi sử dụng.

(xii) Bột trong lọ

Dược phẩm để sử dụng qua đường miệng được bào chế bằng cách nạp hợp chất có công thức (I) vào chai hoặc lọ. Sau đó hoàn nguyên dược phẩm bằng chất pha loãng thích hợp ví dụ nước, dịch hoa quả, hoặc chất dẫn sẵn có trên thị trường như OraSweet hoặc Syrspend. Dung dịch đã hoàn nguyên có thể được phân phối vào cốc định liều hoặc bơm tiêm dùng qua đường miệng để sử dụng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc chất đồng phân hỗ biến hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

X là CH hoặc N;

R^1 là hydro, $-CH_3$ hoặc $-CH_2OH$ tuy nhiên nếu X là N thì R^1 được chọn từ $-CH_3$ và $-CH_2OH$;

R^2 và R^3:

(i) độc lập được chọn từ hydro và C_{1-4}alkyl; hoặc

(ii) cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối có từ một đến ba cạnh được chọn từ C_{1-3}alkylen, C_{2-3}alkenylen, metylen-NR^q-metylen và metylen-O-metylen, trong đó nhóm cầu nối tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ C_{1-4}alkyl, hydroxyl và halogen và R^q được chọn từ hydro, C_{1-4}alkyl, hydroxyl và halogen.

Q là C hoặc N;

trong đó nếu Q là C thì:

(i) R^4 là hydro hoặc C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng amino;

R^5 là hydro, amino, hydroxyl hoặc C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ halogen, hydroxyl và amino;

miễn là R^4 và R^5 đều phải không được chọn từ amino và C_{1-4}alkyl được thế bởi amino; hoặc

(ii) R^4 và R^5 cùng với Q tạo thành vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có từ 4 đến 6 cạnh; và

trong đó nếu Q là N thì:

R^4 không có mặt;

R^5 là hydro; và

R^2 và R^3 cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối có từ 1 đến 3 cạnh;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ halogen, C_{1-4}alkyl và hydroxyl miễn là nếu Q là N thì R^6 hoặc R^7 không phải là halogen hoặc hydroxyl;

a được chọn từ 0, 1 và 2;

b được chọn từ 0, 1 và 2;

Vòng A là:

(i) vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có 5 cạnh trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S, hoặc

(ii) vòng dị vòng thơm chứa nguyên tử nitơ có 6 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S; hoặc

(iii) vòng dị vòng không thơm chứa nguyên tử nitơ có 6 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N và S;

R^8 được chọn từ haloC_{1-4}alkyl, -CH_3 và halogen;

R^9 được chọn từ hydro, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl và halogen;

R^{10} độc lập được chọn từ halogen, xyano, xyanoC_{1-4}alkyl, hydroxyl, =O (oxo), C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, hydroxylC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkylen, C_{1-4}alkylsulfon, amino, monoC_{1-4}alkylamino, diC_{1-4}alkylamino, aminoC_{1-4}alkylen, -C_{1-4}alkylen-C(=O)$NH_{(2-q)}$(C_{1-6} alkyl)$_q$), -C_{0-4}alkylen-NHC(=O)C_{1-6} alkyl, sulfonamitC_{0-4}alkylen, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, nhóm dị vòng không no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, và S, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, C_{1-4}alkyl được thế bằng nhóm dị vòng không no có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, và S, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng nhóm dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, và S, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ C_{1-4}alkyl và nhóm dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, và S, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ C_{1-4}alkyl;

q được chọn từ 0, 1 hoặc 2; và

c được chọn từ 0, 1, 2 và 3.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc chất đồng phân hỗ biến, muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:

R^4 là metyl; và/hoặc

R^4 được thế bằng $–CH_2NH_2$; và/hoặc

R^5 là metyl; và/hoặc

R_5 được thế bằng một nhóm hydroxyl; và/hoặc

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ flo hoặc $-CH_3$; và/hoặc

Vòng A là vòng dị vòng thơm hoặc không thơm chứa nguyên tử nitơ có năm cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S; và/hoặc

R^8 là $-CF_3$, clo hoặc flo; và/hoặc

R^9 là $-CH_3$, $-CF_3$ hoặc clo; và/hoặc

R^{10} độc lập được chọn từ $-CH_2-CN$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_3$, $-CHF_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OH$, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2NH_2$, $-SO_2NR^x_2$, và $-CH_2SO_2NR^x_2$, trong đó R^x độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl.

3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc chất đồng phân hỗ biến, *N*-oxit, muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:

X là CH hoặc N;

R^1 là hydro, $-CH_3$ hoặc $-CH_2OH$ tuy nhiên nếu X là N thì R^1 được chọn từ $-CH_3$ và $-CH_2OH$;

R^2 và R^3:

(i) độc lập được chọn từ hydro và C_{1-4}alkyl; hoặc

(ii) cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối có từ một đến ba cạnh được chọn từ C_{1-3}alkylen, C_{2-3}alkenylen, metylen-NR^q-metylen và metylen-O-metylen, trong đó nhóm cầu nối tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ C_{1-4}alkyl, hydroxyl và halogen và R^q được chọn từ hydro, C_{1-4}alkyl, hydroxyl và halogen.

Q là C hoặc N;

trong đó nếu Q là C thì:

(i) R^4 là hydro hoặc C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng amino;

R^5 là hydro, amino, hoặc C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ halogen, hydroxyl và amino;

miễn là R^4 và R^5 đều phải không được chọn từ amino và C_{1-4}alkyl được thế bằng amino; hoặc

(ii) R^4 và R^5 cùng với Q tạo thành vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có từ 4 đến 6 cạnh; và

trong đó nếu Q là N thì:

R^4 không có mặt;

R^5 là hydro; và

R^2 và R^3 cùng nhau tạo thành nhóm cầu nối có từ 1 đến 3 cạnh;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ halogen, C_{1-4}alkyl và hydroxyl miễn là nếu Q là N thì R^6 hoặc R^7 không phải là halogen hoặc hydroxyl;

a được chọn từ 0, 1 và 2;

b được chọn từ 0, 1 và 2;

Vòng A là:

(i) vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có 5 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S, hoặc

(ii) vòng dị vòng thơm chứa nguyên tử nitơ có 6 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S; hoặc

(iii) vòng dị vòng không thơm chứa nguyên tử nitơ có 6 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N và S;

R^8 được chọn từ haloC_{1-4}alkyl, -CH_3 và halogen;

R^9 được chọn từ hydro, C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl và halogen;

R^{10} độc lập được chọn từ halogen, xyano, xyanoC_{1-4}alkyl, hydroxyl, =O (oxo), C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, hydroxylC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkylen, C_{1-4}alkylsulfon, amino, monoC_{1-4}alkylamino, diC_{1-4}alkylamino, aminoC_{1-4}alkylen, -C_{1-4}alkylen-C(=O)$NH_{(2-q)}(C_{1-6}$ alkyl$)_q$), -C_{1-4}alkylen-NHC(=O)C_{1-6} alkyl, sulfonamitC_{0-4}alkylen, và nhóm dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, và S, trong đó nhóm thế tùy ý được chọn từ C_{1-4}alkyl;

q được chọn từ 0, 1 và 2; và

c được chọn từ 0, 1 và 2.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, hoặc chất đồng phân hỗ biến, muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó X là CH.

5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, hoặc chất đồng phân hỗ biến, muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó X là N.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc chất đồng phân hỗ biến, muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 là H.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc chất đồng phân hỗ biến, muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^2 và R^3 cùng nhau tạo thành:

nhóm cầu nối có từ một đến ba cạnh được chọn từ C_{1-3}alkylen, C_{2-3}alkenylen, metylen-NR^q-metylen và metylen-O-metylen, trong đó nhóm cầu nối tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ C_{1-4}alkyl, hydroxyl và halogen và R^q được chọn từ hydro và C_{1-4}alkyl; hoặc

nhóm cầu nối có từ một đến ba cạnh mà là C_{1-3}alkylen.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc chất đồng phân hỗ biến, muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó Q là C.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc chất đồng phân hỗ biến, muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:

R^4 là hydro hoặc C_{1-4}alkyl, và/hoặc

R^5 là hydro, amino, hoặc C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ halogen, hydroxyl và amino.

10. Hợp chất theo điểm 9, hoặc chất đồng phân hỗ biến, muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:

R^4 là hydro; và/hoặc

R^5 là amino hoặc metyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ halogen, -CH_2OH, và amino.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, hoặc chất đồng phân hỗ biến, muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:

a là 0 hoặc 1, và/hoặc

b là 0 hoặc 1.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc chất đồng phân hỗ biến, muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó a là 1 và R^6 là halogen hoặc hydroxyl.

13. Hợp chất theo điểm 12, hoặc chất đồng phân hỗ biến, muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó a là 1 và R^6 là flo.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc chất đồng phân hỗ biến, muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó vòng A là:

vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có 5 cạnh, hoặc vòng dị vòng thơm chứa nguyên tử nitơ có 6 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S; hoặc

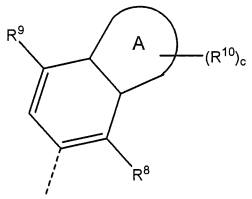
vòng dị vòng chứa nguyên tử nitơ có 5 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S; hoặc

vòng dị vòng thơm chứa nguyên tử nitơ có năm cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N và S; hoặc

vòng dị vòng thơm chứa nguyên tử nitơ có 6 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O và S; hoặc

vòng dị vòng không thơm chứa nguyên tử nitơ có 6 cạnh, trong đó vòng dị vòng tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại khác được chọn từ N và S.

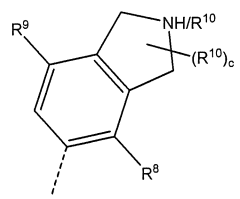
15. Hợp chất theo điểm 14, hoặc chất đồng phân hỗ biến, muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó gốc

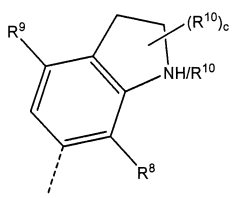


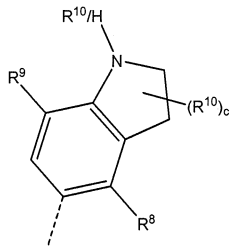
được chọn từ Bảng I hoặc Bảng II dưới đây:

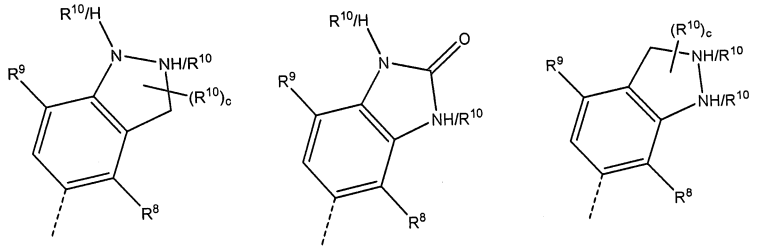
Bảng I

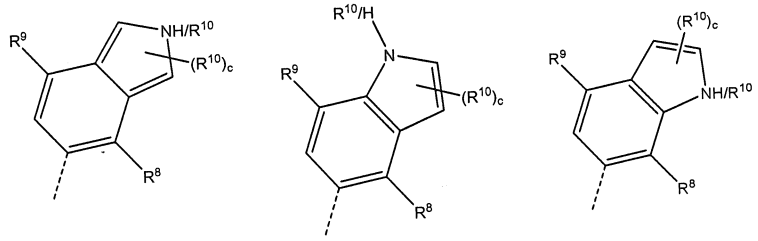
A

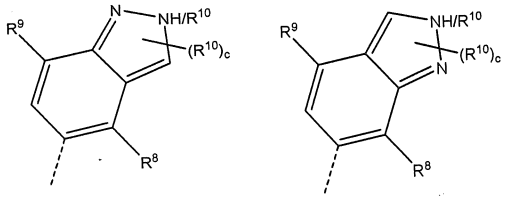


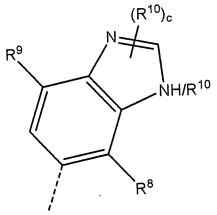


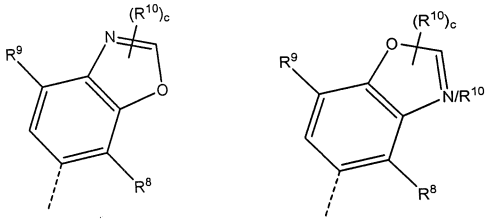


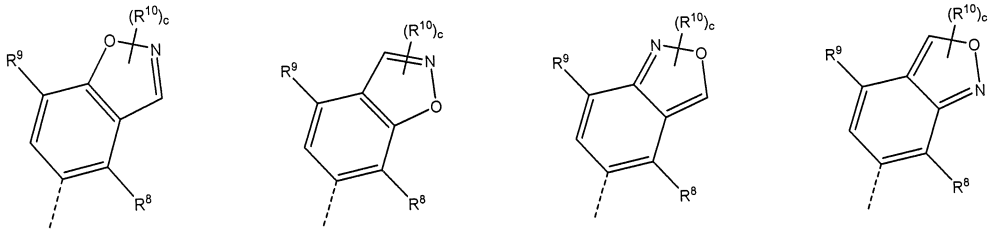
B 

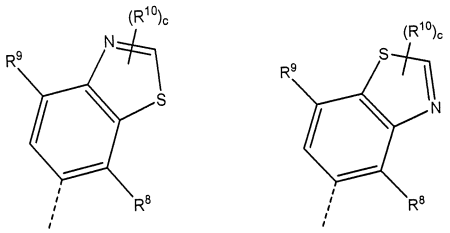
C 

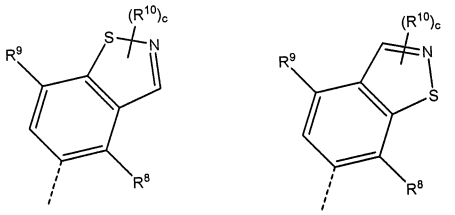
D 

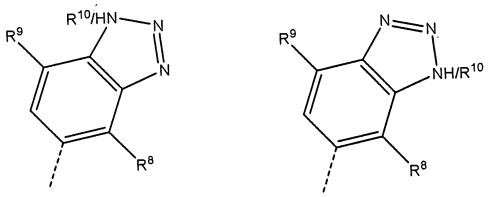
E 

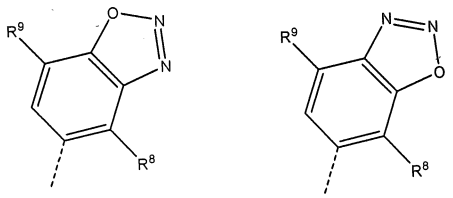
F 

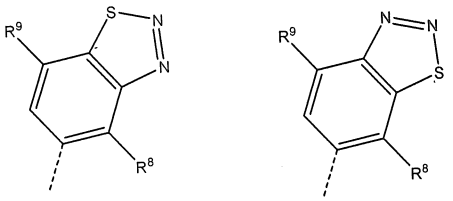
G 

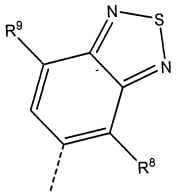
H 

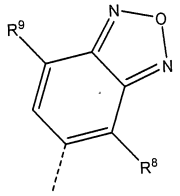
I 

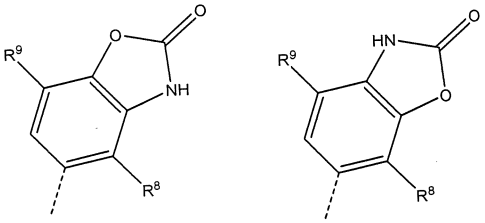
J 

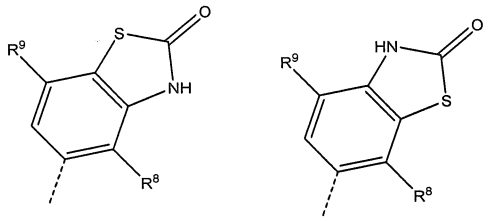
K 

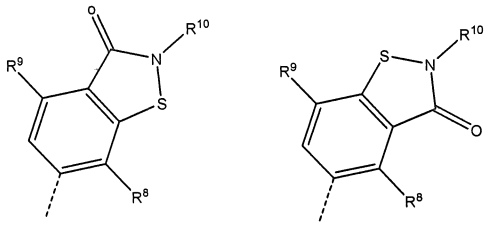
L 

M 

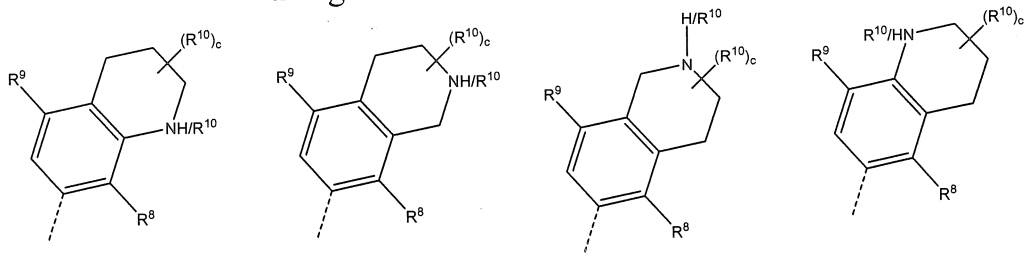
N 

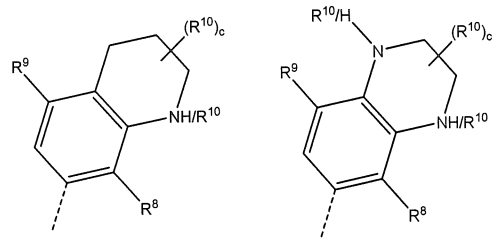
O 

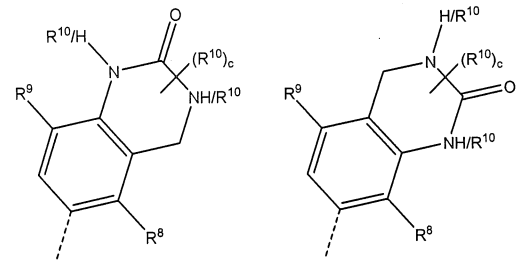
P 

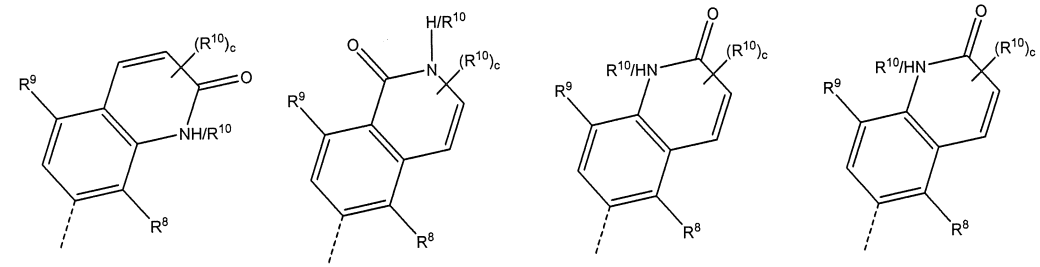
Q 

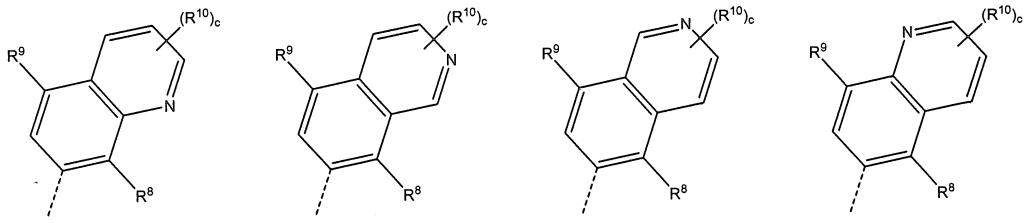
Bảng II

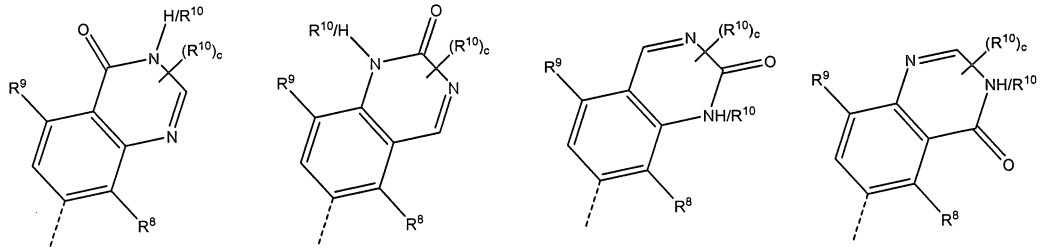
A 

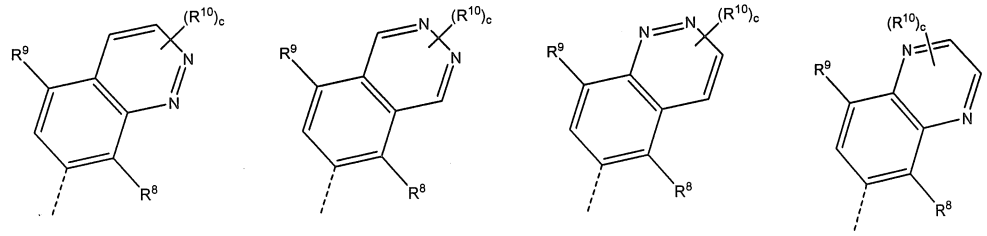
B 

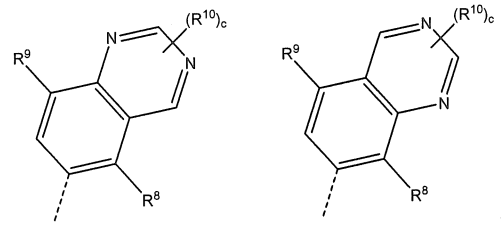
C 

D 

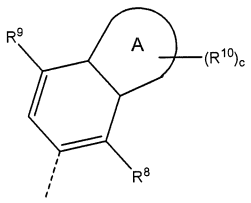
E 

F 

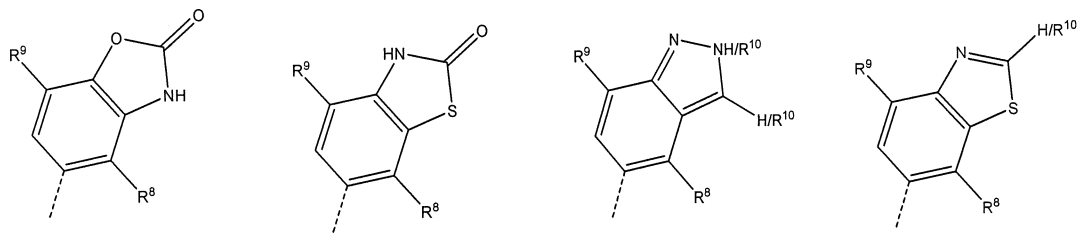
G 

H 

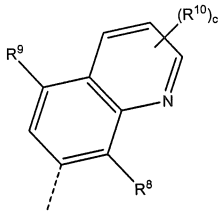
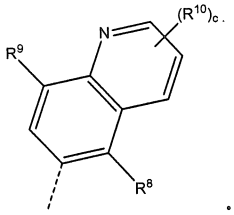
16. Hợp chất theo điểm 15, hoặc chất đồng phân hỗ biến, muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó gốc



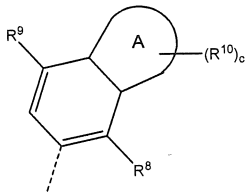
được chọn từ



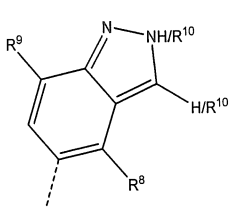
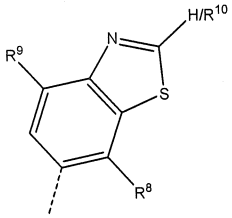
hoặc được chọn từ

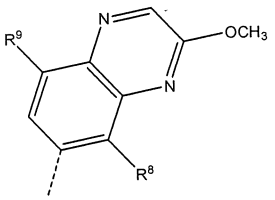
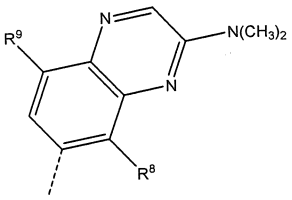



17. Hợp chất theo điểm 15, hoặc chất đồng phân hỗ biến, muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó gốc



được chọn từ

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, hoặc chất đồng phân hỗ biến, muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:

R^8 được chọn từ $-CF_3$, $-CH_3$ và halogen; và/hoặc

R^9 là hydro; và/hoặc

R^{10} độc lập được chọn từ halogen, xyano, xyanoC_{1-4}alkyl, hydroxyl, =O (oxo), C_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, hydroxylC_{1-4}alkyl, diC_{1-4}alkylamino, và C_{1-}

$_4$alkoxyC_{1-4}alkylen; hoặc R^{10} độc lập được chọn từ halogen, xyano, hydroxyl, =O (oxo), C_{1-4}alkoxy, diC_{1-4}alkylamino và C_{1-4}alkyl.

19. Hợp chất theo điểm 18, hoặc chất đồng phân hỗ biến, muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:

R^8 là clo hoặc flo và/hoặc

R^{10} độc lập được chọn từ -CH_2-CN, -CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -CH_2CH_3, -CHF_2, -OCH_3, -$CH(CH_3)CH_2OH$, -$CH(CH_3)OH$, -CH_2CH_2OH, -CH_2OH, -CH_2-O-CH_3 and -$N(CH_3)_2$; và/hoặc

c là 0, 1 hoặc 2.

20. Hợp chất theo điểm 1, hoặc chất đồng phân hỗ biến, muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó hợp chất này được chọn từ:

1-[*exo*-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-yl]metanamin;

exo-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

endo-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]piperidin-4-amin;

1-[7-(4-clo-2-metyl-2H-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-4-metylpiperidin-4-amin;

endo-9-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-9-azabixyclo[3.3.1]nonan-3-amin;

{4-amino-1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]piperidin-4-yl}metanol;

endo-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

4-clo-5-(3-{3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl)-2-metyl-2*H*-indazol;

7-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan;

1-{1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-2-metyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-4-metylpiperidin-4-yl}metanamin;

rac-(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

endo-8-[7-(7-clo-1,3-benzothiazol-6-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-2-metyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-4-metylpiperidin-4-amin;

endo-8-[7-(7-clo-2-metyl-1,3-benzothiazol-6-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

7-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-1,7-diazaspiro[3.5]nonan;

endo-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-2-metyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

6-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-7-clo-*N*,*N*-dimetyl-1,3-benzothiazol-2-amin;

5-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on;

exo-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-2-metyl-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

6-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-5-clo-2-metyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on;

7-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-8-clo-*N*,*N*-dimetylquinolin-2-amin;

6-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-7-clo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-on;

endo-8-[7-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

7-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-5,5-diflo-2,7-diazaspiro[3.5]nonan;

endo-8-[7-(4-clo-2-etyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

endo-8-[7-(8-clo-2-metoxyquinolin-7-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

exo-8-[7-(4-clo-2-etyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

(3*R*,4*R*)-1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3-flopiperidin-4-amin;

(3*S*,4*S*)-1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3-flopiperidin-4-amin;

(3*S*,4*S*)-4-amino-1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]piperidin-3-ol;

(3*S*,4*R*)-1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3-flopiperidin-4-amin;

(3*R*,4*S*)-1-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3-flopiperidin-4-amin;

{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl}metanol;

7-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-8-clo-1,2-dihydroquinolin-2-on;

2-(5-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-3,4-diclo-2*H*-indazol-2-yl)etan-1-ol;

(5-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-3-yl)metanol;

endo-8-[7-(4-flo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

endo-8-{7-[7-clo-2-(oxolan-3-yl)-1,3-benzothiazol-6-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl}-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

exo-8-[3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

exo-8-[7-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

endo-8-[7-(5-clo-3-metoxy-2-metylquinolin-6-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

endo-8-{7-[7-clo-2-(metoxymetyl)-1,3-benzothiazol-6-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl}-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

(6-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-7-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)metanol;

endo-8-{7-[4-clo-2-(2-metoxyetyl)-2*H*-indazol-5-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl}-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

endo-8-{7-[4-clo-2-(oxetan-3-yl)-2*H*-indazol-5-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl}-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

6-{3-[endo-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-5-clo-2-metyl-1,2-dihydroisoquinolin-1-on; và

endo-8-[3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

2-(5-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)-*N*,*N*-dimetylaxetamit;

endo-8-[7-(4-clo-7-flo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

endo-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

6-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-5-clo-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on;

1-(5-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)-2-metylpropan-2-ol;

endo-8-[7-(3,4-diclo-1*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

endo-8-[7-(4-clo-2,7-dimetyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

6-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-5-clo-3-metyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on;

2-(5-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)-*N*-metylaxetamit;

3-(5-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)-*N*,*N*-dimetylpropanamit;

6-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-7-clo-*N*,*N*-dimetyl-1,3-benzothiazol-2-carboxamit;

2-(5-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-2*H*-indazol-2-yl)-*N*-*tert*-butylaxetamit;

2-(5-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-3-yl)axetonitril;

5-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-7-yl}-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-3-carbonitril;

(1S,2R,3R,5R)-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

(1R,2S,3S,5S)-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

(1S,2R,3S,5R)-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

5-{3-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-3,3-diflo-2,3-dihydro-1*H*-indol-2-on;

(1R,2S,3R,5S)-8-[7-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

endo-8-(7-{4-clo-2-[(1-metyl-1*H*-imidazol-2-yl)metyl]-2*H*-indazol-5-yl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

endo-8-(7-{4-clo-2-[(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl]-2*H*-indazol-5-yl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

endo-8-(7-{4-clo-2-[(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)metyl]-2*H*-indazol-5-yl}-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

6-{3-[(3R,4S)-4-amino-3-flopiperidin-1-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-5-clo-2-metyl-1,2-dihydroisoquinolin-1-on;

5-{3-[(3R,4S)-4-amino-3-flopiperidin-1-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-2-metyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-on;

(1R,2S,3S,5S)-8-[3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

(3R,4S)-1-[7-(7-clo-1-metyl-1*H*-1,3-benzodiazol-6-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-3-flopiperidin-4-amin;

(3*R*,4*S*)-1-[3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-3-flopiperidin-4-amin;

5-{3-[(3*R*,4*S*)-4-amino-3-flopiperidin-1-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-4-clo-3-metyl-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-on;

6-{3-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-7-yl}-5-clo-3-metyl-3,4-dihydroquinazolin-4-on;

rac-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(4-clo-2-etyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3-clo-4-flo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(5-clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[(1S,2S,3S,5R)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3-clo-4-flo-2-metyl-2H-indazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3,4-diclo-2-metyl-2H-indazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-5-yl}metanol;

rac-(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-Amino-8-[3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-2-ol;

4-Clo-5-(6-{3,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan-9-yl}-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)-2-metyl-2*H*-indazol;

(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(4-Clo-2-etyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(3,4-Diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

7-[3-(4-Clo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan;

(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(5-clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

7-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-3-yl}-8-clo-*N*,*N*-dimetylquinoxalin-2-amin;

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3-clo-2-etyl-4-flo-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(7-clo-2-metyl-1,3-benzothiazol-6-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(4-clo-2,3-dimetyl-2*H*-indazol-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(5-clo-3-metoxy-2-metylquinolin-6-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-[4-clo-2-(propan-2-yl)-2*H*-indazol-5-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3,4-diclo-2-etyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[7-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3-bromo-4-flo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[7-(5-clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

endo-8-[7-(5-clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-5*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyrazin-3-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3-clo-2,4-dimetyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(5-clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

[6-(4-amino-4-metylpiperidin-1-yl)-3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl]metanol;

(6-{2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl}-3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl)metanol;

[3-(5-Clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-6-{3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-5-yl]metanol;

{6-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(5-clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(7-clo-1,3-benzothiazol-6-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

endo-8-[3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-5-(hydroxymetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-ol;

{6-[*endo*-3-amino-3-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{3-[5-Clo-3-(dimetylamino)quinoxalin-6-yl]-6-{3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl}-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-[5-clo-3-(dimetylamino)quinoxalin-6-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

8-Clo-7-(6-{3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl}-5-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-3-yl)-2-metoxyquinoxalin;

1-[3-(5-clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-4-metylpiperidin-4-amin;

(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-8-[3-(5-clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

{3-[(1R,2S,3S,5S)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-7-(3,4-diclo-2-metyl-2H-indazol-5-yl)-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl}metanol;

{6-[(1S,2S,3S,5R)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-[7-clo-2-(dimetylamino)-1,3-benzothiazol-6-yl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyrazin-5-yl}metanol;

5-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-3-yl}-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-3-carbonitril;

6-[3,9-diazabixyclo[3.3.1]nonan-9-yl]-3-(3,4-diclo-2-metyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

5-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5-(hydroxymetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-3-yl}-4-clo-2-etyl-2*H*-indazol-3-carbonitril;

5-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-3-yl}-4-clo-2-etyl-2*H*-indazol-3-carbonitril;

{6-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(7-clo-2-metyl-1,3-benzothiazol-6-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

5-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5-(hydroxymetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-3-yl}-4-clo-2-metyl-2*H*-indazol-3-carbonitril;

{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-[5-clo-3-(dimetylamino)quinoxalin-6-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[*endo*-3-amino-3-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-[5-clo-3-(dimetylamino)quinoxalin-6-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

(6-{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-3-yl}-7-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)metanol;

{6-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-[5-clo-3-(dimetylamino)quinoxalin-6-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[*endo*-3-amino-3-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(5-clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

endo-8-[3-(5-clo-3-metoxyquinoxalin-6-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

7-{6-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-3-yl}-8-clo-*N*,*N*-dimetylquinoxalin-2-amin;

8-Clo-7-(6-{3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-8-yl}-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-3-yl)-*N*,*N*-dimetylquinoxalin-2-amin;

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(5-clo-3-etoxyquinoxalin-6-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-8-[3-(5-clo-3-etoxyquinoxalin-6-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(7-clo-2-metyl-1,3-benzothiazol-6-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3-clo-2,4-dimetyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[*endo*-3-amino-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-(3-clo-2,4-dimetyl-2*H*-indazol-5-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-[7-clo-2-(metoxymetyl)-1,3-benzothiazol-6-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

{6-[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-[5-clo-3-(propan-2-yloxy)quinoxalin-6-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

5-{6-[(1R,2S,3S,5S)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-3-yl}-4-clo-2-(propan-2-yl)-2*H*-indazol-3-carbonitril;

(1S,2S,3S,5R)-8-[3-(7-clo-2-metyl-1,3-benzothiazol-6-yl)-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl]-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

{6-[(1R,2S,3S,5S)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-[5-clo-3-(morpholin-4-yl)quinoxalin-6-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol;

(1R,2S,3S,5S)-8-{3-[5-clo-3-(morpholin-4-yl)quinoxalin-6-yl]-5-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-6-yl}-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-3-amin;

5-{6-[(1R,2S,3S,5S)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-5-(hydroxymetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-3-yl}-4-clo-2-(propan-2-yl)-2*H*-indazol-3-carbonitril; và

{6-[(1R,2S,3S,5S)-3-amino-2-flo-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-3-[3-(azetidin-1-yl)-5-cloquinoxalin-6-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl}metanol.

21. Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (I) như được nêu trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, hoặc chất đồng phân hỗ biến, hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng và một hoặc nhiều chất điều trị khác.

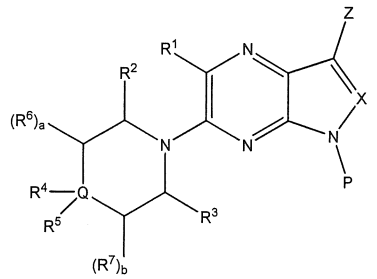
22. Hỗn hợp theo điểm 21, trong đó chất điều trị khác là chất chống ung thư.

23. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) như được nêu trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20 hoặc hoặc chất đồng phân hỗ biến, hoặc solvat hoặc muối dược dụng của chúng.

24. Dược phẩm chứa hỗn hợp theo điểm 22.

25. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được nêu trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, hoặc chất đồng phân hỗ biến, muối dược dụng, hoặc solvat của chúng bao gồm bước:

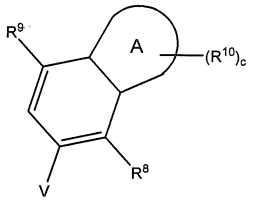
(a) cho hợp chất có công thức (A) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng:



(A)

trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, Q, X, a, b, là như được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức (I), và P là nhóm bảo vệ hoặc là hydro, và *Z* là gốc kim loại hoặc nhóm rời chuyển,

liên kết với hợp chất có công thức (B) hoặc dạng được bảo bệ của chúng

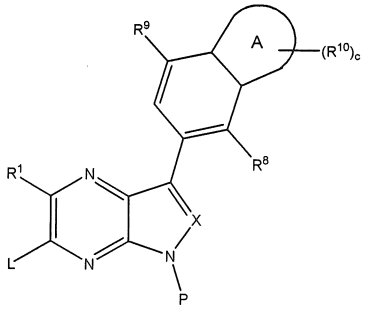


(B)

trong đó R^8, R^9, R^{10}, A, c, là như được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức (I) và V là gốc kim loại hoặc á kim hoặc nhóm rời chuyển,

sau đó là phản ứng khử bảo vệ thích hợp để loại bỏ nhóm bảo vệ để thu được hợp chất có công thức (I); hoặc

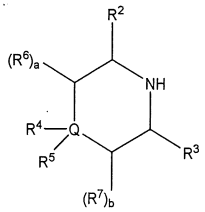
(b) cho hợp chất có công thức (C) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng:



(C)

trong đó R^8, R^9, R^{10}, A, c, là như được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức (I), X là CH, P là nhóm bảo vệ hoặc là hydro, L là nhóm rời chuyển,

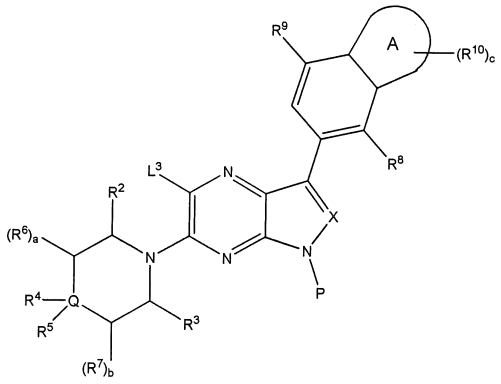
liên kết với hợp chất có công thức (D) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng, trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, Q, a, b, là như được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức (I);



(D)

để thu được hợp chất có công thức (I); hoặc

(c) cho hợp chất có công thức (K) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng,



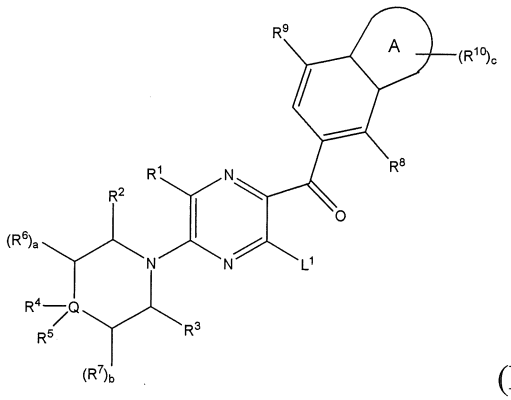
(K)

trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, Q, a, b và c là như được nêu ở đây đối với hợp chất có công thức (I), P là nhóm bảo vệ amin, N,N-dimetylsulfamoyl hoặc hydro, L^3 là nhóm rời chuyển:

(i) phản ứng với nhóm kim loại hữu cơ có công thức CH_3M, trong đó M là kim loại khi có mặt chất xúc tác kim loại để thu được hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là $-CH_3$; hoặc

(ii) phản ứng với alkyl boronat khi có mặt chất xúc tác quang oxy hóa khử, chất xúc tác kim loại, phối tử, bazơ, và nguồn ánh sáng, để thu được hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là $-CH_2OH$; hoặc

(d) đóng vòng hợp chất có công thức (R), hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng;



(R)

trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, Q, a, b, c, A, là như được nêu trên đây đối với hợp chất có công thức (I) và L^1 là nhóm rời chuyển thích hợp, sử dụng hydrazin hoặc dẫn xuất hydrazin được bảo vệ;

trong mỗi trường hợp tùy ý tiến hành bước khử bảo vệ để thu được hợp chất có công thức (I); hoặc

(e) khử bảo vệ dẫn xuất được bảo vệ của hợp chất có công thức (I); hoặc

(f) chuyển hóa qua lại hợp chất có công thức (I) hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng thành hợp chất có công thức (I) khác hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng; hoặc

(g) tùy ý tạo thành muối dược dụng của hợp chất chất có công thức (I).

26. Quy trình theo điểm 25, trong đó:

trong quy trình trong bước (a):

P là 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl; và/hoặc

Z là kẽm halogenua hoặc halogen; và/hoặc

V là axit boronic, pinacol boronat, magie halogenua, kẽm halogenua hoặc halogen; và/hoặc

trong quy trình trong bước (b):

P là 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl; và/hoặc

L là clorua; và/hoặc

trong quy trình trong bước (c):

P là *2*-(trimetylsilyl)etoxymetyl; và/hoặc

L^3 là halogen; và/hoặc

M là CH_3-Zn-Hal, trong đó Hal là halogen; và/hoặc

chất xúc tác kim loại là 1,3-diisopropylimidazol-2-yliden)(3-clopyridyl)paladi(II) diclorua; và/hoặc

alkyl boronat là kali (2-trimetylsilyl)-etoxymetyl trifloborat; và/hoặc

chất xúc tác quang oxy hóa khử là $[Ir\{dFCF_3ppy\}_2(bpy)]PF_6$); và/hoặc

chất xúc tác kim loại là phức hợp niken(II) cloua etylen glycol dimetyl ete; và/hoặc

phối tử là 4,4′-di-*tert*-butyl-2,2′-dipyridyl; và/hoặc

bazơ là dikali phosphat; và/hoặc

nguồn ánh sáng là LED xanh da trời; và/hoặc

trong quy trình trong bước (d):

L^1 là halogen.