



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0043877

(51)⁷ C07D 403/12; C07D 498/04; A61K (13) B
31/5365; A61K 31/5377; A61P 25/00;
A61P 25/14; A61P 25/16; A61P 25/28;
A61P 29/00; A61P 35/00; C07D 401/14;
C07D 403/14; C07D 405/14; C07D
409/14; C07D 413/14; C07D 417/14;
C07D 487/04; C07D 491/20; A61K
31/506; A61K 31/519

(21) 1-2018-05707

(22) 15/06/2017

(86) PCT/US2017/037782 15/06/2017

(87) WO2017/218843 21/12/2017

(30) 62/350,876 16/06/2016 US; 62/417,151 03/11/2016 US; 62/476,581 24/03/2017 US;
62/510,711 24/05/2017 US

(45) 25/03/2025 444

(43) 27/05/2019 374A

(73) DENALI THERAPEUTICS INC. (US)

151 Oyster Point Boulevard, 2nd Floor, South San Francisco, California 94080,
United States of America

(72) ESTRADA, Anthony A. (US); FENG, Jianwen A. (US); LYSSIKATOS, Joseph P.
(US); SWEENEY, Zachary K. (US); DE VICENTE FIDALGO, Javier (US).

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

(54) HỢP CHẤT PYRIMIDIN-2-YLAMINO-1H-PYRAZOL DÙNG LÀM CHẤT ỨC
CHẾ LRRK2 ĐỂ SỬ DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ CÁC RỐI LOẠN THOÁI HÓA
THẦN KINH VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2018-05707

(57) Sáng chế nói chung đề cập đến các chất ức chế LRRK2, hoặc muối được dụng, chất tương tự được đơteri hóa, tiền dược chất, chất hồ biến, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể của nó, và các phương pháp điều chế chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Nhìn chung, sáng chế này đề cập đến các pyrimidin được thế heteroaryl mới và cách sử dụng chúng làm chất trị liệu, ví dụ, làm các chất ức chế của LRRK2.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các bệnh thoái hóa thần kinh, như bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (amyotrophic lateral sclerosis-ALS), bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy, và bệnh Huntington ảnh hưởng đến hàng triệu người. Bệnh Parkinson là rối loạn hệ vận động ngày càng nặng mạn tính đặc trưng bởi hiện tượng thoái hóa chọn lọc và hiện tượng chết tế bào của các tế bào thần kinh tác động dopamin trong vùng chất đen của não. Hiện tượng này làm cho các bệnh nhân có khả năng bị sút kém trong việc dẫn dắt và kiểm soát các chuyển động của mình. Nhìn chung, nguyên nhân của bệnh này được xem là tản phát và chưa biết, nhưng đã đạt được các tiến bộ đáng kể trong việc hiểu về bệnh trong 15 năm qua.

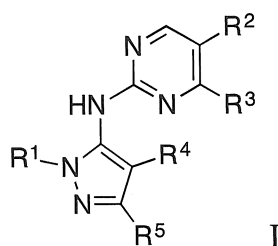
Cơ sở gen của bệnh này và các cơ chế gây bệnh đi kèm đã dẫn đến sự khảo sát tỉ mỉ về gen mã hóa protein đơn vị lặp lại kinaza giàu leuxin 2 (LRRK2) và sự gắn liền của nó với bệnh Parkinson di truyền (Paisan-Ruiz và cộng sự, Neuron, Tập số 44(4), 2004, 601-607). LRRK2 là thành viên của họ protein Roco và có chung năm miền được bảo toàn với tất cả các thành viên họ khác. Nhiều đột biến sai nghĩa đối với gen LRRK2 đã được liên hệ tới bệnh Parkinson do di truyền theo tính trội nhiễm sắc thể thường trong các nghiên cứu gia đình (Trinh and Farrar, Nature Reviews in Neurology, Tập số 9, 2013, 445-454; Paisan-Ruiz và cộng sự, J. Parkinson's Disease, Tập số 3, 2013, 85-103). Đột biến có tính gây bệnh thông thường nhất, G2019S, xảy ra trong miền kinaza được bảo toàn ở mức cao của LRRK2 (xem tài liệu: Gilks và cộng sự, Lancet, Tập số 365, 2005, 415-416). Các nghiên cứu *in vitro* thể hiện đột biến gắn liền với bệnh Parkinson dẫn đến hoạt tính LRRK2 tăng và tốc độ thủy phân GTP giảm (Guo và cộng sự, Experimental Cell Research, Tập số 313(16), 2007, 3658-3670). Bằng chứng này cho thấy hoạt tính kinaza và hoạt tính GTPaza của LRRK2 là quan trọng đối với sự phát sinh bệnh và miền kinaza LRRK2 có thể điều hòa chức năng LRRK2 tổng thể (xem tài liệu: Cookson, Nat. Rev. Neurosci., Tập số 11, 2010, 791-797).

Trong khi đã đạt được sự tiến bộ trong lĩnh vực này, thì vẫn còn có nhu cầu về các chất ức chế được cải thiện của thụ thể LRRK2 mà hữu ích cho việc điều trị các bệnh thoái hóa thần kinh khác nhau, như bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer và bệnh xơ cứng cột bên teo cơ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Được đề xuất trong bản mô tả này là các hợp chất mà hữu ích trong vai trò là chất ức chế của LRRK2. Sáng chế này còn đề xuất các chế phẩm, bao gồm cả các chế phẩm dược, kit mà bao gồm các hợp chất, và các phương pháp sử dụng (hoặc cho dùng) và tạo ra các hợp chất. Sáng chế này còn đề xuất các hợp chất hoặc chế phẩm của chúng để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng mà do, ít nhất là một phần, LRRK2 làm trung gian. Hơn nữa, sáng chế này còn đề xuất các cách sử dụng các hợp chất hoặc chế phẩm của chúng trong việc sản xuất dược phẩm dùng cho việc điều trị bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng mà do, ít nhất là một phần, LRRK2 làm trung gian.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dùng, chất tương tự được đơteri hóa, tiền dược chất, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R^1 là xycloalkyl được thế một cách tùy ý hoặc, khi R^5 là $-CR^{5a}R^6R^7$ trong đó R^{5a} là triazol-2-yl được thế một cách tùy ý, R^1 là xycloalkyl được thế một cách tùy ý hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng halo;

R^2 là halo, xyano, C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkenyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkynyl được thế một cách tùy ý, xycloalkyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkoxy được thế một cách tùy ý, xycloalkoxy được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylthio được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylsulfonyl được thế một cách tùy ý, $-C(O)R^{10}$, hoặc $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$;

R^3 là C_{1-6} alkoxy được thế một cách tùy ý, xycloalkyl được thế một cách tùy ý, xycloalkoxy được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylthio được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylsulfonyl được thế một cách tùy ý, hoặc $-N(R^{11})(R^{12})$;

R^4 là hydro hoặc halo;

R^5 là hydro, halo, xyano, C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkenyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkynyl được thế một cách tùy ý, xycloalkyl được thế một cách tùy ý,

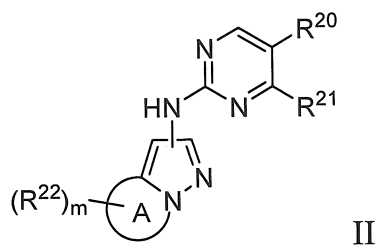
heteroxyclyl được thể một cách tùy ý, heteroaryl được thể một cách tùy ý, C₁₋₆ alkylthio được thể một cách tùy ý, C₁₋₆ alkylsulfonyl được thể một cách tùy ý, -C(O)R¹⁰, hoặc -C(O)N(R¹¹)(R¹²);

R⁶ và R⁷ mỗi nhóm độc lập là H hoặc C₁₋₆ alkyl được thể một cách tùy ý;

mỗi R¹⁰ độc lập là C₁₋₆ alkyl được thể một cách tùy ý hoặc C₁₋₆ alkoxy được thể một cách tùy ý; và

R¹¹ và R¹² mỗi nhóm độc lập là hydro, C₁₋₆ alkyl được thể một cách tùy ý, xycloalkyl được thể một cách tùy ý, hoặc R¹¹ và R¹² cùng nhau tạo thành nhóm heteroxyclyl được thể một cách tùy ý.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức II:



hoặc muối được dụng, chất tương tự được đoteri hóa, tiền dược chất, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R²⁰ là halo, xyano, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkoxy, xycloalkyl, xycloalkoxy, xycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, hoặc -C(O)R²³;

R²¹ là xycloalkyl được thể một cách tùy ý, heteroaryl, C₁₋₆ alkoxy, -S-C₁₋₆ alkyl, hoặc -N(R²⁴)(R²⁵);

m bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

mỗi R²² độc lập là halo, xyano, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ hydroxyalkyl, C₁₋₆ alkoxyalkyl, C₁₋₆ xyanoalkyl, C₁₋₆ aminoalkyl, C₁₋₆ alkylsulfonyl, C₁₋₆ alkylsulfonylalkyl, xycloalkyl, xyanoxycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, alkylheteroxyclylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkylheteroarylalkyl, heteroarylxcycloalkyl, alkylheteroarylxcycloalkyl, amido, amidoalkyl, hoặc -C(O)R²⁶, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ hydroxyalkyl, C₁₋₆ alkoxyalkyl, C₁₋₆ xyanoalkyl, C₁₋₆ aminoalkyl, C₁₋₆ alkylsulfonyl, C₁₋₆ alkylsulfonylalkyl, xycloalkyl, xyanoxycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, alkylheteroxyclylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkylheteroarylalkyl, heteroarylxcycloalkyl, và alkylheteroarylxcycloalkyl được thể một cách tùy ý; hoặc

hai R^{22} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl hoặc heteroxyclyl, trong đó xycloalkyl và heteroxyclyl được thế một cách tùy ý;

R^{23} là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, $-N(R^{27})_2$, hoặc heteroxyclyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy và heteroxyclyl được thế một cách tùy ý;

R^{24} và R^{25} mỗi nhóm độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý; hoặc

R^{24} và R^{25} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl được thế một cách tùy ý;

R^{26} là C_{1-6} alkyl hoặc heteroxyclyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và heteroxyclyl độc lập là tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo, xyano, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} alkylsulfonyl;

mỗi R^{27} độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý;

và A là vòng heteroxyclyl hoặc heteroaryl được ngưng tụ với pyrazol.

Theo một số phương án, hợp chất trong Bảng 1A, 1B, 2A hoặc 2B, hoặc là muối được dụng, chất tương tự được đoteri hóa, tiền được chất, chất hồ biến, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm được bao gồm hợp chất như được thể hiện trong Bảng 1A, 1B, 2A hoặc 2B, hoặc muối được dụng, chất tương tự được đoteri hóa, tiền được chất, chất hồ biến, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, và chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược được dụng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng do, ít nhất một phần do LRRK2 làm trung gian, phương pháp này bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu chế phẩm được bao gồm hợp chất như được thể hiện trong Bảng 1A hoặc Bảng 1B, hoặc muối được dụng, chất tương tự được đoteri hóa, tiền được chất, chất hồ biến, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, và chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược được dụng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm được bao gồm hợp chất như được thể hiện trong Bảng 1A hoặc Bảng 1B, hoặc muối được dụng, chất tương tự được đoteri hóa, tiền được chất, chất hồ biến, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, và chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược được dụng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng do, ít nhất một phần do LRRK2 làm trung gian, phương pháp này bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu chế phẩm được bao gồm hợp chất như được thể hiện

trong Bảng 1A hoặc Bảng 1B, hoặc muối được dụng, chất tương tự được đoteri hóa, tiền được chất, chất hồ biến, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, và chất mang, chất pha loãng, hoặc tá được dụng. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng do, ít nhất một phần do LRRK2 làm trung gian, phương pháp này bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu được phẩm bao gồm hợp chất như được thể hiện trong Bảng 1A, 1B, 2A hoặc 2B, hoặc muối được dụng, chất tương tự được đoteri hóa, tiền được chất, chất hồ biến, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, và chất mang, chất pha loãng, hoặc tá được dụng.

Phần mô tả của bản mô tả này đưa ra các phương án lấy làm ví dụ về công nghệ này. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng việc mô tả như vậy không được dự định như là một giới hạn phạm vi của sáng chế mà thay vào đó là phần mô tả được đưa ra dạng các phương án lấy làm ví dụ.

1. Định nghĩa

Như được sử dụng trong bản mô tả sáng chế, các từ, cụm từ và ký hiệu sau đây thường có ý nghĩa như được nêu dưới đây, trừ khi ngữ cảnh mà chúng được sử dụng chỉ ra khác.

Dấu gạch ngang (“-”) không nằm giữa hai chữ cái hoặc ký hiệu được sử dụng để chỉ ra điểm gắn cho nhóm thế. Ví dụ, -C(O)NH₂ được gắn vào nguyên tử cacbon. Dấu gạch ngang ở trước hoặc sau nhóm hóa học chỉ để thuận tiện; các nhóm hóa học có thể được mô tả mà không cần dấu gạch ngang hoặc với một hoặc nhiều dấu gạch ngang mà không làm mất đi ý nghĩa thông thường của chúng. Đường lượn sóng hoặc đường đứt nét được vẽ qua một đường thẳng trong cấu trúc biểu thị điểm gắn được chỉ định của một nhóm. Trừ khi cần thiết về mặt hóa học hoặc cấu trúc, không có định hướng hoặc lập thể hóa được chỉ định hoặc được ngụ ý là phải theo thứ tự trong đó nhóm hóa học được viết hoặc đặt tên.

Tiền tố “C_{u-v}” chỉ nhóm dưới đây có từ u đến v nguyên tử cacbon. Ví dụ, “C₁₋₆ alkyl” chỉ nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Chỉ dẫn “khoảng” cho giá trị hoặc tham số ở đây bao gồm (và mô tả) các phương án trực chỉ bản thân giá trị hoặc tham số đó. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ “khoảng” bao gồm lượng được chỉ ra $\pm 10\%$. Theo các phương án khác, thuật ngữ “khoảng” bao gồm lượng được chỉ ra $\pm 5\%$. Theo các phương án nhất định khác, thuật ngữ “khoảng” bao gồm lượng được chỉ ra $\pm 1\%$. Cũng vậy, đối với thuật ngữ “khoảng X” bao gồm mô tả về “X”. Cũng vậy, các dạng số ít “một” và “này” bao gồm các chỉ dẫn số nhiều trừ khi ngữ cảnh rõ ràng chỉ ra khác. Do đó, ví dụ, chỉ dẫn “hợp chất” bao gồm nhiều hợp chất như vậy và chỉ

dẫn “thử nghiệm” bao gồm chỉ dẫn một hoặc nhiều thử nghiệm và các thử nghiệm tương đương được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết.

“Alkyl” đề cập đến mạch hydrocacbon bão hòa không phân nhánh hoặc phân nhánh. Như được sử dụng trong bản mô tả này, alkyl có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon (tức là, C₁₋₂₀ alkyl), 1 đến 8 nguyên tử cacbon (tức là, C₁₋₈ alkyl), 1 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là, C₁₋₆ alkyl) hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon (tức là, C₁₋₄ alkyl). Các ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, pentyl, 2-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl và 3-methylpentyl. Khi gốc alkyl có số nguyên tử cacbon cụ thể được đặt tên hóa học hoặc được nhận diện bởi công thức phân tử, tất cả các chất đồng phân vị trí có số cacbon có thể được bao gồm; do đó, ví dụ, “butyl” bao gồm n-butyl (tức là $-(CH_2)_3CH_3$), sec-butyl (tức là $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), isobutyl (tức là $-CH_2CH(CH_3)_2$) và tert-butyl (tức là $-C(CH_3)_3$); và “propyl” bao gồm n-propyl (tức là $-(CH_2)_2CH_3$) và isopropyl (tức là $-CH(CH_3)_2$).

Các tên hóa học thay thế nhất định thường được sử dụng có thể được sử dụng. Ví dụ, nhóm hóa trị hai như nhóm “alkyl” hóa trị hai, nhóm “aryl” hóa trị hai, v.v., cũng có thể được gọi là nhóm “alkylen” hoặc nhóm “alkylenyl”, nhóm “arylen” hoặc nhóm “arylenyl”, tương ứng. Cũng vậy, trừ khi được chỉ định một cách rõ ràng khác, khi các dạng kết hợp của các nhóm được đề cập đến trong bản mô tả này dưới dạng một gốc, ví dụ: arylalkyl hoặc aralkyl, nhóm được nêu cuối cùng chứa nguyên tử mà gốc đó gắn với phần còn lại của phân tử

“Alkenyl” đề cập đến nhóm alkyl chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon và có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon (tức là, C₂₋₂₀ alkenyl), 2 đến 8 nguyên tử cacbon (tức là, C₂₋₈ alkenyl), 2 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là, C₂₋₆ alkenyl) hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon (tức là, C₂₋₄ alkenyl). Các ví dụ về các nhóm alkenyl bao gồm etenyl, propenyl, butadienyl (bao gồm 1,2-butadienyl và 1,3-butadienyl).

“Alkynyl” đề cập đến nhóm alkyl chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon và có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon (tức là, C₂₋₂₀ alkynyl), 2 đến 8 nguyên tử cacbon (tức là, C₂₋₈ alkynyl), 2 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là, C₂₋₆ alkynyl) hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon (tức là, C₂₋₄ alkynyl). Thuật ngữ “alkynyl” cũng bao gồm các nhóm mà có một liên kết ba và một liên kết đôi.

“Alkoxy” đề cập đến nhóm “alkyl-O-”. Các ví dụ về các nhóm alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, tert-butoxy, sec-butoxy, n-pentoxy, n-hexoxy và 1,2-dimetylbutoxy.

“Alkoxyalkyl” đề cập đến nhóm “alkyl-O-alkyl”.

“Alkylthio” đề cập đến nhóm “alkyl-S-”.

“Alkylsulfinyl” đề cập đến nhóm “alkyl-S(O)-”.

“Alkylsulfonyl” đề cập đến nhóm “alkyl-S(O)₂-”.

“Alkylsulfonylalkyl” đề cập đến -alkyl-S(O)₂-alkyl.

“Axl” đề cập đến nhóm -C(O)R^y, trong đó R^y là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl, hoặc heteroaryl; mỗi nhóm này có thể được thể một cách tùy ý, như được xác định trong bản mô tả này. Các ví dụ về axyl bao gồm formyl, axetyl, xyclohexylcarbonyl, xyclohexylmetyl-carbonyl và benzoyl.

“Amido” đề cập đến cả hai nhóm “C-amido” mà được gọi là nhóm -C(O)NR^yR^z và nhóm “N-amido” mà được gọi là nhóm -NR^yC(O)R^z, trong đó R^y và R^z độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl, hoặc heteroaryl; mỗi nhóm này có thể được thể một cách tùy ý, như được xác định trong bản mô tả này, hoặc R^y và R^z cùng nhau tạo thành xycloalkyl hoặc heteroxyclyl; mỗi nhóm này có thể được thể một cách tùy ý, như được xác định trong bản mô tả này.

“Amidoalkyl” đề cập đến nhóm alkyl được xác định trên đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm amido.

“Amino” đề cập đến nhóm -NR^yR^z trong đó R^y và R^z độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl, hoặc heteroaryl; mỗi nhóm này có thể được thể một cách tùy ý, như được xác định trong bản mô tả này.

“Aminoalkyl” đề cập đến nhóm “-alkyl-NR^yR^z,” trong đó R^y và R^z độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl, hoặc heteroaryl; mỗi nhóm này có thể được thể một cách tùy ý, như được xác định trong bản mô tả này.

“Amidino” đề cập đến -C(NR^y)(NR^z)₂, trong đó R^y và R^z độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl, hoặc heteroaryl; mỗi nhóm này có thể được thể một cách tùy ý, như được xác định trong bản mô tả này.

“Aryl” đề cập đến nhóm vòng cacbon thơm có vòng đơn (ví dụ một vòng) hoặc đa vòng (ví dụ hai vòng hoặc ba vòng) bao gồm các hệ ngưng tụ. Như được sử dụng trong bản mô tả này, aryl có 6 đến 20 nguyên tử cacbon trên vòng (tức là, C₆₋₂₀ aryl), 6 đến 12 nguyên tử

cacbon trên vòng (tức là, C₆₋₁₂ aryl), hoặc 6 đến 10 nguyên tử cacbon trên vòng (tức là, C₆₋₁₀ aryl). Các ví dụ về các nhóm aryl bao gồm phenyl, naphthyl, fluorenyl và anthryl. Aryl, tuy nhiên, không bao gồm hoặc chồng lấn theo bất kỳ cách nào với heteroaryl được xác định dưới đây. Nếu một hoặc nhiều nhóm aryl được ngưng tụ với heteroaryl, hệ vòng tạo thành là heteroaryl. Nếu một hoặc nhiều nhóm aryl được ngưng tụ với heteroxyclyl, hệ vòng thu được là heteroxyclyl.

“Arylalkyl” hoặc “Aralkyl” đề cập đến nhóm “aryl-alkyl-”.

“Carbamoyl” đề cập đến cả hai nhóm “O-carbamoyl” mà gọi là nhóm -O-C(O)NR^yR^z và nhóm “N-carbamoyl” mà gọi là nhóm -NR^yC(O)OR^z, trong đó R^y và R^z độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl, hoặc heteroaryl; mỗi nhóm này có thể được thế một cách tùy ý, như được xác định trong bản mô tả này.

“Carboxyl este” hoặc “este” đề cập đến cả hai -OC(O)R^x và -C(O)OR^x, trong đó R^x là alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl, hoặc heteroaryl; mỗi nhóm này có thể được thế một cách tùy ý, như được xác định trong bản mô tả này.

“Xyanoalkyl” đề cập đến nhóm alkyl được xác định trên đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm xyano.

“Xycloalkyl” đề cập đến nhóm alkyl vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần có vòng đơn hoặc đa vòng bao gồm các hệ vòng ngưng tụ, có liên kết cầu nối và vòng xoắn. Thuật ngữ “xycloalkyl” bao gồm các nhóm xycloalkenyl (tức là nhóm vòng có ít nhất một liên kết đôi) và các hệ nhân ngưng tụ vòng cacbon có ít nhất một nguyên tử cacbon sp³ (tức là, ít nhất một vòng không thơm). Như được sử dụng trong bản mô tả này, xycloalkyl có từ 3 đến 20 nguyên tử cacbon trên vòng (tức là, C₃₋₂₀ xycloalkyl), 3 đến 12 nguyên tử cacbon trên vòng (tức là, C₃₋₁₂ xycloalkyl), 3 đến 10 nguyên tử cacbon trên vòng (tức là, C₃₋₁₀ xycloalkyl), 3 đến 8 nguyên tử cacbon trên vòng (tức là, C₃₋₈ xycloalkyl), hoặc 3 đến 6 nguyên tử cacbon trên vòng (tức là, C₃₋₆ xycloalkyl). Các nhóm một vòng bao gồm, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl. Các nhóm nhiều vòng bao gồm, ví dụ, bixyclo[2.2.1]heptanyl, bixyclo[2.2.2]octanyl, adamantyl, norbornyl, decaliny, 7,7-dimetyl-bixyclo[2.2.1]heptanyl và các nhóm tương tự. Ngoài ra, thuật ngữ xycloalkyl được dự định bao gồm bất kỳ vòng không thơm nào mà có thể được ngưng tụ với vòng aryl, bất kể có gắn vào phần còn lại của phân tử hay không. Hơn nữa,

xycloalkyl cũng bao gồm “spiroxycloalkyl” khi có hai vị trí thế trên cùng một nguyên tử cacbon,, ví dụ spiro[2.5]octanyl, spiro[4.5]decanyl, hoặc spiro[5.5]undecanyl.

“Xycloalkoxy” đề cập đến “-O-xycloalkyl.”

“Xycloalkylalkyl” đề cập đến nhóm “xycloalkyl-alkyl-.”

“Xycloalkylalkoxy” đề cập đến “-O-alkyl-xycloalkyl.”

“Guanidino” đề cập đến $\text{-NR}^y\text{C(=NR}^z\text{)(NR}^y\text{R}^z\text{)}$, trong đó mỗi R^y và R^z độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl, hoặc heteroaryl; mỗi nhóm này có thể được thế một cách tùy ý, như được xác định trong bản mô tả này.

“Hydrazino” đề cập đến -NHNH_2 .

“Imino” đề cập đến nhóm $\text{-C(NR}^y\text{)R}^z$, trong đó R^y và R^z mỗi nhóm độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl, hoặc heteroaryl; mỗi nhóm này có thể được thế một cách tùy ý, như được xác định trong bản mô tả này.

“Imido” đề cập đến nhóm $\text{-C(O)NR}^y\text{C(O)R}^z$, trong đó R^y và R^z mỗi nhóm độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl, hoặc heteroaryl; mỗi nhóm này có thể được thế một cách tùy ý, như được xác định trong bản mô tả này.

“Halogen” hoặc “halo” đề cập đến các nguyên tử của nhóm **VIIA** trong bảng tuần hoàn các nguyên tố hoá học, như flo, clo, brom, hoặc iốt.

“Haloalkyl” đề cập đến nhóm alkyl phân nhánh hoặc không phân nhánh được xác định trên đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen. Ví dụ, trong đó gốc được thế bằng nhiều hơn một halogen, nó có thể được đề cập đến bằng cách sử dụng một tiền tố tương ứng với số lượng các gốc halogen gắn vào. Dihaloalkyl và trihaloalkyl đề cập đến alkyl được thế bằng hai (“di”) hoặc ba (“tri”) nhóm halo, mà có thể là, nhưng không nhất thiết là, cùng một halogen. Các ví dụ về haloalkyl bao gồm triflometyl, diflometyl, flometyl, triclometyl, 2,2,2-trifloetyl, 1,2-difloetyl, 3-brom-2-flopropyl, 1,2-dibrometyl và các nhóm tương tự.

“Haloalkoxy” đề cập đến nhóm alkoxy được xác định trên đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen.

“Hydroxyalkyl” đề cập đến nhóm alkyl được xác định trên đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxy.

“Heteroalkyl” đề cập đến nhóm alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon (và nguyên tử hydro liên quan bất kỳ) mỗi nhóm độc lập được thay thế bằng nhóm nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau, với điều kiện là điểm gắn với phần còn lại của phân tử là

qua nguyên tử cacbon. Thuật ngữ “heteroalkyl” bao gồm mạch bão hòa phân nhánh hoặc không phân nhánh có cacbon và nguyên tử khác loại. Ví dụ, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử cacbon có thể độc lập được thay thế bằng nhóm nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau. Nhóm nguyên tử khác loại bao gồm, nhưng không giới hạn ở, $-NR^y$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-S(O)$ -, $-S(O)_2$ -, và các nhóm tương tự, trong đó R^y là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl, hoặc heteroaryl; mỗi nhóm này có thể được thế một cách tùy ý, như được xác định trong bản mô tả này. Các ví dụ về các nhóm heteroalkyl bao gồm các ete (ví dụ, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, v.v.), các thioete (ví dụ, $-CH_2SCH_3$, $-CH(CH_3)SCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_2CH_2SCH_3$, v.v.), các sulfon (ví dụ, $-CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2OCH_3$, v.v.), và các amin (ví dụ, $-CH_2NR^yCH_3$, $-CH(CH_3)NR^yCH_3$, $-CH_2CH_2NR^yCH_3$, $-CH_2CH_2NR^yCH_2CH_2NR^yCH_3$, v.v., trong đó R^y là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl, hoặc heteroaryl; mỗi nhóm này có thể được thế một cách tùy ý, như được xác định trong bản mô tả này). Như được sử dụng trong bản mô tả này, heteroalkyl bao gồm 1 đến 10 nguyên tử cacbon, 1 đến 8 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon; và 1 đến 3 nguyên tử khác loại, 1 đến 2 nguyên tử khác loại, hoặc 1 nguyên tử khác loại.

“Heteroaryl” đề cập đến nhóm thơm có vòng đơn, đa vòng hoặc nhiều vòng ngưng tụ, với một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trên vòng độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Như được sử dụng trong bản mô tả này, heteroaryl bao gồm 1 đến 20 nguyên tử cacbon trên vòng (tức là, C_{1-20} heteroaryl), 3 đến 12 nguyên tử cacbon trên vòng (tức là, C_{3-12} heteroaryl), hoặc 3 đến 8 nguyên tử cacbon trên vòng (tức là, C_{3-8} heteroaryl); và 1 đến 5 nguyên tử khác loại trên vòng, 1 đến 4 nguyên tử khác loại trên vòng, 1 đến 3 nguyên tử khác loại trên vòng, 1 đến 2 nguyên tử khác loại trên vòng, hoặc 1 nguyên tử khác loại trên vòng độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Trong các trường hợp nhất định, heteroaryl bao gồm các hệ vòng có 5-10 cạnh, các hệ vòng có 5-7 cạnh, hoặc các hệ vòng có 5-6 cạnh, mỗi trong số chúng độc lập có 1 đến 4 nguyên tử khác loại trên vòng, 1 đến 3 nguyên tử khác loại trên vòng, 1 đến 2 nguyên tử khác loại trên vòng, hoặc 1 nguyên tử khác loại trên vòng độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các ví dụ về các nhóm heteroaryl bao gồm acridinyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzindolyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzonaphtofuranyl, benzoxazolyl, benzothienyl

(benzothiophenyl), benzotriazolyl, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]pyridyl, carbazolyl, cinnolinyl, dibenzofuranyl, dibenzothiophenyl, furanyl, isothiazolyl, imidazolyl, indazolyl, indolyl, indazolyl, isoindolyl, isoquinolyl, isoxazolyl, naphthyridinyl, oxadiazolyl, oxazolyl, 1-oxidopyridinyl, 1-oxidopyrimidinyl, 1-oxidopyrazinyl, 1-oxidopyridazinyl, phenazinyl, phtalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyrolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, quinolinyl, quinuclidinyl, isoquinolinyl, thiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, và triazinyl. Các ví dụ về các vòng heteroaryl ngưng tụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, benzo[d]thiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzo[b]thiophenyl, indazolyl, benzo[d]imidazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl và imidazo[1,5-a]pyridinyl, trong đó heteroaryl có thể được liên kết thông qua một trong các vòng thuộc hệ ngưng tụ này. Vòng thơm bất kỳ, có vòng đơn hoặc hoặc nhiều vòng ngưng tụ, chứa ít nhất một nguyên tử khác loại, được coi là heteroaryl bất kể có việc gắn vào phần còn lại của phân tử hay không (tức là, thông qua một vòng bất kỳ trong số các vòng ngưng tụ). Heteroaryl không bao gồm hoặc chồng lấn với aryl được xác định trên đây.

“Heteroarylalkyl” đề cập đến nhóm “heteroaryl-alkyl-.”

“Heteroxyclyl” đề cập đến nhóm alkyl vòng bão hòa hoặc không bão hòa một phần, bằng một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trên vòng độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Thuật ngữ “heteroxyclyl” bao gồm các nhóm heteroxycloalkenyl (tức là nhóm heteroxyclyl có ít nhất một liên kết đôi), các nhóm heteroxyclyl có liên kết cầu nối, các nhóm heteroxyclyl ngưng tụ và các nhóm spiro-heteroxyclyl. Heteroxyclyl có thể là vòng đơn hoặc đa vòng trong đó đa vòng có thể được ngưng tụ, có liên kết cầu nối hoặc xoắn, và có thể bao gồm một hoặc nhiều gốc oxo (=O) hoặc N-oxit (-O⁻). Nhân không thơm bất kỳ chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được coi là heteroxyclyl, bất kể có việc gắn hay không (tức là, có thể được liên kết thông qua nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại). Ngoài ra, thuật ngữ heteroxyclyl được dự định bao gồm vòng không thơm bất kỳ chứa ít nhất một nguyên tử khác loại, vòng này có thể được ngưng tụ với aryl hoặc vòng heteroaryl, bất kể có việc gắn hay không vào phần còn lại của phân tử. Như được sử dụng trong bản mô tả này, heteroxyclyl có 2 đến 20 nguyên tử cacbon trên vòng (tức là, C₂₋₂₀ heteroxyclyl), 2 đến 12 nguyên tử cacbon trên vòng (tức là, C₂₋₁₂ heteroxyclyl), 2 đến 10 nguyên tử cacbon trên vòng (tức là, C₂₋₁₀ heteroxyclyl), 2 đến 8 nguyên tử cacbon trên vòng (tức là, C₂₋₈ heteroxyclyl), 3 đến 12 nguyên tử cacbon trên vòng (tức là, C₃₋₁₂ heteroxyclyl), 3 đến 8

nguyên tử cacbon trên vòng (tức là, C₃₋₈ heteroxyclyl), hoặc 3 đến 6 nguyên tử cacbon trên vòng (tức là, C₃₋₆ heteroxyclyl); có 1 đến 5 nguyên tử khác loại trên vòng, 1 đến 4 nguyên tử khác loại trên vòng, 1 đến 3 nguyên tử khác loại trên vòng, 1 đến 2 nguyên tử khác loại trên vòng, hoặc 1 nguyên tử khác loại trên vòng độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh hoặc oxy. Các ví dụ về các nhóm heteroxyclyl bao gồm azetidiny, azepiny, benzodioxoly, benzo[b][1,4]dioxepiny, 1,4-benzodioxany, benzopyrany, benzodioxiny, benzopyranony, benzofuranony, dioxolany, dihydropyrany, hydropyrany, thienyl[1,3]dithianyl, decahydroisoquinolyl, furanony, imidazoliny, imidazolidiny, indoliny, indoliziny, isoindoliny, isothiazolidiny, isoxazolidiny, morpholiny, octahydroindolyl, octahydroisoindolyl, 2-oxopiperaziny, 2-oxopiperidiny, 2-oxopyrolidiny, oxazolidiny, oxirany, oxetany, phenothiaziny, phenoxaziny, piperidiny, piperaziny, 4-piperidony, pyrrolidiny, pyrazolidiny, quinuclidiny, thiazolidiny, tetrahydrofuryl, tetrahydropyrany, trithianyl, tetrahydroquinoliny, thiophenyl (tức là thienyl), tetrahydropyrany, thiomorpholiny, thiamorpholiny, 1-oxo-thiomorpholiny và 1,1-dioxo-thiomorpholiny. Thuật ngữ “heteroxyclyl” cũng bao gồm “spiroheteroxyclyl” khi có hai vị trí để thế trên cùng một nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các vòng spiro-heteroxyclyl bao gồm các hệ nhân hai vòng và ba vòng, như 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octanyl và 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptanyl. Các ví dụ về các vòng heteroxyclyl ngưng tụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoliny, 4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridiny, indoliny và isoindoliny, trong đó heteroxyclyl có thể được liên kết thông qua một vòng của hệ ngưng tụ.

“Heteroxyclylalkyl” đề cập đến nhóm “heteroxyclyl-alkyl”.

Thuật ngữ “nhóm dời chuyển” đề cập đến nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử mà bị thay thế trong phản ứng hóa học ở dạng các nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử ổn định mang các electron liên kết. Các ví dụ không giới hạn sáng chế về nhóm dời chuyển bao gồm, halo, metansulfonyloxy, p-toluensulfonyloxy, triflometansulfonyloxy, nonaflobutansulfonyloxy, (4-brom-benzen)sulfonyloxy, (4-nitro-benzen)sulfonyloxy, (2-nitro-benzen)-sulfonyloxy, (4-isopropyl-benzen)sulfonyloxy, (2,4,6-tri-isopropyl-benzen)-sulfonyloxy, (2,4,6-trimetyl-benzen)sulfonyloxy, (4-tert-butyl-benzen)sulfonyloxy, benzensulfonyloxy, (4-metoxi-benzen)sulfonyloxy, và các nhóm tương tự.

“Oxim” đề cập đến nhóm $-CR^y(=NOH)$ trong đó R^y là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl, hoặc heteroaryl; mỗi nhóm này có thể được thế một cách tùy ý, như được xác định trong bản mô tả này.

“Sulfonyl” đề cập đến nhóm $-S(O)_2R^y$, trong đó R^y là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl, hoặc heteroaryl; mỗi nhóm này có thể được thế một cách tùy ý, như được xác định trong bản mô tả này. Các ví dụ về sulfonyl là metylsulfonyl, etylsulfonyl, phenylsulfonyl và toluensulfonyl.

“Sulfinyl” đề cập đến nhóm $-S(O)R^y$, trong đó R^y là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl, hoặc heteroaryl; mỗi nhóm này có thể được thế một cách tùy ý, như được xác định trong bản mô tả này. Các ví dụ về sulfinyl là metylsulfinyl, etylsulfinyl, phenylsulfinyl và toluensulfinyl.

“Sulfonamido” đề cập đến các nhóm $-SO_2NR^yR^z$ và $-NR^ySO_2R^z$, trong đó R^y và R^z mỗi nhóm độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroalkyl, hoặc heteroaryl; mỗi nhóm này có thể được thế một cách tùy ý, như được xác định trong bản mô tả này.

Các thuật ngữ “tùy ý” hoặc “một cách tùy ý” có nghĩa là sự kiện hoặc tình huống được mô tả sau đó có thể xảy ra hoặc không và việc mô tả bao gồm các trường hợp xảy ra sự kiện hoặc tình huống nói trên xảy ra và các trường hợp không xảy ra. Ngoài ra, thuật ngữ. “được thế một cách tùy ý” đề cập đến một hoặc nhiều nguyên tử hydro bất kỳ trên nguyên tử hoặc nhóm được chỉ định có thể hoặc không thể được thay thế bằng gốc khác với hydro.

Thuật ngữ “được thế” được sử dụng ở đây có nghĩa là nhóm bất kỳ trong số các nhóm trên đây (ví dụ, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, và/hoặc heteroalkyl) trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bởi liên kết với nguyên tử không phải hydro như, nhưng không bị giới hạn ở alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylthio, axyl, amido, amino, amidino, aryl, aralkyl, azido, carbamoyl, carboxyl, carboxyl este, xyano, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, guanadino, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, hydrazin, hydrazon, imino, imido, hydroxy, oxo, oxim, nitro, sulfonyl, sulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, thioxyanat, axit sulfinic, axit sulfonic, sulfonamido, thiol, thioxo, N-oxit, hoặc $-Si(R^y)_3$ trong đó mỗi R^y độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl.

Theo một phương án, “được thế” bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm trên đây (ví dụ, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, và/hoặc heteroalkyl) trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng $-NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)R^h$, $-NR^gC(=O)NR^gR^h$, $-NR^gC(=O)OR^h$, $-NR^gSO_2R^h$, $-OC(=O)NR^gR^h$, $-OR^g$, $-SR^g$, $-SOR^g$, $-SO_2R^g$, $-OSO_2R^g$, $-SO_2OR^g$, $=NSO_2R^g$, và $-SO_2NR^gR^h$. “Được thế” cũng có nghĩa là nhóm bất kỳ trong số các nhóm trên đây trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng $-C(=O)R^g$, $-C(=O)OR^g$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-CH_2SO_2R^g$, $-CH_2SO_2NR^gR^h$. Trên đây, R^g và R^h là giống hoặc khác nhau và độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, thioalkyl, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl, và/hoặc heteroarylalkyl. “Được thế” còn có nghĩa là nhóm bất kỳ trong số các nhóm trên đây trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng liên kết với nhóm amino, xyano, hydroxyl, imino, nitro, oxo, thioxo, halo, alkyl, alkoxy, alkylamino, thioalkyl, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, haloalkyl, heteroxyclyl, N-heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl, và/hoặc heteroarylalkyl. Ngoài ra, mỗi nhóm trong số các nhóm thế trên đây cũng có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm trong số các nhóm thế trên đây.

Các polyme hoặc các cấu trúc không xác định tương tự được xác định bằng cách xác định các nhóm thế với các nhóm thế khác được gắn tiếp vào không giới hạn (ví dụ, aryl được thế có alkyl được thế mà bản thân nhóm này được thế bằng nhóm aryl được thế, mà được thế tiếp bằng nhóm heteroalkyl được thế, v.v.) không được dự định để bao gồm trong bản mô tả này. Trừ khi có ghi chú khác, số lượng phép thế nối tiếp tối đa trong các hợp chất được mô tả ở đây là ba. Ví dụ, phép thế nối tiếp của các nhóm aryl được thế bằng hai nhóm aryl được thế khác được giới hạn ở ((aryl được thế) aryl được thế) aryl được thế. Tương tự, các định nghĩa trên đây không được dự định bao gồm các mẫu thế không khả thi (ví dụ, methyl được thế bằng 5 flo hoặc các nhóm heteroaryl có hai nguyên tử oxy liền kề trên vòng). Các kiểu thế không khả thi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Khi được sử dụng để biến đổi một nhóm hóa học, thuật ngữ “được thế” có thể mô tả các nhóm hóa học khác được xác định trong bản mô tả này. Trừ khi có quy định khác, trong đó nhóm được mô tả là được thế một cách tùy ý, thì nhóm thế bất kỳ trong số các nhóm này bản thân chúng không được thế. Ví dụ, theo một số phương án, thuật ngữ “alkyl được thế” đề cập đến nhóm alkyl có một hoặc nhiều nhóm thế bao gồm hydroxy, halo,

alkoxy, axyl, oxo, amino, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl. Theo các phương án khác, một hoặc nhiều nhóm thế có thể còn được thế bằng halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, mỗi nhóm trong số các nhóm này là được thế. Theo các phương án khác, các nhóm thế có thể còn được thế bằng halo, alkyl, haloalkyl, alkoxy, hydroxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, mỗi nhóm trong số các nhóm này là không được thế.

Hợp chất hoặc cấu trúc bất kỳ được đưa ra trong bản mô tả này, cũng được dự định là đại diện cho các dạng không được đánh dấu cũng như các dạng được đánh dấu bằng chất đồng vị của các hợp chất này. Các hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị có cấu trúc được mô tả trong bản mô tả này, ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bởi nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối được chọn. Các ví dụ về các chất đồng vị có thể được kết hợp vào các hợp chất được bộc lộ này bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, clo và iốt, chẳng hạn như ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I và ^{125}I , tương ứng. Các hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị khác nhau của sáng chế, ví dụ như các hợp chất mà đồng vị phóng xạ như ^3H , ^{13}C và ^{14}C được kết hợp vào. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị phóng xạ này có thể hữu ích trong các nghiên cứu về trao đổi chất, nghiên cứu động học phản ứng, kỹ thuật phát hiện hoặc chụp ảnh, như chụp cắt lớp bằng bức xạ positron (PET) hoặc chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon (SPECT) bao gồm thử nghiệm phân phối thuốc hoặc cơ chất trong mô trong điều trị phóng xạ bệnh nhân.

Sáng chế cũng bao gồm "các chất tương tự được đơteri hóa" của các hợp chất được mô tả ở đây trong đó từ 1 đến n nguyên tử hydro gắn với nguyên tử cacbon là được thay thế bằng đơteri, trong đó n là số lượng hydro trong phân tử. Các hợp chất này thể hiện khả năng chống lại sự trao đổi chất tăng cường và do đó hữu ích làm tăng thời gian bán thải của hợp chất bất kỳ khi được sử dụng cho động vật có vú, đặc biệt là con người. Xem, ví dụ, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," *Trends Pharmacol. Sci.* 5(12):524-527 (1984). Các hợp chất này được tổng hợp bằng các phương tiện được biết rõ trong lĩnh vực này, ví dụ bằng cách sử dụng các vật liệu ban đầu trong đó một hoặc nhiều hydro được thay thế bằng đơteri.

Các hợp chất trị liệu được đánh dấu hoặc được thế bằng đơteri theo sáng chế có thể đã cải thiện các tính chất DMPK (cơ chế chuyển hóa thuốc và dược động học), liên quan đến phân phối, chuyển hóa và bài tiết (ADME). Việc thế bằng các đồng vị nặng hơn như đơteri

có thể mang lại các lợi ích điều trị nhất định do ổn định trao đổi chất lớn hơn, ví dụ tăng thời gian bán thải *in vivo*, các yêu cầu về liều lượng giảm và/hoặc cải thiện chỉ số điều trị. Hợp chất được đánh dấu ^{18}F , ^3H , ^{11}C có thể hữu ích cho PET hoặc SPECT hoặc các nghiên cứu hình ảnh khác. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị phóng xạ theo sáng chế và các tiền dược chất của chúng thường có thể được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình được bộc lộ trong các sơ đồ hoặc trong các ví dụ và các quy trình điều chế được mô tả dưới đây bằng cách thay thế chất phản ứng được đánh dấu đồng vị sẵn có bằng chất phản ứng không được đánh dấu bằng đồng vị. Cần phải hiểu rằng đơteri trong ngữ cảnh này được coi là một nhóm thế trong hợp chất được mô tả trong bản mô tả này.

Nồng độ của chất đồng vị nặng hơn, đặc biệt là đơteri, có thể được xác định bởi yếu tố làm giàu đồng vị. Trong các hợp chất theo sáng chế, nguyên tử bất kỳ không được chỉ định một cách cụ thể là đồng vị cụ thể có nghĩa là đại diện cho đồng vị bền bất kỳ của nguyên tử đó. Trừ khi có quy định khác, khi vị trí được chỉ định cụ thể là “H” hoặc “hydro”, vị trí này được hiểu là có hydro ở chế phẩm đồng vị tự nhiên phong phú của nó. Theo đó, trong các chất hợp chất theo sáng chế, nguyên tử bất kỳ được chỉ định cụ thể là đơteri (D) có nghĩa là đại diện cho đơteri.

Trong nhiều trường hợp, các chất hợp theo sáng chế này có khả năng tạo ra các muối axit và/hoặc bazơ với sự có mặt của nhóm amino và/hoặc cacboxyl hoặc các nhóm tương tự. Sáng chế cũng đề cập đến các muối được dụng, hydrat, solvat, các dạng chất hỗ biến, các chất đồng phân lập thể và các tiền dược chất của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. “Dược dụng” hoặc “có thể chấp nhận về mặt sinh lý” là các hợp chất, các muối, các chế phẩm, dạng liều và các vật liệu khác mà hữu dụng trong việc điều chế chế phẩm được thích hợp cho mục đích sử dụng làm dược phẩm của động vật và con người.

Thuật ngữ “muối được dụng” của hợp chất nhất định đề cập đến các muối vẫn giữ được tính hiệu quả và các tính chất sinh học của hợp chất đã cho và không sinh học hoặc không mong muốn. “Các muối được dụng” hoặc “các muối sinh dụng” bao gồm, ví dụ, các muối của các axit vô cơ và các muối của axit hữu cơ. Ngoài ra, nếu các hợp chất được mô tả ở đây thu được dưới dạng muối cộng axit, thì bazơ tự do có thể thu được bằng cách bazơ hóa dung dịch muối axit. Ngược lại, nếu sản phẩm là bazơ tự do, muối cộng, đặc biệt là muối cộng được dụng, có thể được tạo ra bằng cách hòa tan bazơ tự do trong dung môi hữu cơ thích hợp và xử lý dung dịch này với axit theo các quy trình thông thường để điều chế các muối cộng axit từ các hợp chất bazơ. Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực

này sẽ nhận ra nhiều phương pháp tổng hợp khác nhau có thể được sử dụng để điều chế các muối cộng được dụng không độc. Các muối cộng axit được dụng có thể được điều chế từ các axit vô cơ và hữu cơ. Các muối được dẫn xuất từ các axit vô cơ bao gồm axit hydrochloric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và các axit tương tự. Các muối được dẫn xuất từ axit hữu cơ bao gồm axit axetic, axit propionic, axit gluconic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit malic, axit malonic, axit succinic, axit maleic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit cinnamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluen-sulfonic, axit salicylic và các axit tương tự. Tương tự, các muối cộng bazơ được dụng có thể được điều chế từ các bazơ vô cơ và hữu cơ. Các muối được dẫn xuất từ các bazơ vô cơ bao gồm, ví dụ, các muối natri, kali, lithi, nhôm, amoni, canxi và magie. Các muối được dẫn xuất từ các bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối của amin bậc một, bậc hai và bậc ba, như các alkyl amin (tức là, $\text{NH}_2(\text{alkyl})$), các dialkyl amin (tức là, $\text{HN}(\text{alkyl})_2$), các trialkyl amin (tức là, $\text{N}(\text{alkyl})_3$), các alkyl amin được thế (tức là, $\text{NH}_2(\text{alkyl được thế})$), các di(alkyl được thế) amin (tức là, $\text{HN}(\text{alkyl được thế})_2$), các tri(alkyl được thế) amin (tức là, $\text{N}(\text{alkyl được thế})_3$), các alkenyl amin (tức là, $\text{NH}_2(\text{alkenyl})$), các dialkenyl amin (tức là, $\text{HN}(\text{alkenyl})_2$), các trialkenyl amin (tức là, $\text{N}(\text{alkenyl})_3$), các alkenyl amin được thế (tức là, $\text{NH}_2(\text{alkenyl được thế})$), các di(alkenyl được thế) amin (tức là, $\text{HN}(\text{alkenyl được thế})_2$), các tri(alkenyl được thế) amin (tức là, $\text{N}(\text{alkenyl được thế})_3$), các mono-, di- hoặc tri- xycloalkyl amin (tức là, $\text{NH}_2(\text{xycloalkyl})$, $\text{HN}(\text{xycloalkyl})_2$, $\text{N}(\text{xycloalkyl})_3$), các mono-, di- hoặc tri- arylamin (tức là, $\text{NH}_2(\text{aryl})$, $\text{HN}(\text{aryl})_2$, $\text{N}(\text{aryl})_3$) hoặc các amin hỗn hợp, v.v. Các ví dụ cụ thể về các amin thích hợp bao gồm, ví dụ, isopropylamin, trimetyl amin, dietyl amin, tri(iso-propyl) amin, tri(n-propyl) amin, etanolamin, 2-dimetylaminooetanol, piperazin, piperidin, morpholin, N-ethylpiperidin và các amin tương tự.

Thuật ngữ “hydrat” đề cập đến phức được tạo thành bằng cách kết hợp hợp chất được mô tả trong bản mô tả này và nước.

“Solvat” đề cập đến dạng kết hợp hoặc phức hợp của một hoặc nhiều phân tử dung môi và hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ về dung môi mà tạo ra các solvat bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nước, isopropanol, etanol, metanol, dimetylsulfoxit, etylaxetat, axit axetic và etanolamin.

Một số các hợp chất tồn tại dưới dạng các chất hỗn biến. Các chất hỗn biến với lượng cân bằng với chất còn lại. Ví dụ, amit chứa các hợp chất có thể tồn tại với lượng cân bằng với

các chất hồ biến axit imidic. Bất kể việc chất hồ biến được thể hiện và bất kể bản chất sự cân bằng giữa các chất hồ biến, các hợp chất được một trong số những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu là bao gồm cả các chất hồ biến amit và axit imidic. Như vậy, các hợp chất chứa amit được hiểu là bao gồm các chất hồ biến axit imidic của chúng. Tương tự, các hợp chất chứa axit imidic được hiểu là bao gồm các chất hồ biến amit của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế, hoặc các muối được dụng của chúng bao gồm tâm bất đối xứng và do đó có thể làm phát sinh các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, và các dạng chất đồng phân lập thể khác mà có thể được xác định, về mặt lập thể tuyệt đối, là (*R*)- hoặc (*S*)- hoặc, là (*D*)- hoặc (*L*)- cho các axit amin. Sáng chế có nghĩa là bao gồm tất cả các đồng phân có thể có này, cũng như các dạng racemic và các dạng tinh khiết quang của chúng. Các đồng phân quang hoạt (+) và (-), (*R*) và (*S*), hoặc (*D*) và (*L*) có thể được điều chế bằng cách sử dụng các synthon không đối xứng hoặc các chất phản ứng không đối xứng, hoặc được phân giải bằng các kỹ thuật thông thường, ví dụ, sắc ký và kết tinh phân đoạn. Các kỹ thuật thông thường để điều chế/tách các chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ bao gồm tổng hợp bất đối xứng từ tiền chất tinh khiết quang thích hợp hoặc phân giải racemat (hoặc racemat của muối hoặc dẫn xuất) bằng cách sử dụng, ví dụ, sắc ký lỏng cao áp tách đồng phân quang học (HPLC). Khi các hợp chất được mô tả ở đây có chứa các liên kết đôi olefin hoặc các tâm không đối xứng hình học khác, và trừ khi có quy định khác, dự liệu các hợp chất bao gồm cả đồng phân hình học E và Z

“Chất đồng phân lập thể” đề cập đến hợp chất được tạo thành từ các nguyên tử giống nhau được liên kết bởi cùng các liên kết nhưng có cấu trúc ba chiều khác nhau, không thể hoán đổi cho nhau. Sáng chế bao gồm các chất đồng phân lập thể khác nhau và các hỗn hợp của chúng và bao gồm “các chất đồng phân đối ảnh,” mà dùng để chỉ hai chất đồng phân lập thể mà phân tử của chúng là các ảnh qua gương không chồng kít lên nhau được.

“Các chất đồng phân không đối quang” là các chất đồng phân lập thể có ít nhất hai nguyên tử bất đối xứng, nhưng chúng không phải là ảnh qua gương của nhau.

“Các tiền dược chất” nghĩa là hợp chất bất kỳ mà giải phóng thuốc gốc hoạt tính theo cấu trúc được mô tả trong bản mô tả này *in vivo* khi tiền dược chất này được sử dụng cho đối tượng là động vật có vú. Các tiền dược chất của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được điều chế bằng cách biến đổi các nhóm chức có mặt trong hợp chất được mô tả trong bản mô tả này theo cách mà các biến đổi này có thể được tách *in vivo* để giải phóng hợp

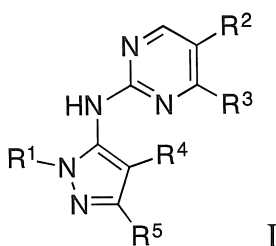
chất gốc. Các tiền dược chất có thể được điều chế bằng cách biến đổi các nhóm chức có mặt trong các hợp chất theo cách mà các thể biến đổi này được tách, hoặc bằng thao tác thông thường hoặc *in vivo*, thành các hợp chất gốc. Các tiền dược chất bao gồm các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này trong đó nhóm hydroxy, amino, carboxyl, hoặc sulfhydryl trong hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được liên kết với nhóm bất kỳ có thể được tách *in vivo* để tạo ra nhóm hydroxyl, amino, hoặc sulfhydryl tự do, tương ứng. Các ví dụ về các tiền dược chất bao gồm, nhưng không giới hạn ở các este (ví dụ, các dẫn xuất axetat, format và benzoat), các amit, các guanidin, các carbamat (ví dụ, N,N-dimethylaminocarbonyl) của các nhóm chức hydroxy trong các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này và các chất tương tự. Quy trình điều chế, lựa chọn và sử dụng các tiền dược chất được thảo luận trong tài liệu: T. Higuchi và V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Tập số 14 của loạt A.C.S. Symposium; "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; và trong tài liệu: Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association và Pergamon Press, 1987, mỗi tài liệu này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "chất mang dược dụng" hoặc "tá dược dược dụng" hoặc "tá dược" bao gồm bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất bao phủ, chất kháng khuẩn và kháng nấm, các chất làm chậm quá trình hấp thụ và các chất đẳng trương và hấp thụ và các chất tương tự. Việc sử dụng các môi trường và chất như vậy cho các chất có hoạt tính được được biết rõ trong lĩnh vực này. Ngoại trừ trong phạm vi mà chất hoặc môi trường thông thường bất kỳ là không tương thích với thành phần hoạt chất, việc sử dụng nó trong các chế phẩm điều trị được dự tính. Các thành phần hoạt tính bổ sung cũng có thể được kết hợp vào các chế phẩm này.

2. Các hợp chất

Sáng chế đề cập đến các hợp chất hữu dụng làm các chất ức chế LRRK2.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I:



hoặc muối dược dụng, chất tương tự được đơteri hóa, tiền dược chất, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R^1 là xycloalkyl được thế một cách tùy ý hoặc, khi R^5 là $-CR^{5a}R^6R^7$ trong đó R^{5a} là triazol-2-yl được thế một cách tùy ý, R^1 là xycloalkyl được thế một cách tùy ý hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng halo;

R^2 là halo, xyano, C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkenyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkynyl được thế một cách tùy ý, xycloalkyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkoxy được thế một cách tùy ý, xycloalkoxy được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylthio được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylsulfonyl được thế một cách tùy ý, $-C(O)R^{10}$, hoặc $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$;

R^3 là C_{1-6} alkoxy được thế một cách tùy ý, xycloalkyl được thế một cách tùy ý, xycloalkoxy được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylthio được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylsulfonyl được thế một cách tùy ý, hoặc $-N(R^{11})(R^{12})$;

R^4 là hydro hoặc halo;

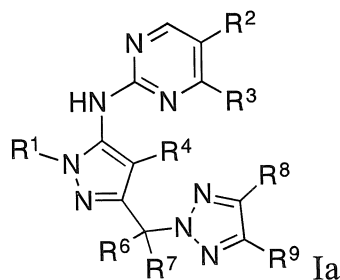
R^5 là hydro, halo, xyano, C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkenyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkynyl được thế một cách tùy ý, xycloalkyl được thế một cách tùy ý, heteroxyclyl được thế một cách tùy ý, heteroaryl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylthio được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylsulfonyl được thế một cách tùy ý, $-C(O)R^{10}$, hoặc $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$;

R^6 và R^7 mỗi nhóm độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý;

mỗi R^{10} độc lập là C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý hoặc C_{1-6} alkoxy được thế một cách tùy ý; và

R^{11} và R^{12} mỗi nhóm độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý, xycloalkyl được thế một cách tùy ý, hoặc R^{11} và R^{12} cùng nhau tạo thành nhóm heteroxyclyl được thế một cách tùy ý.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I được biểu diễn bởi công thức Ia:



hoặc muối được dụng, chất tương tự được đoteri hóa, tiền dược chất, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, trong đó R^2 , R^3 và R^4 là như được xác định trong bản mô tả này, và:

R^1 là xycloalkyl được thế một cách tùy ý hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng halo;
 R^6 và R^7 mỗi nhóm độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng halo; và
 R^8 và R^9 mỗi nhóm độc lập là hydro, xyano, halo, C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkoxy được thế một cách tùy ý, hoặc heteroaryl được thế một cách tùy ý.

Theo các phương án nhất định, R^6 và R^7 là methyl.

Theo các phương án nhất định, R^8 và R^9 là hydro.

Theo các phương án nhất định, ít nhất một trong các nhóm R^8 và R^9 là hydro.

Theo các phương án nhất định, R^1 là xyclopropyl được thế một cách tùy ý hoặc xyclobutyl được thế một cách tùy ý.

Theo các phương án nhất định, R^1 là xycloalkyl độc lập được thế bằng một hoặc nhiều halo, hydroxy, xyano, hoặc heteroaryl.

Theo các phương án nhất định, R^1 là xyclopropyl, xyclobutyl, hydroxyxylobut-3-yl, xyanoxylobut-3-yl, triazol-2-yl-xyclobut-3-yl, triazol-1-yl-xyclobut-3-yl, hoặc floxyclobut-3-yl.

Theo các phương án nhất định, R^1 là CD_3 , etyl, hoặc prop-2-yl.

Theo các phương án nhất định, R^2 là halo, xyano, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng halo.

Theo các phương án nhất định, R^2 là brom.

Theo các phương án nhất định, R^2 là $-CF_3$.

Theo các phương án nhất định, R^3 là xycloalkyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkoxy được thế một cách tùy ý, hoặc $-N(R^{11})(R^{12})$.

Theo các phương án nhất định, R^3 là xyclopropyl, metoxy, 1,1-difloety-2-ylamino, xyclopropylamino, $-NH(CH_3)$, hoặc $-NH(CH_2CH_3)$.

Theo các phương án nhất định, R^4 là hydro.

Theo các phương án nhất định, R^5 là xyano, C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý, xycloalkyl được thế một cách tùy ý, heteroxyclyl được thế một cách tùy ý, heteroaryl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylsulfonyl được thế một cách tùy ý, $-C(O)R^{10}$, hoặc $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$.

Theo các phương án nhất định, R^5 là xyano, $-C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, C_{1-6} alkylsulfonyl, axyl, heteroaryl tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl, xycloalkyl tùy ý được thế bằng từ một đến ba oxo hoặc C_{1-6} alkyl, heteroxyclyl tùy ý được thế bằng từ một đến ba halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl được thế bằng xyano, hydroxyl, alkylsulfonyl, heteroxyclyl, hydroxy, alkoxy, hoặc heteroaryl, hoặc C_{1-6} xycloalkyl được thế bằng xyano, aminocarbonyl, hoặc alkoxy carbonyl. Theo các phương án nhất định, R^5 là xyano, -

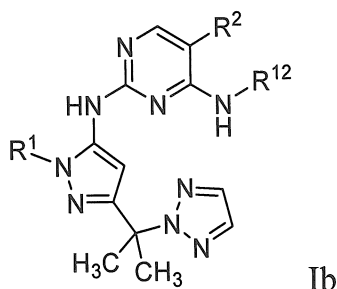
$C(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, C_{1-6} alkylsulfonyl, axyl, heteroaryl tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl, heterocyclyl tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl được thế bằng xyano, hydroxyl, alkylsulfonyl, heterocyclyl, hydroxy, alkoxy, hoặc heteroaryl, hoặc C_{1-6} xycloalkyl được thế bằng xyano, aminocarbonyl, hoặc alkoxy carbonyl.

Theo các phương án nhất định, R^5 là 2-(triazol-2-yl)propan-2-yl, 2-pyrimidin-2-ylpropan-2-yl, N,N-dimethylamido, 2-methylpropan-2-yl, methylsulfonyl, xyano, 2-hydroxypropan-2-yl, methylcarbonyl, 5-methylpyrolidin-2-on-5-yl, 1-(triazol-2-yl)etyl, 2-methylsulfonylpropan-2-yl, 5-methyl-1,3-oxazol-4-yl)pyrazol-3-yl, 3-metyloxetan-3-yl, 1-xyano-xycloprop-2-yl, pyrolidin-2-on-5-yl, 1,1-dioxo-1,2-thiazolidin-2-yl, 7-metyl-5,6-dihydropyrol[1,2-a]imidazol-7-yl, 1-etoxycarbonyl-xycloprop-2-yl, 1-aminocarbonyl-xycloprop-2-yl, 7-metyl-5,6-dihydropyrol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-yl, 2-metoxypopropan-2-yl, 2-xyanopropan-2-yl, 3-metyloxolan-2-on-3-yl, oxabixyclo[3.1.0]hexan-2-on-3-yl, 1-metyl-pyrolidin-2-on-yl, xyclopropyl, 1-etyl-4,4-diflopiperid-3-yl, 4,4-diflopiperid-3-yl, hoặc 2-metyl-1-oxo-xyclopent-2-yl. Theo các phương án nhất định, R^5 là 2-(triazol-2-yl)propan-2-yl, 2-pyrimidin-2-ylpropan-2-yl, N,N-dimethylamido, 2-methylpropan-2-yl, methylsulfonyl, xyano, 2-hydroxypropan-2-yl, methylcarbonyl, 5-methylpyrolidin-2-on-5-yl, 1-(triazol-2-yl)etyl, 2-methylsulfonylpropan-2-yl, 5-methyl-1,3-oxazol-4-yl)pyrazol-3-yl, 3-metyloxetan-3-yl, 1-xyano-xycloprop-2-yl, pyrolidin-2-on-5-yl, 1,1-dioxo-1,2-thiazolidin-2-yl, 7-metyl-5,6-dihydropyrol[1,2-a]imidazol-7-yl, 1-etoxycarbonyl-xycloprop-2-yl, 1-aminocarbonyl-xycloprop-2-yl, 7-metyl-5,6-dihydropyrol[1,2-b][1,2,4]triazol-7-yl, 2-metoxypopropan-2-yl, 2-xyanopropan-2-yl, 3-metyloxolan-2-on-3-yl, oxabixyclo[3.1.0]hexan-2-on-3-yl, hoặc 1-metyl-pyrolidin-2-on-yl.

Theo các phương án nhất định, R^1 là xycloalkyl độc lập được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy, xyano, hoặc heteroaryl; R^2 là halo hoặc C_{1-6} floalkyl; R^3 là $-N(R^{11})(R^{12})$ hoặc C_{1-6} alkoxy; và R^4 là hydro.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất nhất định được đề cập đến trong bản mô tả này thâm nhập vào não ở mức độ đáng ngạc nhiên. Theo các phương án nhất định, các hợp chất còn có tỷ số MDR1-MDCK nhỏ hơn hoặc bằng khoảng năm. Theo các phương án nhất định, các hợp chất này có công thức Ia hoặc Ib.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I được biểu diễn bởi công thức Ib:



hoặc muối được dụng, chất tương tự được đơteri hóa, tiền được chất, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R^1 là xycloalkyl được thế một cách tùy ý hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng halo;

R^2 là halo, xyano, C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkenyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkynyl được thế một cách tùy ý, xycloalkyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkoxy được thế một cách tùy ý, xycloalkoxy được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylthio được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylsulfonyl được thế một cách tùy ý, $-C(O)R^{10}$, hoặc $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$;

R^{10} là C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý hoặc C_{1-6} alkoxy được thế một cách tùy ý;

và

mỗi R^{11} và R^{12} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý, xycloalkyl được thế một cách tùy ý, hoặc R^{11} và R^{12} cùng nhau tạo thành nhóm heterocyclyl được thế một cách tùy ý.

Theo các phương án nhất định, R^1 là xyclopropyl được thế một cách tùy ý.

Theo các phương án nhất định, R^1 là xyclopropyl.

Theo các phương án nhất định, R^1 là metyl tùy ý được thế bằng halo.

Theo các phương án nhất định, R^1 là $-CD_3$.

Theo các phương án nhất định, R^1 là $-CF_3$.

Theo các phương án nhất định, R^2 là halo, xyano, hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng halo.

Theo các phương án nhất định, R^2 là brom.

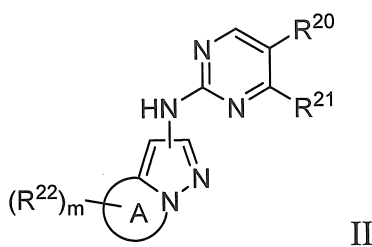
Theo các phương án nhất định, R^2 là $-CF_3$.

Theo các phương án nhất định, R^{12} là C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý.

Theo các phương án nhất định, R^{12} là etyl.

Theo các phương án nhất định, là xyclopropyl được thế một cách tùy ý hoặc metyl tùy ý được thế bằng halo; R^2 là halo, xyano, hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng halo; và R^{12} là C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức II:



hoặc muối được dùng, chất tương tự được đơteri hóa, tiền dược chất, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R^{20} là halo, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, xycloalkyl, xycloalkoxy, xycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, hoặc $-C(O)R^{23}$;

R^{21} là xycloalkyl được thế một cách tùy ý, heteroaryl, C_{1-6} alkoxy, $-S-C_{1-6}$ alkyl, hoặc $-N(R^{24})(R^{25})$;

m bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

mỗi R^{22} độc lập là halo, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxyalkyl, C_{1-6} xyanoalkyl, C_{1-6} aminoalkyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylsulfonylalkyl, xycloalkyl, xyanoxycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkylheteroxycylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkylheteroarylalkyl, heteroarylxcycloalkyl, alkylheteroarylxcycloalkyl, amido, amidoalkyl, hoặc $-C(O)R^{26}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxyalkyl, C_{1-6} xyanoalkyl, C_{1-6} aminoalkyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylsulfonylalkyl, xycloalkyl, xyanoxycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkylheteroxycylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkylheteroarylalkyl, heteroarylxcycloalkyl, và alkylheteroarylxcycloalkyl được thế một cách tùy ý; hoặc

hai R^{22} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl hoặc heteroxycyl, trong đó mỗi nhóm xycloalkyl và heteroxycyl được thế một cách tùy ý;

R^{23} là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, $-N(R^{27})_2$, hoặc heteroxycyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy và heteroxycyl được thế một cách tùy ý;

R^{24} và R^{25} mỗi nhóm độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý; hoặc

R^{24} và R^{25} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycyl được thế một cách tùy ý;

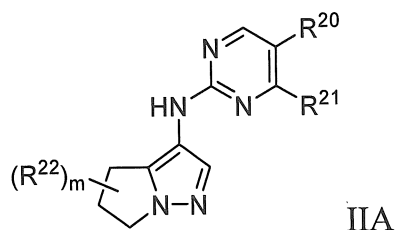
R^{26} là C_{1-6} alkyl hoặc heteroxycyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và heteroxycyl độc lập là tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halo, xyano, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} alkylsulfonyl;

mỗi R^{27} độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý; và

A là a heteroxyclyl hoặc vòng heteroaryl được ngưng tụ với pyrazol.

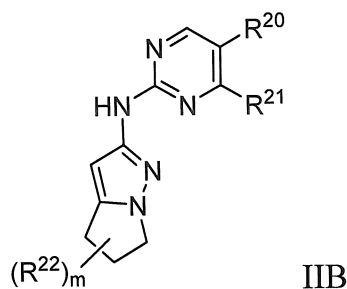
Theo một phương án, vòng A chứa nguyên tử khác loại bổ sung. Theo một phương án, vòng A chỉ chứa nitơ đầu cầu dùng chung với vòng pyrazol.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức IIA:



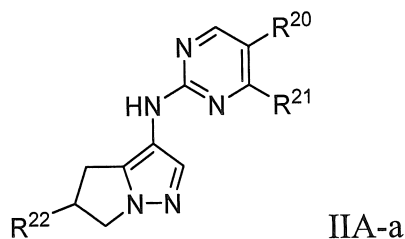
hoặc muối được dụng, chất tương tự được đoteri hóa, tiền dược chất, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, trong đó R^{20} , R^{21} , R^{22} và m là như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức IIB:



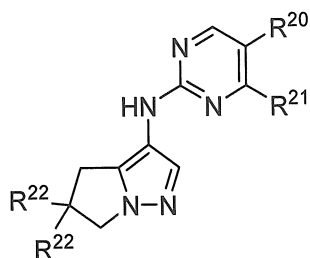
hoặc muối được dụng, chất tương tự được đoteri hóa, tiền dược chất, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, trong đó R^{20} , R^{21} , R^{22} và m là như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức IIA-a:



hoặc muối được dụng, chất tương tự được đoteri hóa, tiền dược chất, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, trong đó R^{20} , R^{21} , R^{22} và m là như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức IIA-b:



IIA-b

hoặc muối được dụng, chất tương tự được đoteri hóa, tiền được chất, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, trong đó R^{20} , R^{21} , R^{22} và m là như được xác định trong bản mô tả này.

Theo các phương án nhất định, R^{20} là halo, xyano, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} haloalkyl. Theo các phương án nhất định, R^{20} là C_{1-6} haloalkyl. Theo các phương án nhất định, R^{20} là C_{1-6} haloalkyl.

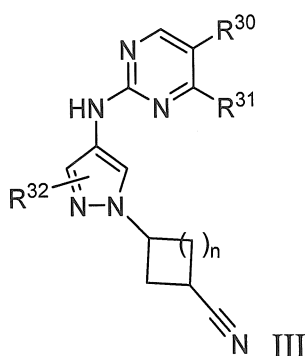
Theo các phương án nhất định, R^{21} là xycloalkyl được thế một cách tùy ý hoặc $-N(R^{24})(R^{25})$. Theo các phương án nhất định, R^{21} là xycloalkyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkoxy hoặc $-N(R^{24})(R^{25})$.

Theo các phương án nhất định, R^{22} độc lập là halo, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxyalkyl, C_{1-6} xyanoalkyl, C_{1-6} aminoalkyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylsulfonylalkyl, xycloalkyl, xyanoxycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, alkylheteroxyclylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkylheteroarylalkyl, heteroarylxcycloalkyl, alkylheteroarylxcycloalkyl, amido, amidoalkyl, hoặc $-C(O)R^{26}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxyalkyl, C_{1-6} xyanoalkyl, C_{1-6} aminoalkyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylsulfonylalkyl, xycloalkyl, xyanoxycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, alkylheteroxyclylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkylheteroarylalkyl, heteroarylxcycloalkyl, và alkylheteroarylxcycloalkyl được thế một cách tùy ý.

Theo các phương án nhất định, R^{22} độc lập là halo, xyano, C_{1-6} alkyl, hoặc heteroaryl.

Theo các phương án nhất định, hai R^{22} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành xycloalkyl hoặc heteroxyclyl, trong đó mỗi nhóm xycloalkyl và heteroxyclyl được thế một cách tùy ý. Theo các phương án nhất định, hai R^{22} cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành heteroxyclyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức III:



hoặc muối được dụng, chất tương tự được đơteri hóa, tiền được chất, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

n bằng 0 hoặc 1;

R^{30} là halo, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, xycloalkyl, xycloalkoxy, xycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, hoặc $-C(O)R^{33}$;

R^{31} là C_{1-6} alkoxy được thế một cách tùy ý, xycloalkyl được thế một cách tùy ý, xycloalkoxy được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylthio được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylsulfonyl được thế một cách tùy ý, hoặc $-N(R^{35})(R^{36})$;

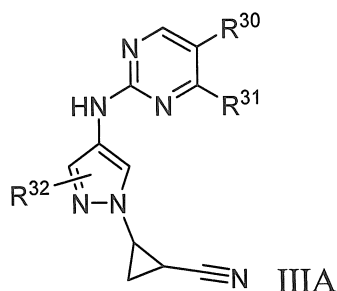
R^{32} là hydro, halo, xyano, C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkenyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkynyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} haloalkyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkoxy được thế một cách tùy ý, C_{1-6} haloalkoxy được thế một cách tùy ý, xycloalkyl được thế một cách tùy ý, heteroxyclyl được thế một cách tùy ý, heteroaryl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylthio được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylsulfonyl được thế một cách tùy ý, $-C(O)R^{34}$, hoặc $-C(O)N(R^{35})(R^{36})$;

R^{33} là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, $-N(R^{35})(R^{36})$, hoặc heteroxyclyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, và heteroxyclyl được thế một cách tùy ý;

R^{34} là C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý hoặc C_{1-6} alkoxy được thế một cách tùy ý; và

R^{35} và R^{36} mỗi nhóm độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý, xycloalkyl được thế một cách tùy ý, hoặc R^{35} và R^{36} cùng nhau tạo thành nhóm heteroxyclyl được thế một cách tùy ý.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức IIIA:



hoặc muối được dụng, chất tương tự được đơteri hóa, tiền được chất, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R^{30} là halo, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, xycloalkyl, xycloalkoxy, xycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, hoặc $-C(O)R^{33}$;

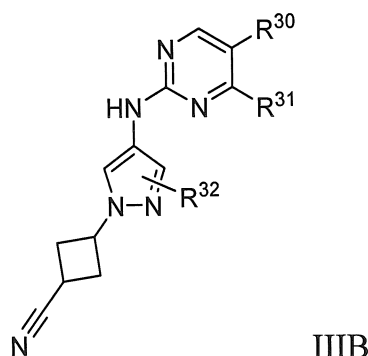
R^{31} là C_{1-6} alkoxy được thể một cách tùy ý, xycloalkyl được thể một cách tùy ý, xycloalkoxy được thể một cách tùy ý, C_{1-6} alkylthio được thể một cách tùy ý, C_{1-6} alkylsulfonyl được thể một cách tùy ý, hoặc $-N(R^{35})(R^{36})$;

R^{32} là hydro, halo, xyano, C_{1-6} alkyl được thể một cách tùy ý, C_{1-6} alkenyl được thể một cách tùy ý, C_{1-6} alkynyl được thể một cách tùy ý, C_{1-6} haloalkyl được thể một cách tùy ý, C_{1-6} alkoxy được thể một cách tùy ý, C_{1-6} haloalkoxy được thể một cách tùy ý, xycloalkyl được thể một cách tùy ý, heteroxyclyl được thể một cách tùy ý, heteroaryl được thể một cách tùy ý, C_{1-6} alkylthio được thể một cách tùy ý, C_{1-6} alkylsulfonyl được thể một cách tùy ý, $-C(O)R^{34}$, hoặc $-C(O)N(R^{35})(R^{36})$;

R^{33} là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, $-N(R^{35})(R^{36})$, hoặc heteroxyclyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, và heteroxyclyl được thể một cách tùy ý;

R^{34} là C_{1-6} alkyl được thể một cách tùy ý hoặc C_{1-6} alkoxy được thể một cách tùy ý; R^{35} và R^{36} mỗi nhóm độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl được thể một cách tùy ý, xycloalkyl được thể một cách tùy ý, hoặc R^{35} và R^{36} cùng nhau tạo thành nhóm heteroxyclyl được thể một cách tùy ý.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức IIIB:



hoặc muối được dùng, chất tương tự được đơteri hóa, tiền được chất, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R^{30} là halo, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, xycloalkyl, xycloalkoxy, xycloalkylalkyl, xycloalkylalkoxy, hoặc $-C(O)R^{33}$;

R^{31} là C_{1-6} alkoxy được thể một cách tùy ý, xycloalkyl được thể một cách tùy ý, xycloalkoxy được thể một cách tùy ý, C_{1-6} alkylthio được thể một cách tùy ý, C_{1-6} alkylsulfonyl được thể một cách tùy ý, hoặc $-N(R^{35})(R^{36})$;

R^{32} là hydro, halo, xyano, C_{1-6} alkyl được thể một cách tùy ý, C_{1-6} alkenyl được thể một cách tùy ý, C_{1-6} alkynyl được thể một cách tùy ý, C_{1-6} haloalkyl được thể một cách tùy ý, C_{1-6} alkoxy được thể một cách tùy ý, C_{1-6} haloalkoxy được thể một cách tùy ý, xycloalkyl được thể một cách tùy ý, heteroxyclyl được thể một cách tùy ý, heteroaryl được thể một cách tùy ý, C_{1-6} alkylthio được thể một cách tùy ý, C_{1-6} alkylsulfonyl được thể một cách tùy ý, $-C(O)R^{34}$, hoặc $-C(O)N(R^{35})(R^{36})$;

R^{33} là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, $-N(R^{35})(R^{36})$, hoặc heteroxyclyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy và heteroxyclyl được thể một cách tùy ý;

R^{34} là C_{1-6} alkyl được thể một cách tùy ý hoặc C_{1-6} alkoxy được thể một cách tùy ý; và

R^{35} và R^{36} mỗi nhóm độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl được thể một cách tùy ý, xycloalkyl được thể một cách tùy ý, hoặc R^{35} và R^{36} cùng nhau tạo thành nhóm heteroxyclyl được thể một cách tùy ý.

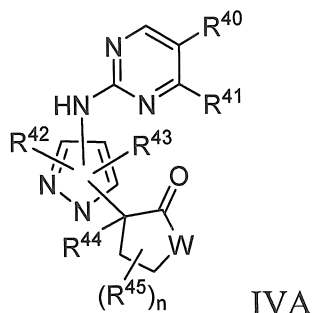
Theo các phương án nhất định, R^{30} là halo, xyano, C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} haloalkyl. Theo các phương án nhất định, R^{30} là C_{1-6} haloalkyl. Theo các phương án nhất định, R^{30} là C_{1-6} haloalkyl.

Theo các phương án nhất định, R^{31} là xycloalkyl được thể một cách tùy ý, C_{1-6} alkoxy hoặc $-N(R^{35})(R^{36})$. Theo các phương án nhất định, R^{31} là xycloalkyl được thể một cách tùy ý hoặc $-N(R^{35})(R^{36})$. Theo các phương án nhất định, R^{31} là xycloalkyl hoặc $-N(R^{35})(R^{36})$. Theo các phương án nhất định, R^{31} là $-N(R^{35})(R^{36})$.

Theo các phương án nhất định, R^{32} là hydro, halo, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkenyl, C_{1-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, xycloalkyl, heteroxyclyl, heteroaryl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulfonyl, $-C(O)R^{34}$, hoặc $-C(O)N(R^{35})(R^{36})$. Theo các phương án nhất định, R^{32} là hydro, halo, xyano, C_{1-6} alkyl được thể một cách tùy ý, C_{1-6} haloalkyl được thể một cách tùy ý, C_{1-6} alkoxy được thể một cách tùy ý, hoặc C_{1-6} haloalkoxy được thể

một cách tùy ý. Theo các phương án nhất định, R^{32} là hydro. Theo các phương án nhất định, R^{32} là halo. Theo các phương án nhất định, R^{32} là metyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức IVA:



hoặc muối được dụng, chất tương tự được đoteri hóa, tiền dược chất, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

W là O, $C(R^{46})(R^{47})$ hoặc $N(R^{46})$;

R^{40} là halo, xyano, C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkenyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkynyl được thế một cách tùy ý, xycloalkyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkoxy được thế một cách tùy ý, xycloalkoxy được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylthio được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylsulfonyl được thế một cách tùy ý, $-C(O)R^{48}$, hoặc $-C(O)N(R^{49})(R^{50})$;

R^{41} là C_{1-6} alkoxy được thế một cách tùy ý, xycloalkyl được thế một cách tùy ý, xycloalkoxy được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylthio được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylsulfonyl được thế một cách tùy ý, hoặc $-N(R^{49})(R^{50})$;

R^{42} là xycloalkyl được thế một cách tùy ý hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng halo;

R^{43} là hydro hoặc halo;

R^{44} là H hoặc C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng halo;

mỗi R^{45} độc lập là halo, oxo, hoặc C_{1-3} alkyl được thế một cách tùy ý;

n bằng 1, 2, 3, hoặc 4;

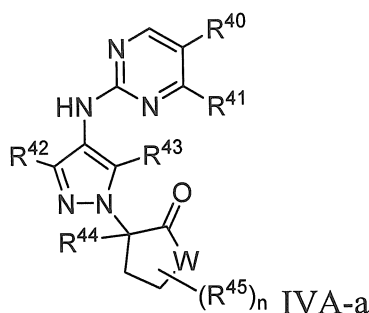
R^{46} và R^{47} độc lập là H, halo, C_{1-3} alkyl được thế một cách tùy ý, xycloalkyl được thế một cách tùy ý, hoặc heteroxyclyl được thế một cách tùy ý;

R^{48} là C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý hoặc C_{1-6} alkoxy được thế một cách tùy ý;

và

R^{49} và R^{50} mỗi nhóm độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý, xycloalkyl được thế một cách tùy ý, hoặc R^{49} và R^{50} cùng nhau tạo thành nhóm heteroxyclyl được thế một cách tùy ý.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức IVA-a:



hoặc muối được dụng, chất tương tự được đơteri hóa, tiền dược chất, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, trong đó W, R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, và n là như được xác định trong bản mô tả này, và:

R⁴⁰ là halo hoặc C₁₋₆ haloalkyl;

R⁴¹ là -N(R⁴⁹)(R⁵⁰);

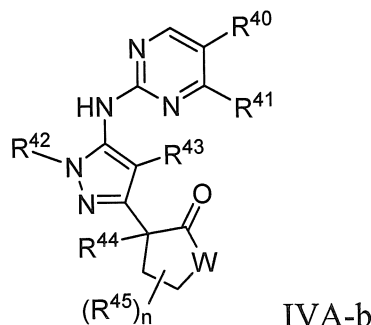
R⁴² là xyclopropyl được thế một cách tùy ý;

R⁴⁹ là hydro; và

R⁵⁰ là C₁₋₆ alkyl được thế một cách tùy ý.

Theo một phương án, hợp chất không phải là 3-(4-((4-xyclopropyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrrolidin-2-on, 3-(4-((4-xyclopropyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-metylpyrrolidin-2-on, 3-(4-((4-xyclopropyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrrolidin-2-on, hoặc 3-(4-((4-xyclopropyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-metylpyrrolidin-2-on, hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức IVA-b:



hoặc muối được dụng, chất tương tự được đơteri hóa, tiền dược chất, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, trong đó W, R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, và n là như được xác định trong bản mô tả này, và:

R⁴⁰ là halo hoặc C₁₋₆ haloalkyl;

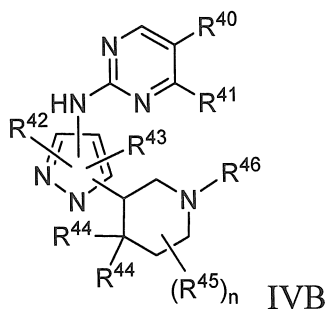
R^{41} là $-N(R^{49})(R^{50})$;

R^{42} là xyclopropyl được thế một cách tùy ý;

R^{49} là hydro; và

R^{50} là C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức IVB:



hoặc muối được dụng, chất tương tự được đơteri hóa, tiền dược chất, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R^{40} là halo, xyano, C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkenyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkynyl được thế một cách tùy ý, xycloalkyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkoxy được thế một cách tùy ý, xycloalkoxy được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylthio được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylsulfonyl được thế một cách tùy ý, $-C(O)R^{48}$, hoặc $-C(O)N(R^{49})(R^{50})$;

R^{41} là C_{1-6} alkoxy được thế một cách tùy ý, xycloalkyl được thế một cách tùy ý, xycloalkoxy được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylthio được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylsulfonyl được thế một cách tùy ý, hoặc $-N(R^{49})(R^{50})$;

R^{42} là xycloalkyl được thế một cách tùy ý hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng halo;

R^{43} là hydro hoặc halo;

mỗi R^{44} độc lập là H hoặc C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng halo;

mỗi R^{45} độc lập là halo, oxo, hoặc C_{1-3} alkyl được thế một cách tùy ý;

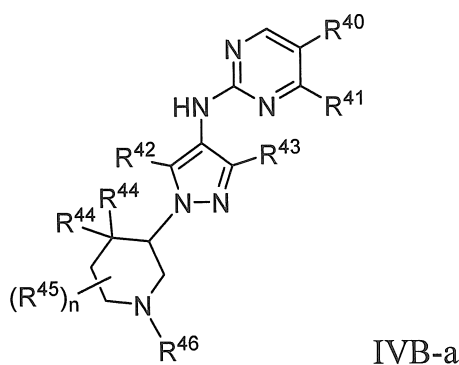
n bằng 1, 2, 3, hoặc 4;

R^{46} là H, halo, C_{1-3} alkyl được thế một cách tùy ý, xycloalkyl được thế một cách tùy ý, hoặc heteroxyclyl được thế một cách tùy ý;

R^{48} là C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý hoặc C_{1-6} alkoxy được thế một cách tùy ý; và

R^{49} và R^{50} mỗi nhóm độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý, xycloalkyl được thế một cách tùy ý, hoặc R^{49} và R^{50} cùng nhau tạo thành nhóm heteroxyclyl được thế một cách tùy ý.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức IVB-a:



hoặc muối được dụng, chất tương tự được đoteri hóa, tiền dược chất, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, trong đó R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , và n là như được xác định trong bản mô tả này, và:

R^{40} là halo hoặc C_{1-6} haloalkyl;

R^{41} là $-N(R^{49})(R^{50})$;

R^{42} là xyclopropyl được thế một cách tùy ý;

R^{49} là hydro; và

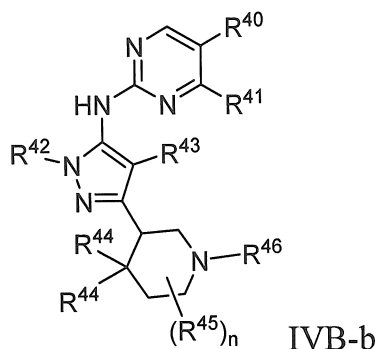
R^{50} là C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý.

Theo một phương án, hợp chất không phải là 5-(4-(4-(etyl-amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-ylamino)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-1-metyl-piperidin-2-on, 5-(4-(4-(etyl-amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-ylamino)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-1-metyl-piperidin-2-on, 5-(3-metyl-4-(4-(metyl-amino)-5-(triflo5-(5-metyl-4-(4-(metyl-amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-2-onmetyl)pyrimidin-2-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-2-on, N4-etyl-N2-[5-metyl-1-((S)-1-oxetan-3-yl-piperidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-triflometyl-pyrimidin-2,4-diamin, N4-etyl-N2-[3-metyl-1-((S)-1-oxetan-3-yl-piperidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-triflometyl-pyrimidin-2,4-diamin, N4-etyl-N2-[5-metyl-1-((S)-1-metyl-piperidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-triflometyl-pyrimidin-2,4-diamin, hoặc N4-etyl-N2-[3-metyl-1-((S)-1-metyl-piperidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-triflometyl-pyrimidin-2,4-diamin, hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Theo một phương án, hợp chất không phải là 5-(4-((4-xyclopropyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-1-etyl-piperidin-2-on, 5-(4-((4-xyclopropyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-1-etyl-piperidin-2-on, 5-(4-((4-xyclopropyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-1-metyl-piperidin-2-on, 5-(4-((4-xyclopropyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-1-metyl-piperidin-2-on, 5-(4-((4-xyclopropyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-1-metyl-piperidin-2-on, 5-(4-((4-xyclopropyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-1-metyl-piperidin-2-on, hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

2-yl)amino)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-1-ethylpiperidin-2-on, N-(5-clo-1-(4,4-diflo-1-(oxetan-3-yl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-4-xyclopropyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2-amin, hoặc 5-(4-((4-xyclopropyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-1-ethylpiperidin-2-on, 5-(4-((4-xyclopropyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-1-metylpiperidin-2-on, hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức IVB-b:



hoặc muối được dụng, chất tương tự được đoteri hóa, tiền được chất, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, trong đó R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , và n là như được xác định trong bản mô tả này, và:

R^{40} là halo hoặc C_{1-6} haloalkyl;

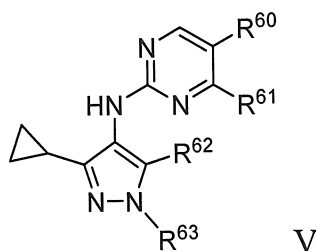
R^{41} là $-N(R^{49})(R^{50})$;

R^{42} là xyclopropyl được thế một cách tùy ý;

R^{49} là hydro; và

R^{50} là C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức V:



hoặc muối được dụng, chất tương tự được đoteri hóa, tiền được chất, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R^{60} là halo, xyano, C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkenyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkynyl được thế một cách tùy ý, xycloalkyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkoxy được thế một cách tùy ý, xycloalkoxy được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylthio được

thể một cách tùy ý, C₁₋₆ alkylsulfonyl được thể một cách tùy ý, -C(O)R⁶⁴, hoặc -C(O)N(R⁶⁵)(R⁶⁶);

R⁶¹ là C₁₋₆ alkoxy được thể một cách tùy ý, xycloalkyl được thể một cách tùy ý, xycloalkoxy được thể một cách tùy ý, C₁₋₆ alkylthio được thể một cách tùy ý, C₁₋₆ alkylsulfonyl được thể một cách tùy ý, hoặc -N(R⁶⁵)(R⁶⁶);

R⁶² là hydro hoặc halo;

R⁶³ là hydro, halo, xyano, C₁₋₆ alkyl được thể một cách tùy ý, C₁₋₆ alkenyl được thể một cách tùy ý, C₁₋₆ alkynyl được thể một cách tùy ý, xycloalkyl được thể một cách tùy ý, heteroxyclyl được thể một cách tùy ý, heteroaryl được thể một cách tùy ý, C₁₋₆ alkylthio được thể một cách tùy ý, C₁₋₆ alkylsulfonyl được thể một cách tùy ý, -C(O)R⁶⁴, hoặc -C(O)N(R⁶⁵)(R⁶⁶);

mỗi R⁶⁴ độc lập là C₁₋₆ alkyl được thể một cách tùy ý hoặc C₁₋₆ alkoxy được thể một cách tùy ý; và

R⁶⁵ và R⁶⁶ mỗi nhóm độc lập là hydro, C₁₋₆ alkyl được thể một cách tùy ý, xycloalkyl được thể một cách tùy ý, hoặc R⁶⁵ và R⁶⁶ cùng nhau tạo thành nhóm heteroxyclyl được thể một cách tùy ý.

Theo một phương án, hợp chất không phải là N2-(3-xyclopropyl-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N4-metyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin, N2-(5-xyclopropyl-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N4-metyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin, 1-(3-xyclopropyl-4-(4-(metylamino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol, 1-(3-xyclopropyl-4-(4-(etylamino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol, 2-(3-xyclopropyl-4-(4-(metylamino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropannitril, hoặc 2-[4-(5-clo-4-metoxypyrimidin-2-ylamino)-3-xyclopropyl-pyrazol-1-yl]-2-metyl-propionitril, hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất như được thể hiện trong Bảng 1A hoặc muối được dụng, chất tương tự được đơteri hóa, tiền được chất, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó.

Bảng 1A

1-2018-05707

Số	Cấu trúc
1	
2	
3	
4	
5	

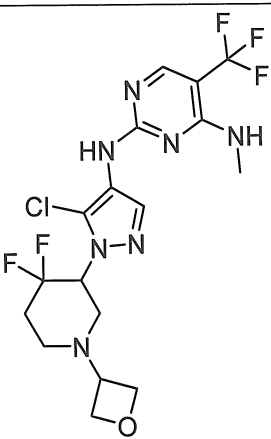
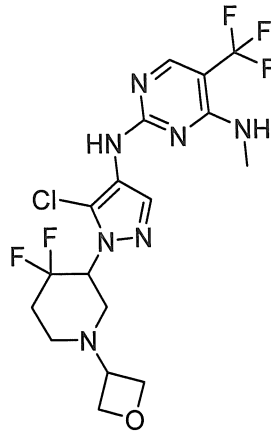
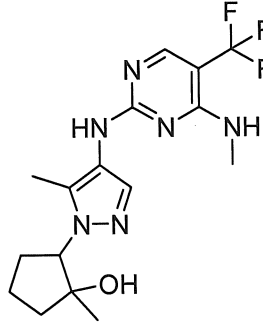
Số	Cấu trúc
6	
7	
8	
9	

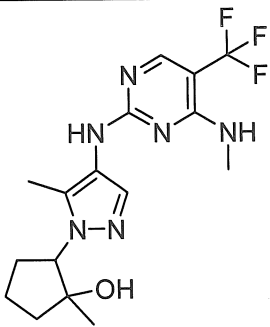
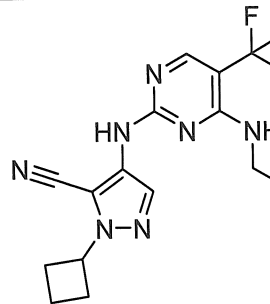
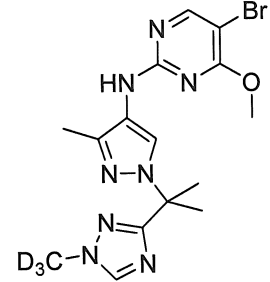
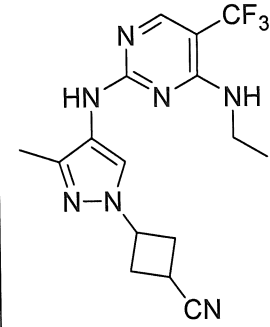
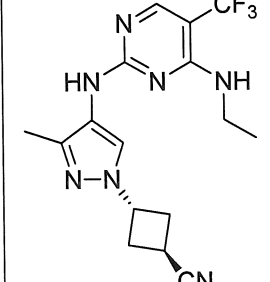
Số	Cấu trúc
10	
11	
12	
13	

Số	Cấu trúc
14	
15	
16	
17	
18	
19	

Số	Cấu trúc
20	
21	
22	
23	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)

Số	Cấu trúc
24	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
25	
26	
27	

Số	Cấu trúc
28	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)
29	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
30	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)

Số	Cấu trúc
31	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
32	
33	
35	
35A	

Số	Cấu trúc
35B	
36	
37	
38	
39	
39A	

Số	Cấu trúc
40	
41	
42	
43	
44	
45	

Số	Cấu trúc
46	
47	
48	
49	
50	
51	

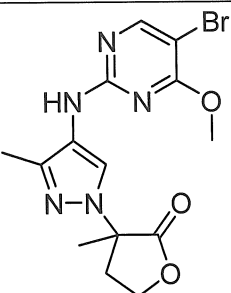
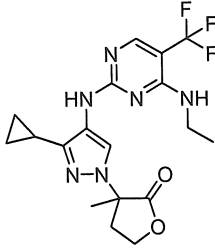
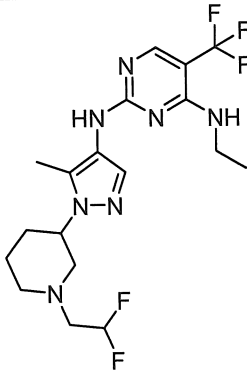
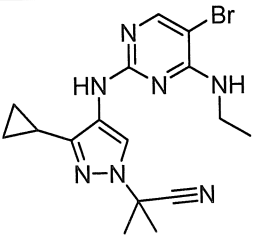
Số	Cấu trúc
52A	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)
52B	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
53	
54A	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)
54B	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)

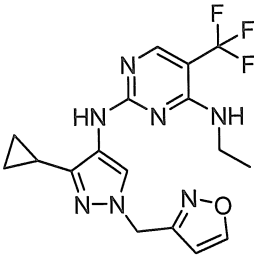
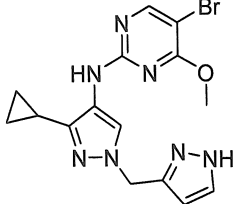
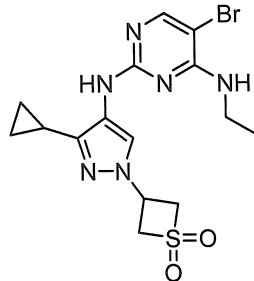
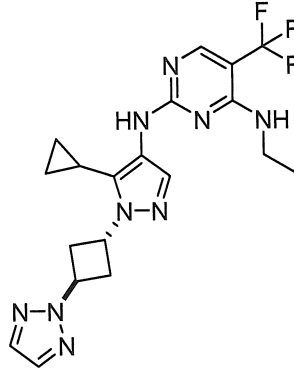
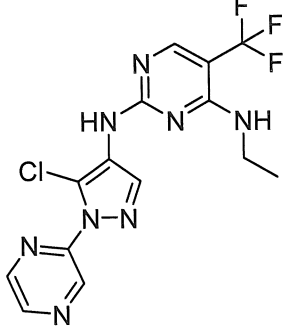
Số	Cấu trúc
55	
56	
58	
59	
60	
61	

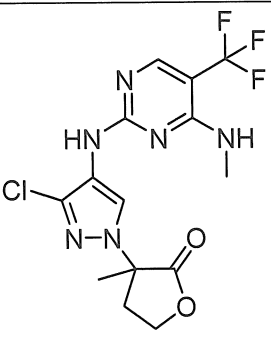
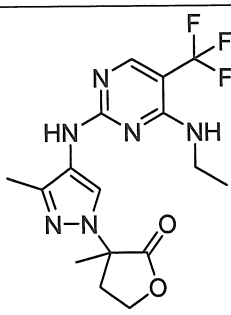
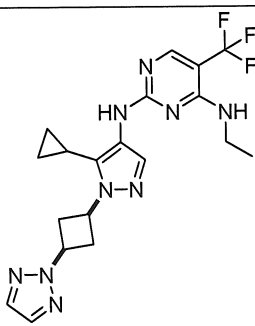
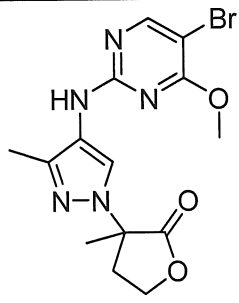
Số	Cấu trúc
62	
63	
64A	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)
64B	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
65	

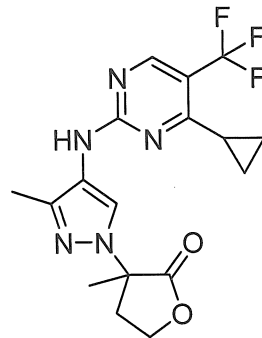
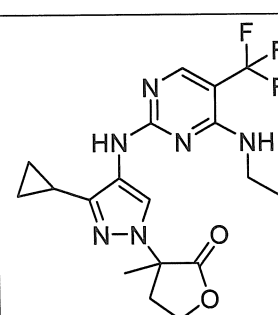
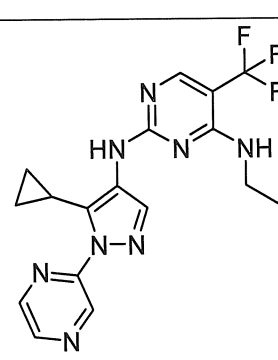
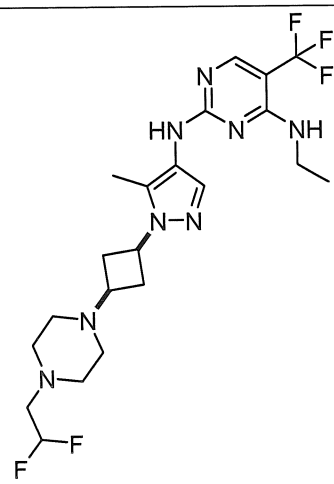
Số	Cấu trúc
66	
67	
72	
73	
74	
76	

Số	Cấu trúc
80	
84	
85	
87	
89	

Số	Cấu trúc
90	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
91	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
92	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
93	

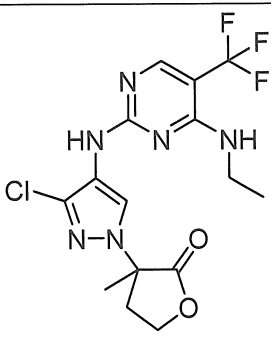
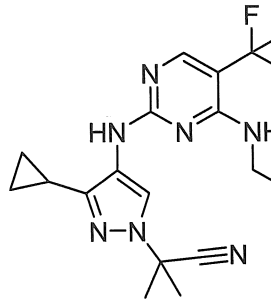
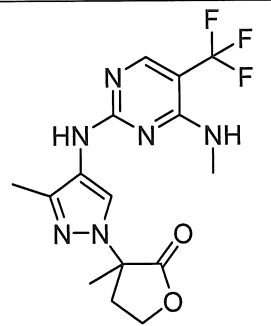
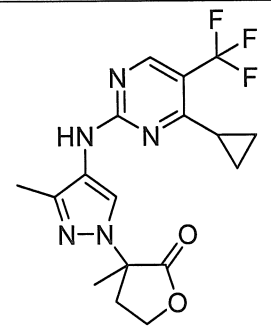
Số	Cấu trúc
94	
95	
96	
97	
98	

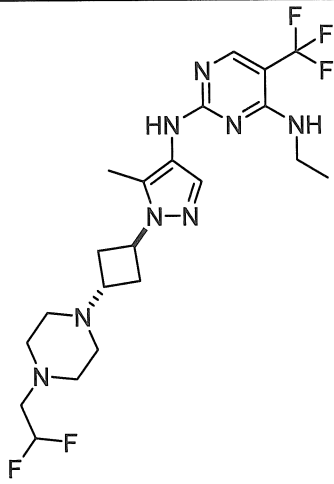
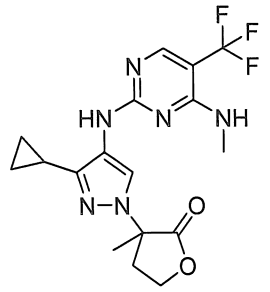
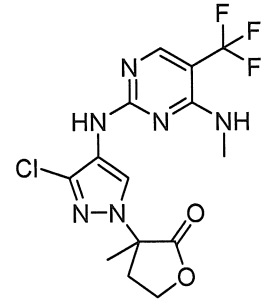
Số	Cấu trúc
99	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
100	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)
101	
102	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)

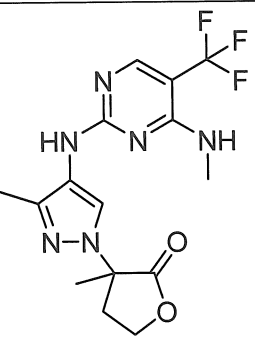
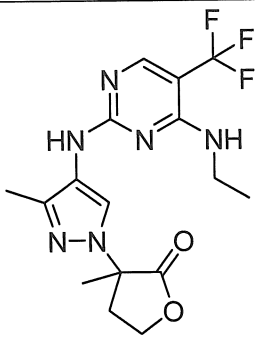
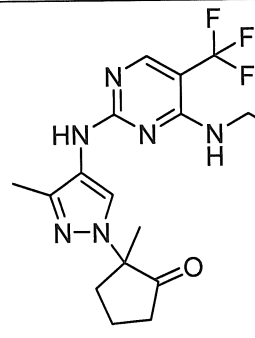
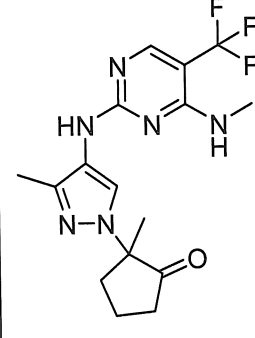
Số	Cấu trúc
103	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
104	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)
105	
106	

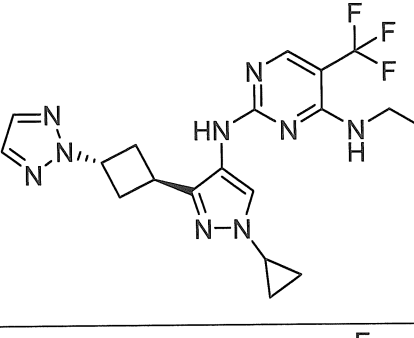
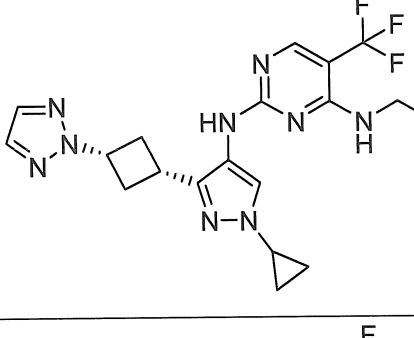
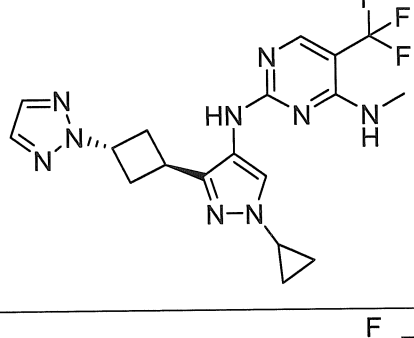
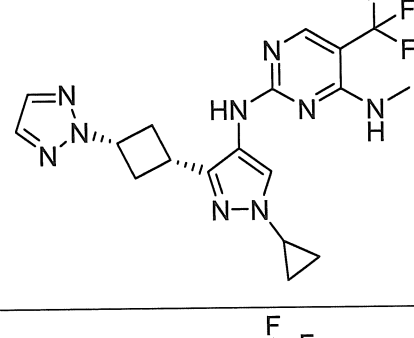
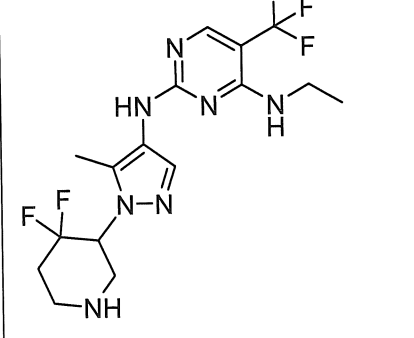
Số	Cấu trúc
107	
108	
109	
110	
111	
112	

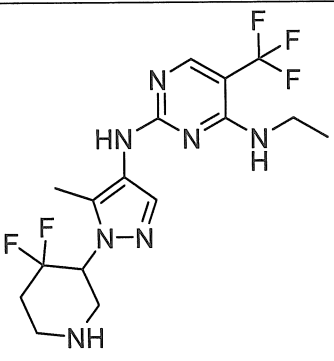
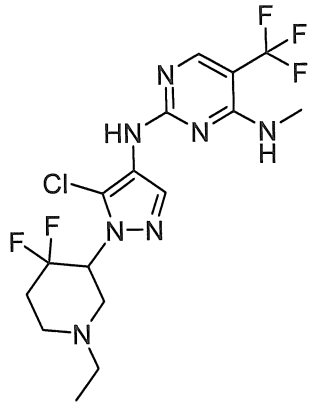
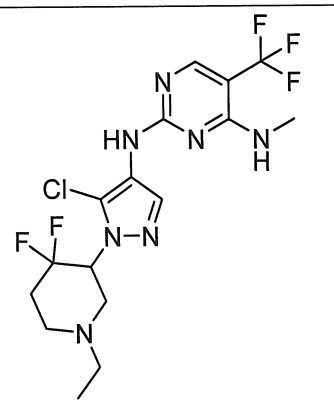
Số	Cấu trúc
113	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
114	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)
115	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
116	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)

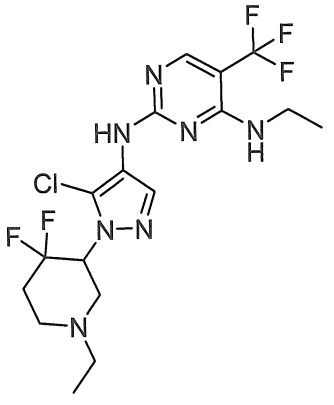
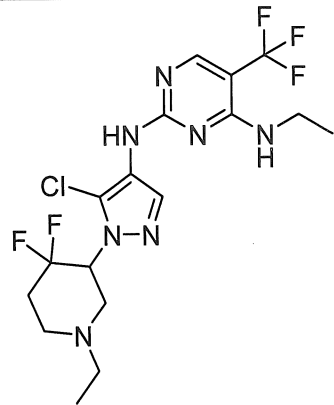
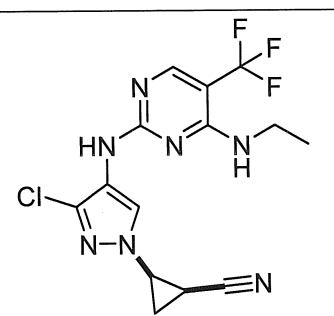
Số	Cấu trúc
117	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
118	
119	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
120	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)

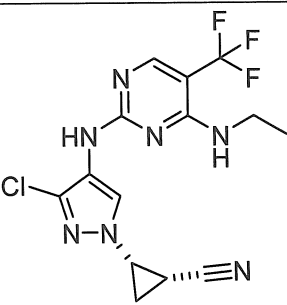
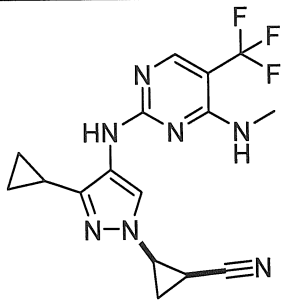
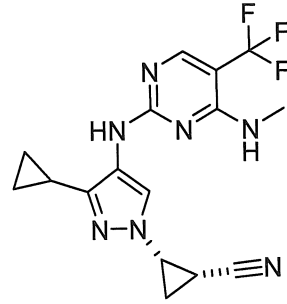
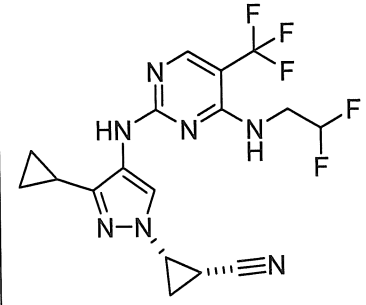
Số	Cấu trúc
121	
122	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)
123	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)

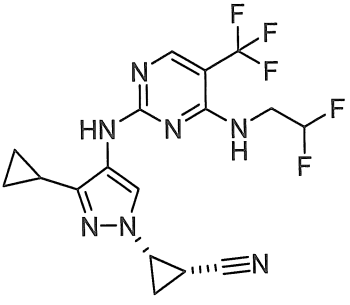
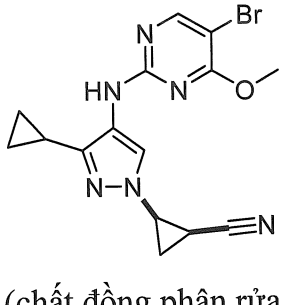
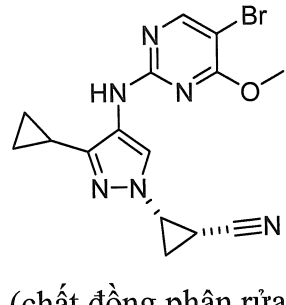
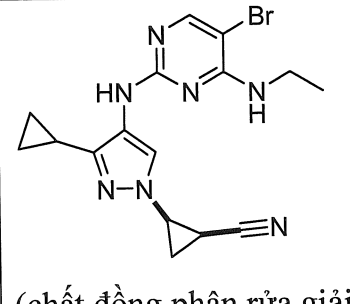
Số	Cấu trúc
124	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)
125	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
194	
195	

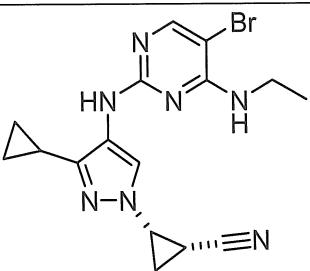
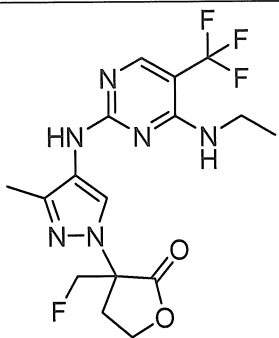
Số	Cấu trúc
196	
197	
198	
199	
200	 (chất đồng phân rửa giải thứ nhất)

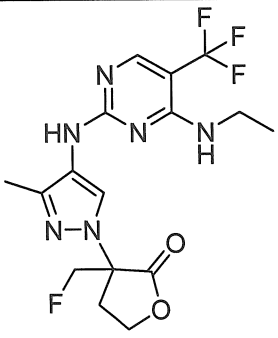
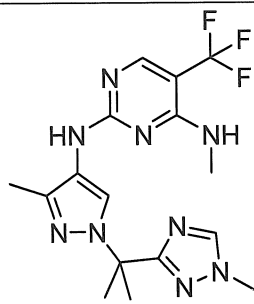
Số	Cấu trúc
201	 (chất đồng phân rửa giải thứ hai)
202	 (chất đồng phân rửa giải thứ nhất)
203	 (chất đồng phân rửa giải thứ hai)

Số	Cấu trúc
204	 (chất đồng phân rửa giải thứ nhất)
205	 (chất đồng phân rửa giải thứ hai)
206	 (chất đồng phân rửa giải thứ hai)

Số	Cấu trúc
207	 (chất đồng phân rửa giải thứ nhất)
208	 (chất đồng phân rửa giải thứ nhất)
209	 (chất đồng phân rửa giải thứ hai)
210	 (chất đồng phân rửa giải thứ nhất)

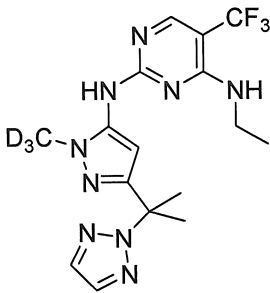
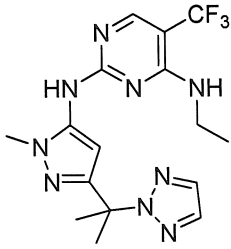
Số	Cấu trúc
211	 (chất đồng phân rửa giải thứ hai)
212	 (chất đồng phân rửa giải thứ nhất)
213	 (chất đồng phân rửa giải thứ hai)
214	 (chất đồng phân rửa giải thứ nhất)

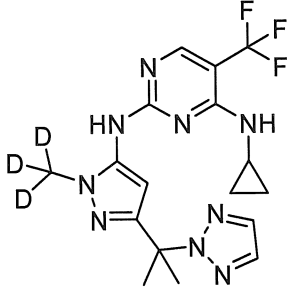
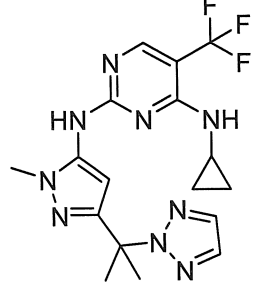
Số	Cấu trúc
215	 (chất đồng phân rửa giải thứ hai)
216	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)

Số	Cấu trúc
217	 (chất đồng phân rửa giải thứ hai)
218	

Theo một số phương án, hợp chất trong Bảng 1B hoặc là muối được dụng, tiền dược chất, chất hồ biến, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó:

Bảng 1B

Số	Cấu trúc
34	
57	

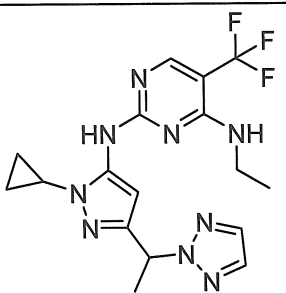
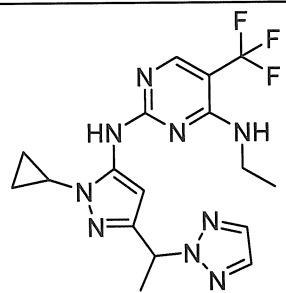
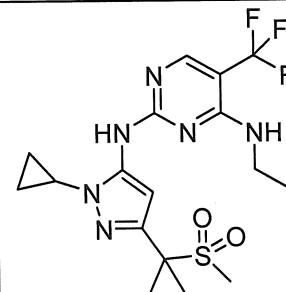
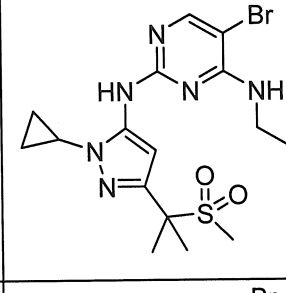
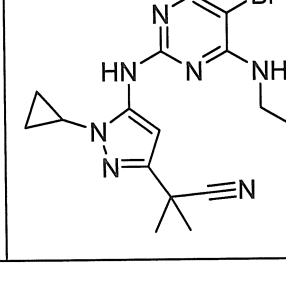
Số	Cấu trúc
68	
69	

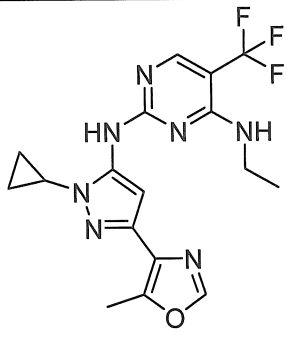
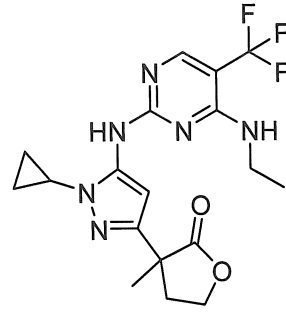
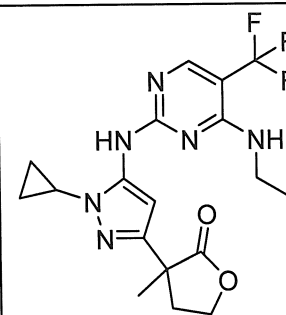
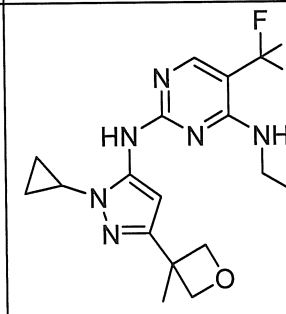
Số	Cấu trúc
70	
71	
75	
77	
78	
79	

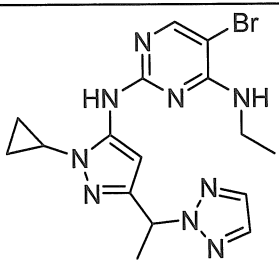
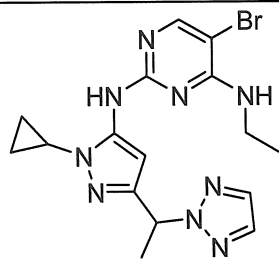
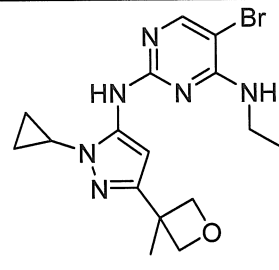
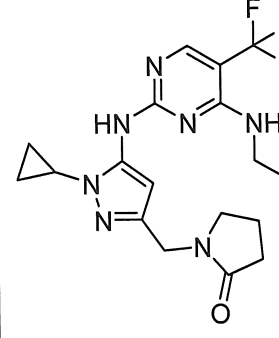
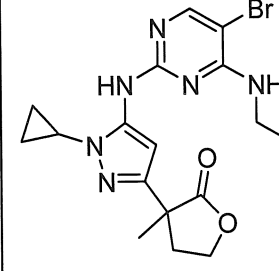
Số	Cấu trúc
81	
82	
83	
86	
88	

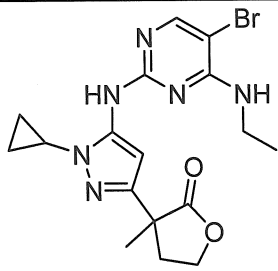
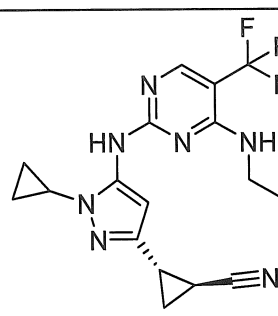
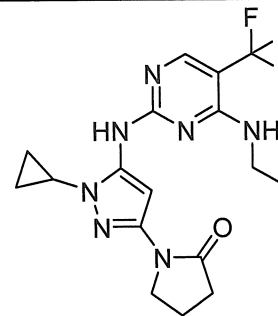
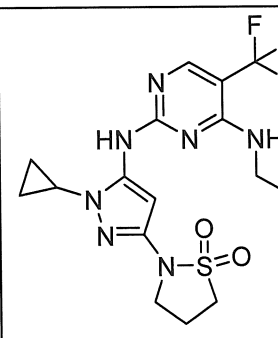
Số	Cấu trúc
126	
127	
128	
129	
130	
131	

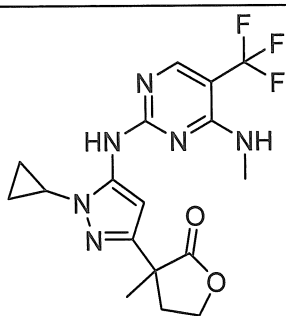
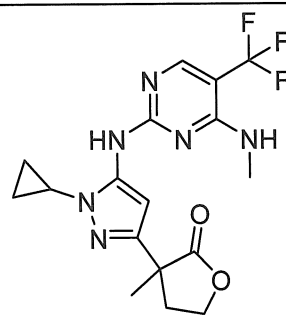
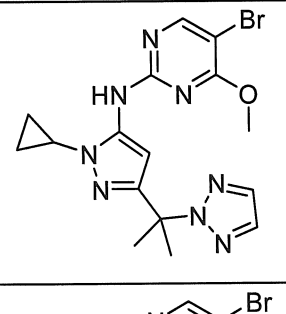
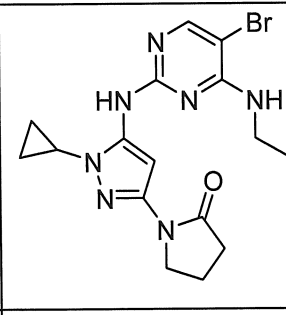
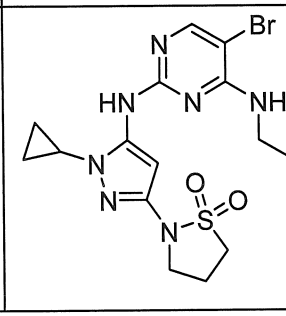
Số	Cấu trúc
132	
133	
134	
135	
136	

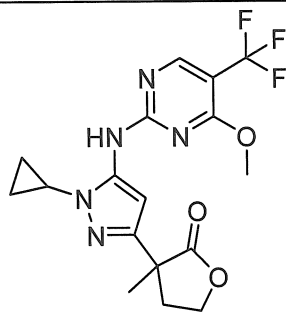
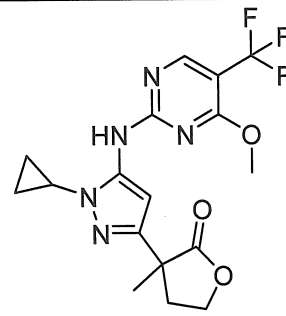
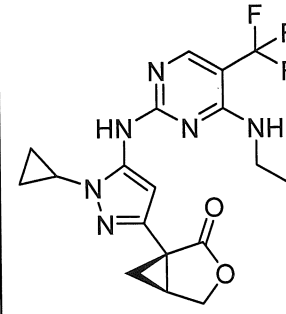
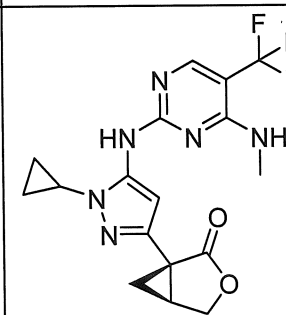
Số	Cấu trúc
137	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)
138	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
139	
140	
141	

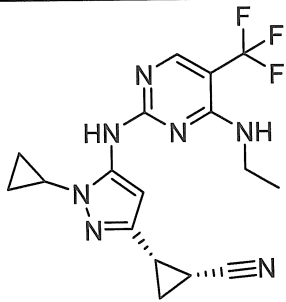
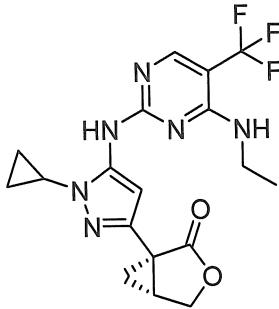
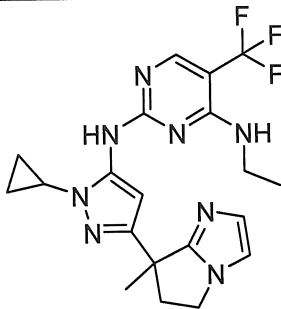
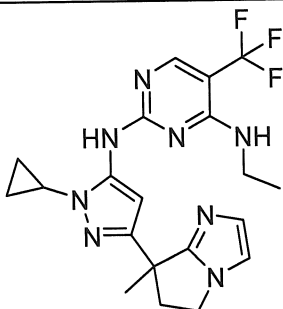
Số	Cấu trúc
142	
143	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)
144	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
145	

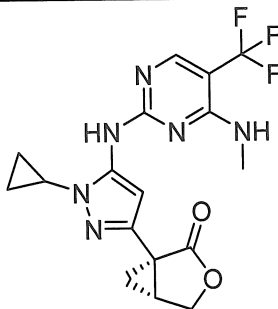
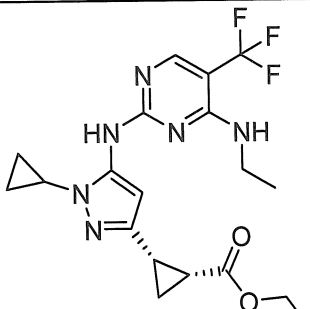
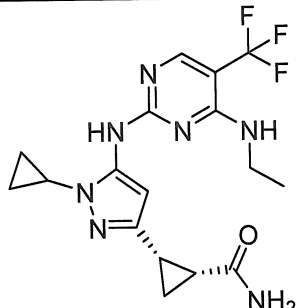
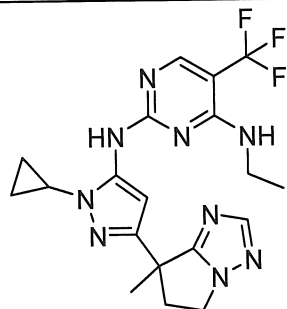
Số	Cấu trúc
146	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)
147	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
148	
149	
150	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)

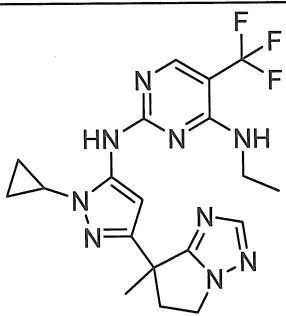
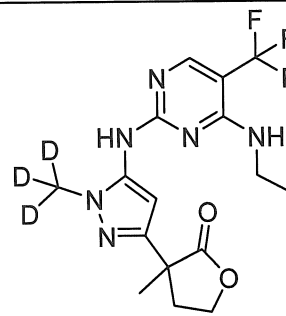
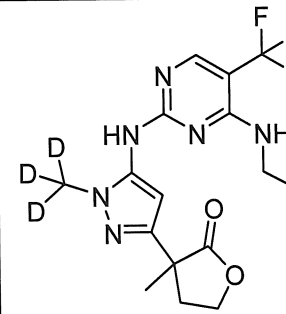
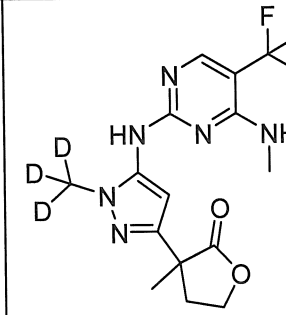
Số	Cấu trúc
151	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
152	
153	
154	

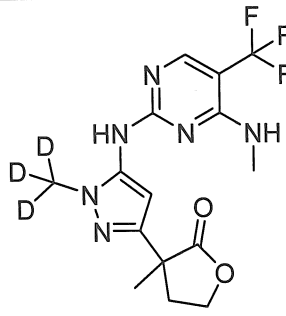
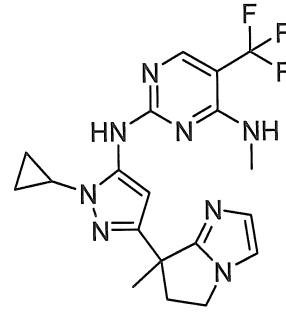
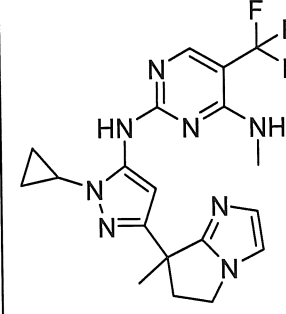
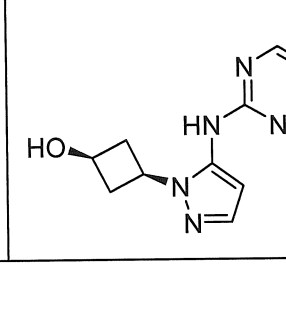
Số	Cấu trúc
155	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)
156	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
157	
158	
159	

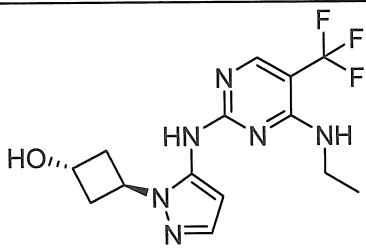
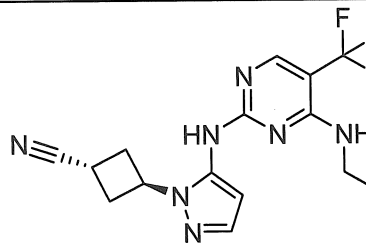
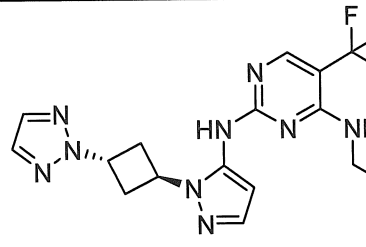
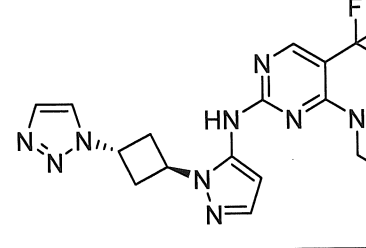
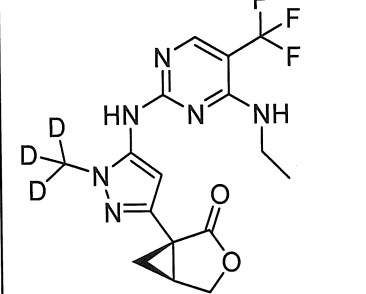
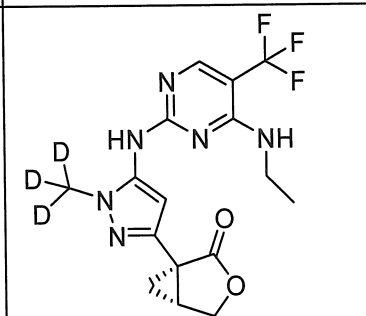
Số	Cấu trúc
160	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)
161	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
162	
163	

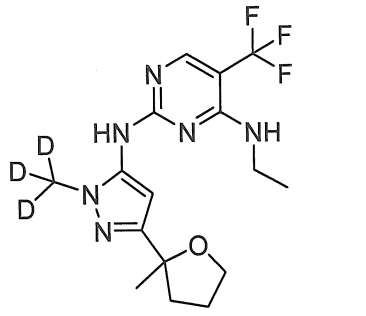
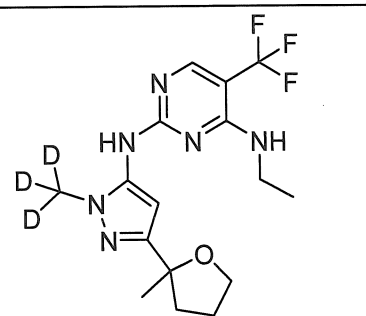
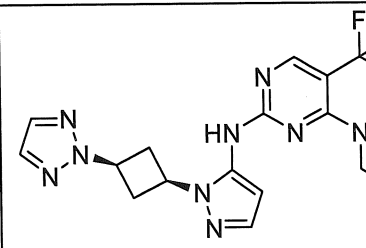
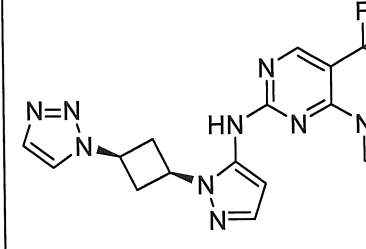
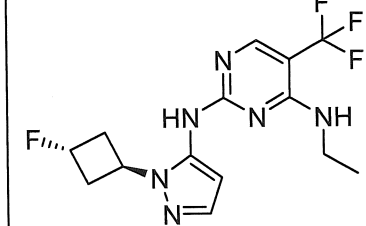
Số	Cấu trúc
164	
165	
166	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)
167	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)

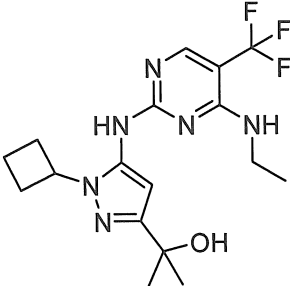
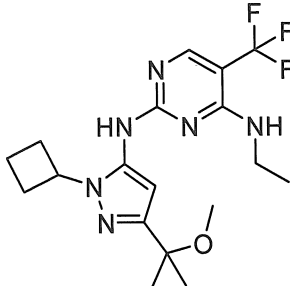
Số	Cấu trúc
168	
169	
170	
171	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)

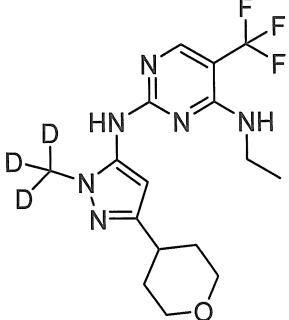
Số	Cấu trúc
172	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
173	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)
174	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
175	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)

Số	Cấu trúc
176	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
177	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)
178	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
179	

Số	Cấu trúc
180	
181	
182	
183	
184	
185	

Số	Cấu trúc
186	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)
187	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)
188	
189	
190	

Số	Cấu trúc
191	
192	

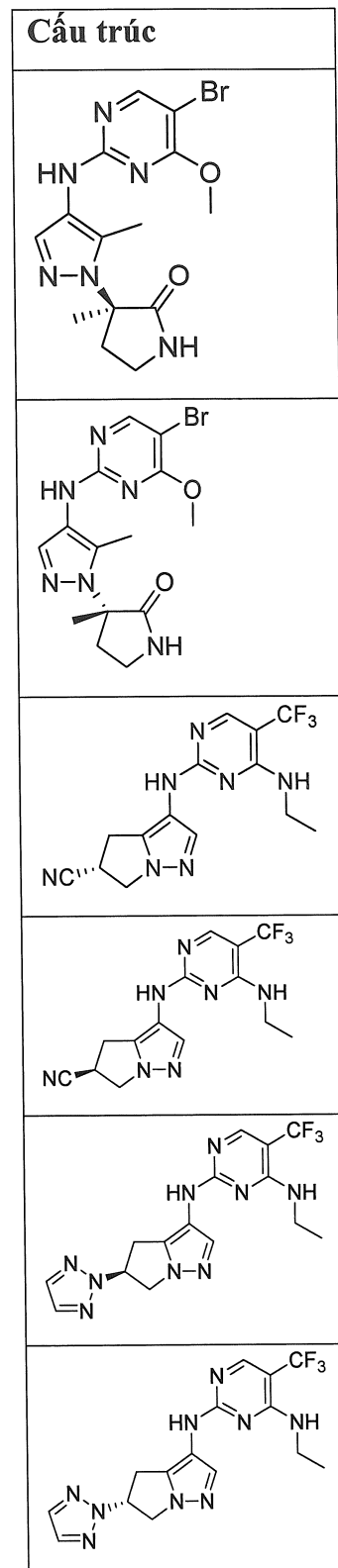
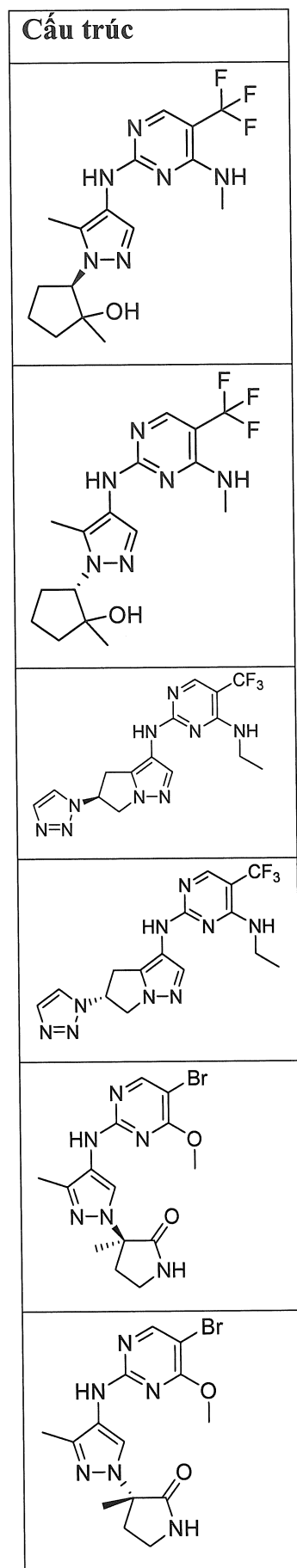
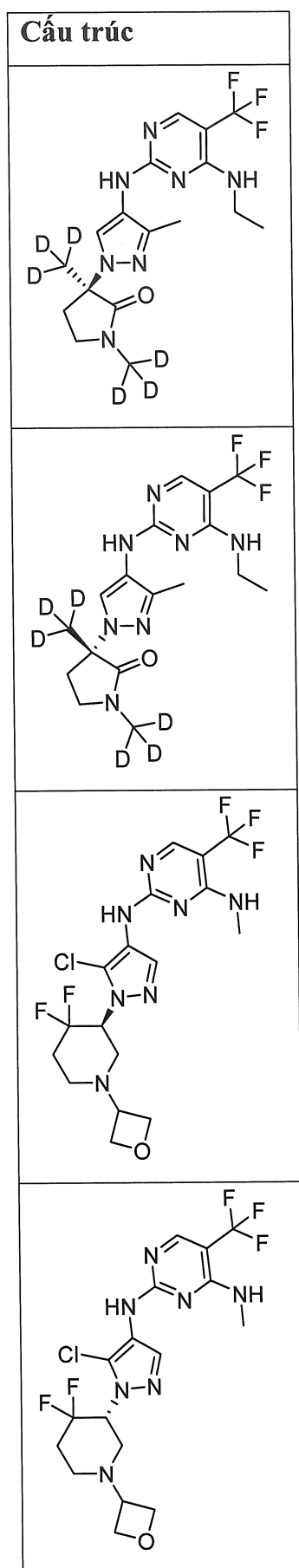
Số	Cấu trúc
193	

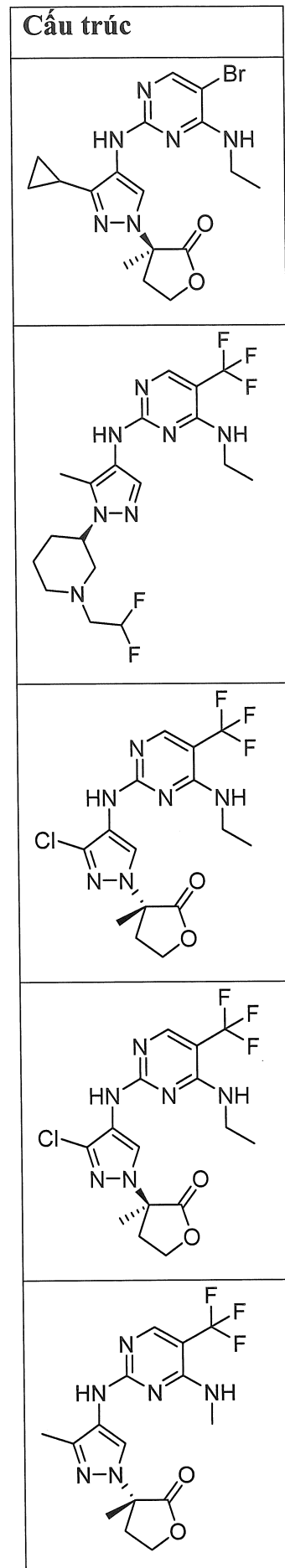
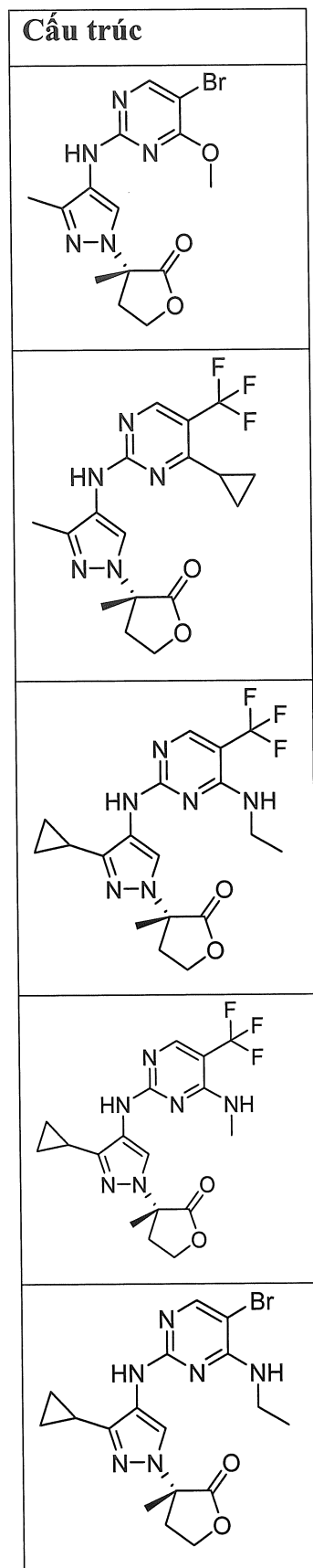
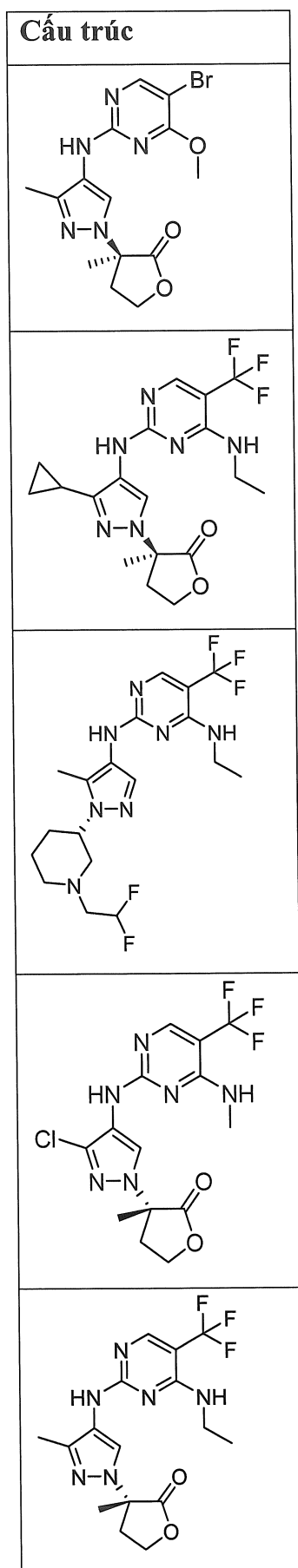
Theo một phương án, hợp chất có thể là được chọn từ các hợp chất trong Bảng 1A. Sáng chế cũng bao gồm các muối dược dụng, các tiền dược chất, các chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất trong Bảng 1A để sử dụng trong các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

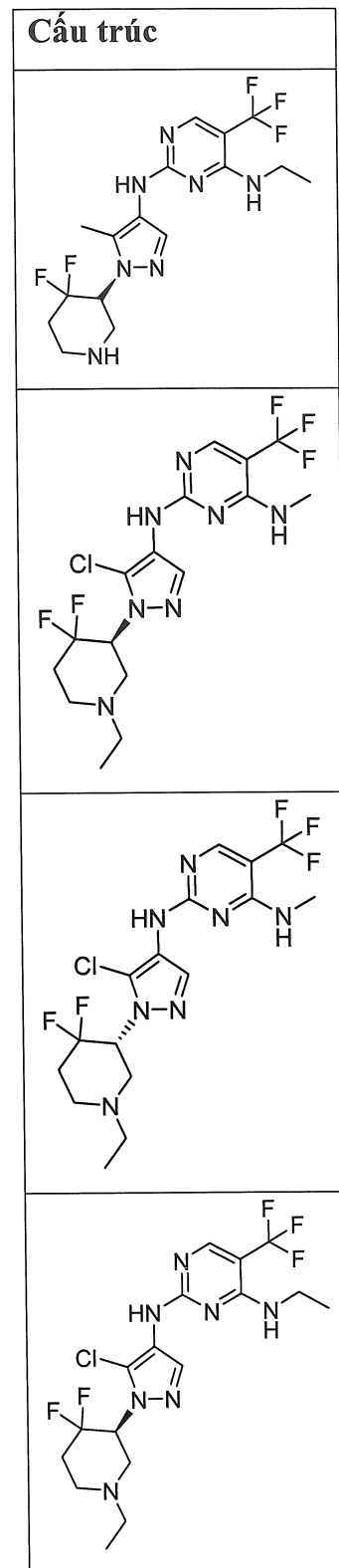
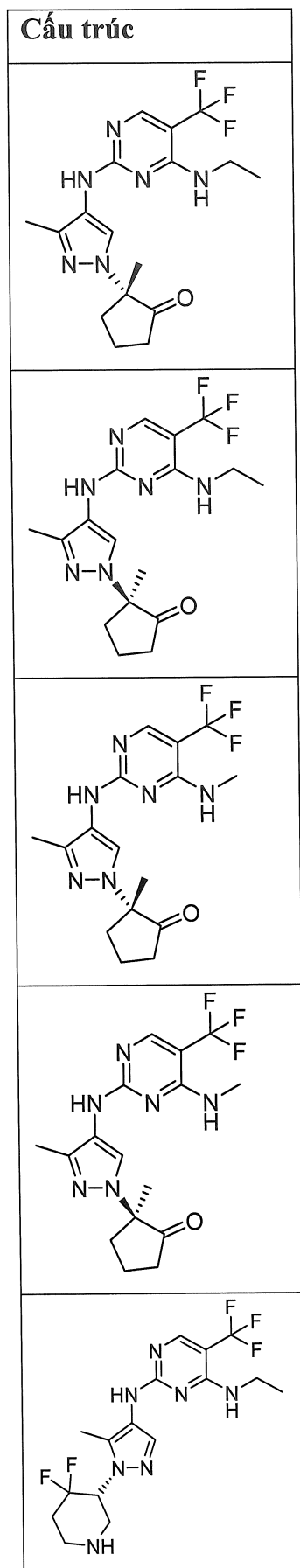
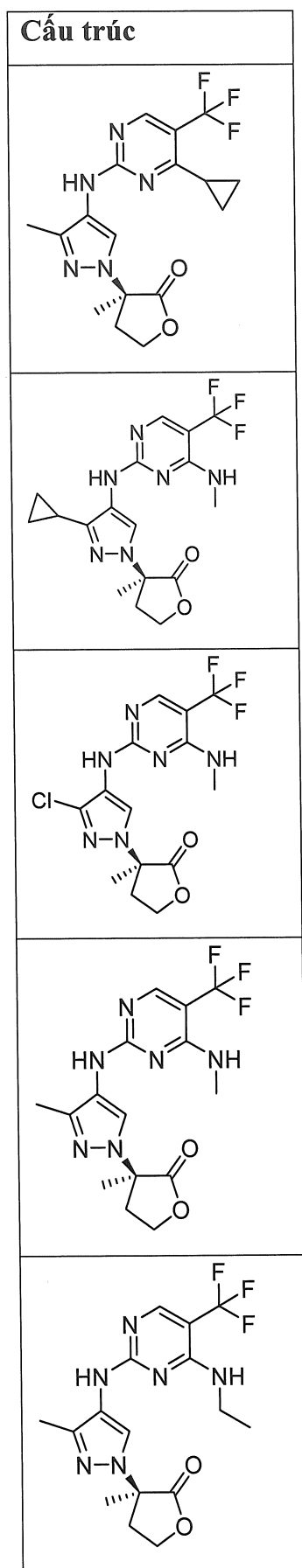
Theo một phương án, hợp chất có thể là được chọn từ các hợp chất trong Bảng 1B. Sáng chế cũng bao gồm các muối dược dụng, các tiền dược chất, các chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất trong Bảng 1B để sử dụng trong các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

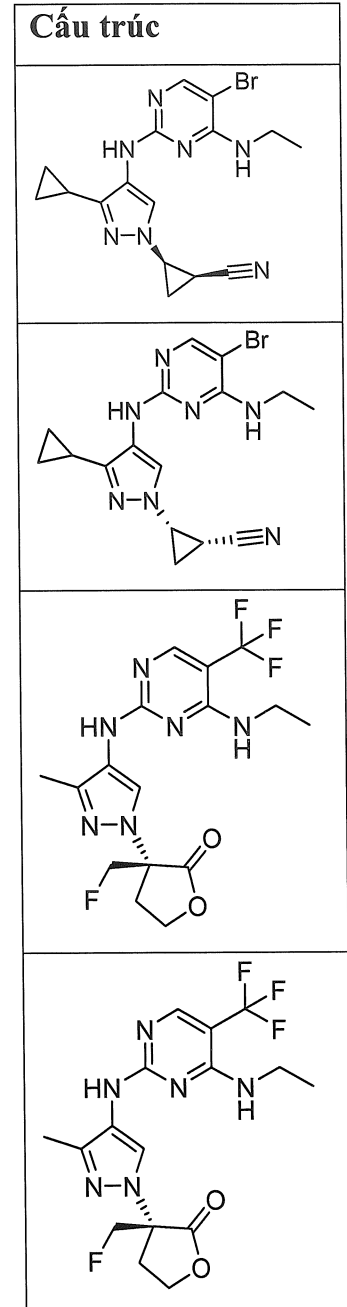
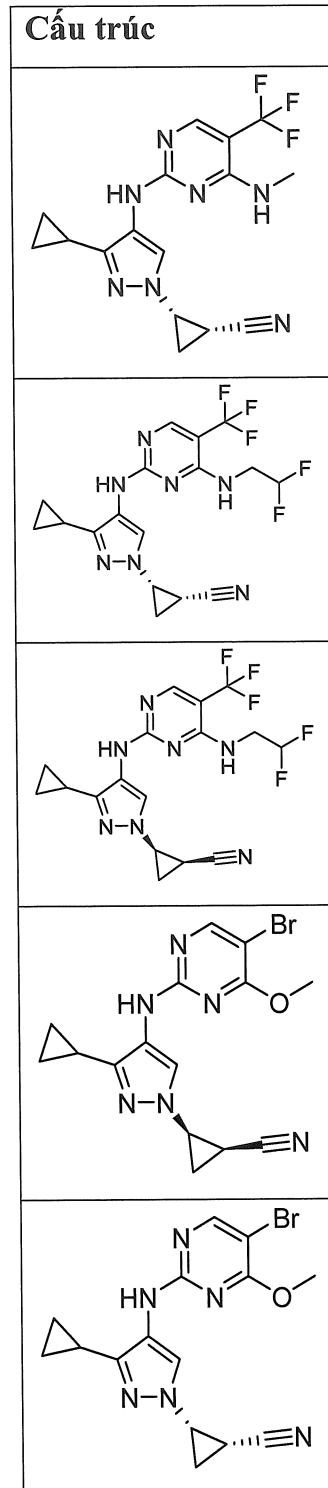
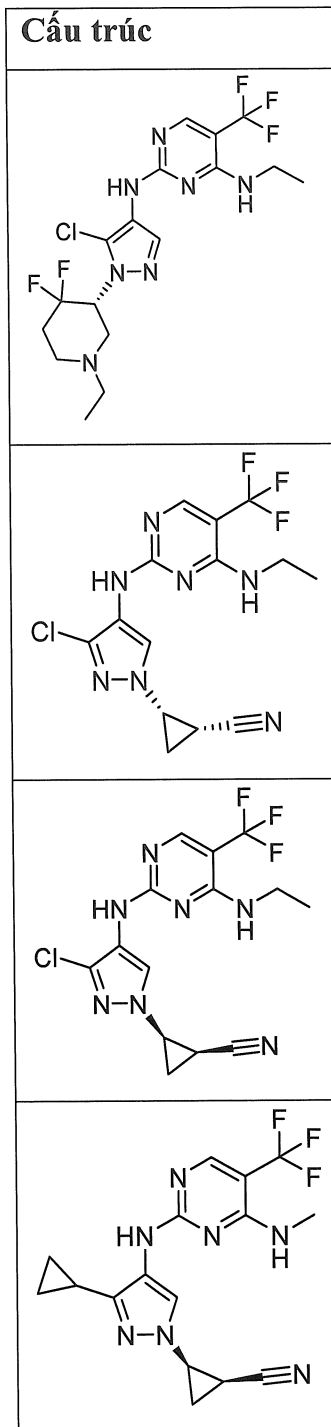
Các chất đồng phân lập thể đặc thù được dự định bao gồm các hợp chất trong Bảng 2A và Bảng 2B dưới đây.

Bảng 2A



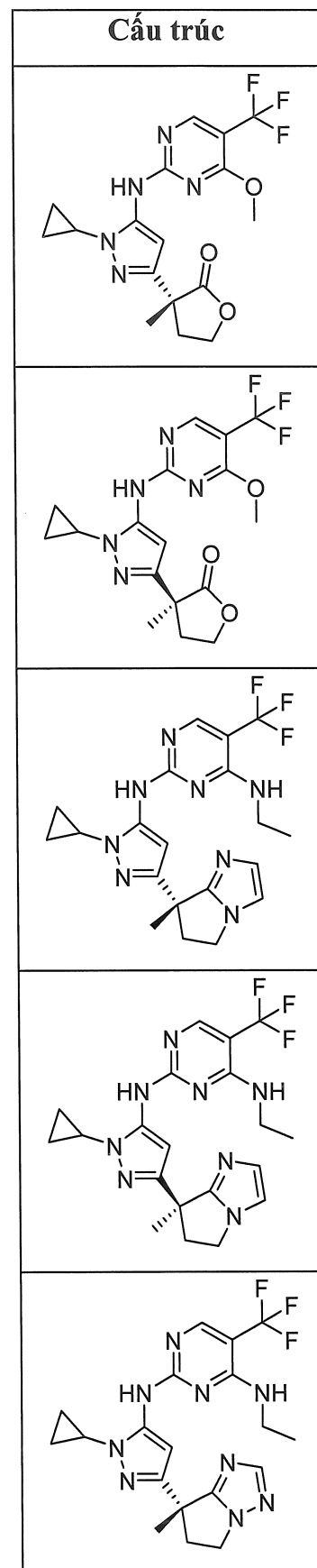
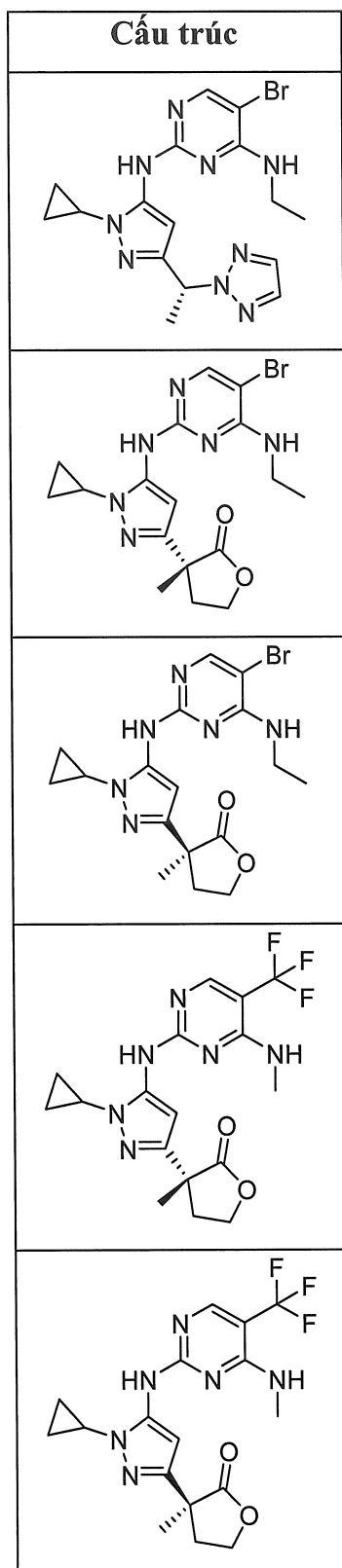
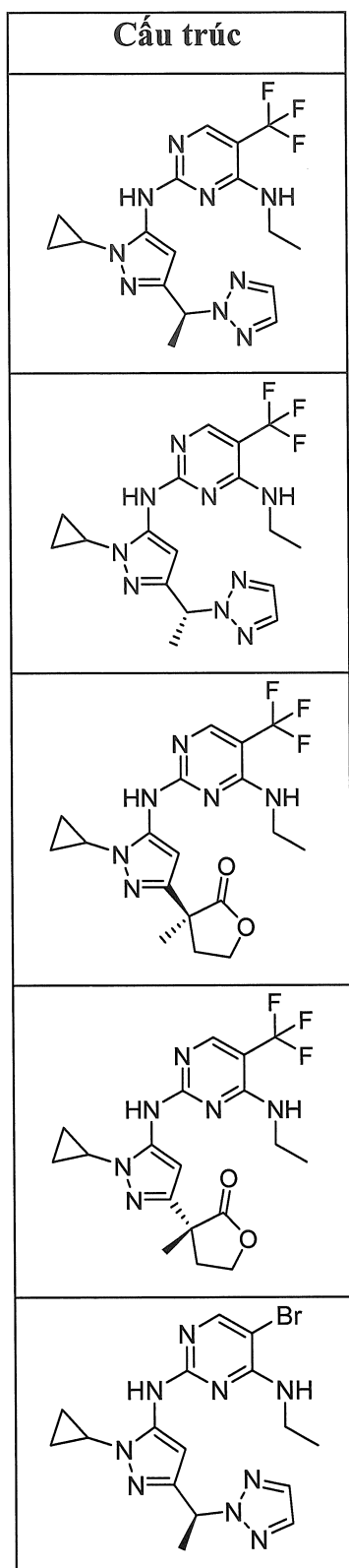






hoặc muối được dụng, chất tương tự được đơteri hóa, tiền dược chất, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó.

Bảng 2B



Cấu trúc	Cấu trúc	Cấu trúc

hoặc muối được dụng, chất tương tự được đơteri hóa, tiền được chất, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó.

Theo một phương án, hợp chất có thể là được chọn từ các hợp chất trong Bảng 2A. Sáng chế cũng bao gồm các muối được dụng, các tiền được chất, các chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó. Theo một phương án, hợp chất có thể là được chọn từ các hợp chất trong Bảng 2B. Sáng chế cũng bao gồm các muối được dụng, chất tương tự được đơteri hóa, các tiền được chất, các chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất trong Bảng 2A để sử dụng trong các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất trong Bảng 2B để sử dụng trong các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

3. Các phương pháp điều trị và sử dụng

“Sự điều trị” hoặc “quá trình điều trị” là phương pháp dùng để thu được kết quả có lợi hoặc kết quả mong muốn bao gồm cả các kết quả lâm sàng. Các kết quả lâm sàng mong muốn hoặc có lợi có thể bao gồm một hoặc nhiều tác dụng trong số các tác dụng sau đây: a) ức chế bệnh hoặc tình trạng (ví dụ, làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng hình thành từ bệnh hoặc tình trạng, và/hoặc giảm bớt mức độ của bệnh hoặc tình trạng); b) làm chậm hoặc kìm hãm sự phát triển của một hoặc nhiều triệu chứng lâm sàng gắn liền với bệnh hoặc tình trạng (ví dụ, làm ổn định bệnh hoặc tình trạng, phòng ngừa hoặc trì hoãn sự xấu đi hoặc sự tiến triển nặng của bệnh hoặc tình trạng, và/hoặc phòng ngừa hoặc trì hoãn sự lan truyền (ví dụ, hiện tượng di căn) của bệnh hoặc tình trạng); và/hoặc c) làm dịu bệnh, đó là, gây ra sự thoái triển của các triệu chứng lâm sàng (ví dụ, làm thuyên giảm tình trạng bệnh, đem lại sự thuyên giảm một phần hoặc sự thuyên giảm hoàn toàn của bệnh hoặc tình trạng, tăng cường tác dụng của một phương thuốc khác, trì hoãn sự tiến triển của bệnh, làm tăng chất lượng cuộc sống và/hoặc kéo dài mức sống thêm.

“Sự phòng ngừa” hoặc “quá trình phòng ngừa” có nghĩa là sự điều trị bất kỳ đối với bệnh hoặc tình trạng mà làm cho các triệu chứng lâm sàng của bệnh hoặc tình trạng không phát triển. Theo một số phương án, có thể cho đối tượng (bao gồm cả con người) mà có nguy cơ mắc hoặc có bệnh sử gia đình về bệnh hoặc tình trạng này dùng các hợp chất.

“Đối tượng” được dùng để chỉ động vật, như động vật có vú (bao gồm cả con người), mà đã là hoặc sẽ là mục tiêu của sự điều trị, sự quan sát hoặc thử nghiệm. Các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể là hữu ích trong liệu pháp dùng cho con người và/hoặc các ứng dụng thú y. Theo một số phương án, đối tượng này là động vật có vú. Theo một phương án, đối tượng này là con người.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu về mặt trị liệu” hoặc “lượng hữu hiệu” của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được dùng, chất tương tự được đơteri hóa, chất hồ biến, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể, tiền dược chất, hoặc chất tương tự được đơteri hóa của nó có nghĩa là lượng đủ để tác dụng vào sự điều trị khi cho đối tượng dùng, để đem lại lợi ích trị liệu như làm thuyên giảm các triệu chứng hoặc làm chậm sự tiến triển nặng của bệnh. Ví dụ, lượng hữu hiệu về mặt trị liệu có thể là lượng đủ để làm giảm triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng như được mô tả trong bản mô tả này. Lượng hữu hiệu về mặt trị liệu có thể thay đổi tùy thuộc vào đối tượng, và bệnh hoặc tình trạng đang được điều trị, trọng lượng và độ tuổi của đối tượng, mức độ trầm trọng của bệnh

hoặc tình trạng, và phương thức cho dùng, điều này có thể được xác định một cách dễ dàng bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được áp dụng cho các quần thể tế bào *in vivo* hoặc *ex vivo*. “*In vivo*” có nghĩa là trong cá thể sống, như trong động vật hoặc con người. Trong ngữ cảnh này, các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng về mặt trị liệu ở cá thể. “*Ex vivo*” có nghĩa là bên ngoài cá thể sống. Các ví dụ về quần thể tế bào *ex vivo* bao gồm các mẫu sinh học và các môi trường nuôi cấy tế bào *in vitro* bao gồm cả mẫu chất dịch hoặc mẫu mô thu được từ các cá thể. Có thể thu được các mẫu như vậy bằng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các mẫu chất dịch sinh học làm ví dụ bao gồm máu, dịch não-tủy, nước tiểu và nước bọt. Trong ngữ cảnh này, các hợp chất và chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng cho một loạt mục đích, bao gồm cả mục đích trị liệu và mục đích thử nghiệm. Ví dụ, các hợp chất và chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng *ex vivo* để xác định lịch trình và/hoặc liều dùng tối ưu của hợp chất theo sáng chế này dùng cho một chỉ định, loại tế bào, cá thể, và các thông số khác đã cho. Thông tin thu được từ cách sử dụng như vậy có thể được sử dụng cho các mục đích thử nghiệm hoặc trong lâm sàng để ấn định các quy trình dùng cho sự điều trị *in vivo*. Các cách sử dụng *ex vivo* khác mà có thể thích hợp với các hợp chất và chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này được mô tả dưới đây hoặc sẽ trở nên sáng tỏ đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất được chọn lựa có thể được xác định đặc tính thêm để kiểm tra độ an toàn hoặc liều lượng dung nạp ở người hoặc đối tượng không phải là người. Các thuộc tính như vậy có thể được kiểm tra bằng cách sử dụng các phương pháp thường đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

LRRK2 đã gắn liền với sự chuyển tiếp từ tình trạng sút kém nhận thức nhẹ sang bệnh Alzheimer; loạn vận động do L-Dopa kích thích (Hurley và cộng sự, Eur. J. Neurosci., Tập số 26, 2007, 171-177); các rối loạn CNS gắn liền với sự tăng sinh và sự di chuyển của tế bào thần kinh tiền sinh, và sự điều hòa LRRK2 có thể có tính hữu dụng trong việc cải thiện các kết quả thần kinh học sau khi tổn thương do thiếu máu cục bộ, và kích thích sự hồi phục của chức năng CNS sau khi tổn thương tế bào thần kinh như đột quỵ do thiếu máu cục bộ, tổn thương não do chấn thương, hoặc tổn thương tủy sống (Milosevic và cộng sự, Neurodegen., Tập số 4, 2009, 25; See Zhang và cộng sự, J. Neurosci. Res. Tập số 88, 2010, 3275-3281); bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, xơ cứng rải rác, và bệnh sa sút trí tuệ do

HIV kích thích (xem tài liệu: Milosevic và cộng sự, *Mol. Neurodegen.*, Tập số 4, 2009, 25); thận, vú, tuyến tiền liệt (ví dụ, khối u rắn), máu và ung thư phổi, và bệnh bạch cầu phát sinh từ tủy xương cấp tính (AML); u bạch huyết và các bệnh bạch cầu (xem tài liệu: Ray và cộng sự, *J. Immunolo.*, Tập số 230, 2011, 109); đa u tủy (Chapman và cộng sự, *Nature*, Tập số 471, 2011, 467-472); ung thư biểu mô tuyến giáp và ung thư biểu mô thận dạng nhú; đa u tủy (Chapman và cộng sự, *Nature*, Tập số 471, 2011, 467-472); các bệnh về hệ miễn dịch, bao gồm cả viêm đa khớp dạng thấp, chứng thiếu máu tán huyết tự miễn dịch của lupus ban đỏ toàn thân, chứng bất sản hồng cầu đơn thuần, ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn (idiopathic thrombocytopenic purpura-ITP), hội chứng Evans, viêm mạch, các rối loạn da bong, bệnh đái tháo đường loại 1, hội chứng Sjogren, bệnh Delvick, và bệnh viêm cơ (Nakamura và cộng sự, *DNA Res.* Tập số 13(4), 2006, 169-183; Xem tài liệu: Engel và cộng sự, *Pharmacol. Rev.* Tập số 63, 2011, 127-156; Homam và cộng sự, *J. Clin. Neuromuscular Disease*, Tập số 12, 2010, 91-102); viêm cột sống dính khớp và tình trạng lây nhiễm bệnh phong cùi (DAnoy và cộng sự, *PLoS Genetics*, Tập số 6(12), 2010, e1001195, 1-5; Xem tài liệu: Zhang và cộng sự, *N. Eng. J. Med.* Tập số 361, 2009, 2609-2618); các bệnh lý synuclein alpha, các bệnh lý tau (xem tài liệu: Li và cộng sự, 2010 *Neurodegen. Dis.* Tập số 7, 2010, 265-271); bệnh Gaucher (xem tài liệu: Westbroek và cộng sự, *Trends. Mol. Med.* Tập số 17, 2011, 485-493); các bệnh về bệnh lý tau đặc trưng bởi quá trình phosphoryl hóa quá mức của Tau như bệnh não có đám ưa bạc, bệnh Pick, thoái hóa vỏ não-đáy não, liệt trên nhân ngày càng nặng, và bệnh di truyền sa sút trí tuệ do thoái hóa thùy trán-thái dương và hội chứng Parkinson liên quan đến nhiễm sắc thể 17 (xem tài liệu: Goedert, M và Jakes, R, *Biochemica et Biophysica Acta*, Tập số 1739, 2005, 240-250); các bệnh đặc trưng bởi các mức dopamin bị giảm bớt như các triệu chứng cai thuốc/tái phát gắn liền với chứng nghiện thuốc (xem tài liệu: Rothman và cộng sự, *og. Brain Res.*, Tập số 172, 2008, 385); các đáp ứng có khuynh hướng gây viêm vi tế bào thần kinh đệm (xem tài liệu: Moehle và cộng sự, *J. Neuroscience* Tập số 32, 2012, 1602-1611); sự phát sinh bệnh của bệnh Crohn (xem tài liệu: Barrett và cộng sự, *Nature Genetics*, Tập số 40, 2008, 955-962); và bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (amyotrophic lateral sclerosis-ALS). Đã cho thấy rằng hoạt tính LRRK2 tăng có thể là đặc điểm của ALS. Đã quan sát thấy các mức được tăng cao một cách đáng kể của ARN thông tin của LRRK2 ở các nguyên bào sợi của các bệnh nhân mắc bệnh Niemann-Pick Loại C (NPC), thể hiện chức năng LRRK2 bất thường có thể đóng một vai trò nào đó trong các rối loạn thể tiêu bào.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế này đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng do, ít nhất là một phần, LRRK2 làm trung gian. Cụ thể là, sáng chế này đề xuất các phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị rối loạn gắn liền với LRRK2 ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú đã nêu dùng lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của hợp chất trong Bảng 1A hoặc Bảng 1B hoặc chế phẩm trị liệu theo sáng chế này. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng do, ít nhất là một phần, LRRK2 làm trung gian là bệnh thoái hóa thần kinh, ví dụ, rối loạn hệ thần kinh trung ương (CNS), như bệnh Parkinson (PD), bệnh Alzheimer (AD), bệnh sa sút trí tuệ (bao gồm cả bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy và bệnh sa sút trí tuệ do mạch máu não), bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), tình trạng loạn chức năng trí nhớ liên quan đến tuổi tác, tình trạng sút kém nhận thức nhẹ (ví dụ, bao gồm cả sự chuyển tiếp từ tình trạng sút kém nhận thức nhẹ sang bệnh Alzheimer), bệnh não có đốm u bạc, các rối loạn thể tiêu bào (ví dụ, bệnh Niemann-Pick Loại C, bệnh Gaucher) thoái hóa vỏ não-đáy não, liệt trên nhân ngày càng nặng, bệnh di truyền sa sút trí tuệ do thoái hóa thùy trán-thái dương và hội chứng Parkinson liên quan đến nhiễm sắc thể 17 (FTDP-17), các triệu chứng cai thuốc/tái phát gắn liền với chứng nghiện thuốc, loạn vận động do L-Dopa kích thích, bệnh Huntington (HD), và bệnh sa sút trí tuệ gắn liền với HIV (HAD). Theo các phương án khác, rối loạn này là bệnh do thiếu máu cục bộ của các cơ quan bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở não, tim, thận và gan.

Theo một số phương án khác, bệnh hoặc tình trạng do, ít nhất là một phần, LRRK2 làm trung gian này là bệnh ung thư. Theo các phương án cụ thể nhất định, ung thư này là ung thư tuyến giáp, thận (bao gồm cả thận dạng nhú), vú, phổi, máu, và ung thư tuyến tiền liệt (ví dụ, khối u rắn), các bệnh bạch cầu (bao gồm cả bệnh bạch cầu phát sinh từ tủy xương cấp tính (AML)), hoặc u bạch huyết. Theo một số phương án, ung thư này là ung thư thận, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư máu, ung thư dạng nhú, ung thư phổi, bệnh bạch cầu phát sinh từ tủy xương cấp tính, hoặc đa u tủy.

Theo các phương án khác, các hợp chất hiện được bộc lộ thì được sử dụng trong các phương pháp dùng cho việc điều trị các rối loạn viêm. Theo một số phương án, rối loạn này là bệnh viêm về ruột, như bệnh Crohn hoặc viêm loét kết tràng (cả hai cùng được gọi là bệnh viêm ruột). Theo các phương án khác, bệnh viêm này là bệnh phong cùi, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, viêm đa khớp dạng thấp, hoặc viêm cột sống dính khớp. Theo một số phương án, bệnh viêm này là bệnh phong cùi, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, viêm loét kết tràng, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, viêm đa khớp dạng thấp, hoặc viêm cột sống dính khớp.

Theo các phương án khác, các hợp chất hiện được bộc lộ là được sử dụng trong các phương pháp dùng cho việc điều trị bệnh xơ cứng rải rác, lupus ban đỏ toàn thân, chứng thiếu máu tán huyết tự miễn dịch, chứng bất sản hồng cầu đơn thuần, ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn (ITP), hội chứng Evans, viêm mạch, các rối loạn da bong, bệnh đái tháo đường loại 1, hội chứng Sjogren, bệnh Devic và bệnh viêm cơ.

Các phương án khác bao gồm các phương pháp tăng cường trí nhớ nhận thức của đối tượng, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng cần đến việc điều trị dùng lượng hữu hiệu của chế phẩm chứa hợp chất trong Bảng 1A, Bảng 1B, Bảng 2A hoặc Bảng 2B.

Các phương án khác bao gồm cách sử dụng các hợp chất hiện được bộc lộ trong liệu pháp. Một số phương án bao gồm cách sử dụng chúng trong việc điều trị bệnh thoái hóa thần kinh, ung thư, hoặc bệnh viêm.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất hiện được bộc lộ để sử dụng trong việc điều trị bệnh Alzheimer, loạn vận động do L-Dopa kích thích, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ, ALS, ung thư thận, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư máu, ung thư dạng nhú, ung thư phổi, bệnh bạch cầu phát sinh từ tủy xương cấp tính, đa u tủy, bệnh phong cùi, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, viêm loét kết tràng, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, viêm đa khớp dạng thấp, hoặc viêm cột sống dính khớp.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất cách sử dụng các hợp chất hiện được bộc lộ cho việc sản xuất được phẩm dùng để điều trị bệnh thoái hóa thần kinh, ung thư, hoặc bệnh viêm.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất cách sử dụng các hợp chất hiện được bộc lộ cho việc sản xuất được phẩm dùng để điều trị bệnh Alzheimer, loạn vận động do L-Dopa kích thích, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, ung thư thận, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư máu, ung thư dạng nhú, ung thư phổi, bệnh bạch cầu phát sinh từ tủy xương cấp tính, đa u tủy, bệnh phong cùi, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, viêm loét kết tràng, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, viêm đa khớp dạng thấp, hoặc viêm cột sống dính khớp.

Thuật ngữ “chấn thương” như được sử dụng trong bản mô tả này được dùng để chỉ sự hư hại thể chất bất kỳ cho cơ thể do bạo lực, tai nạn, sự đứt gãy v.v. gây ra. Thuật ngữ “thiếu máu cục bộ” được dùng để chỉ rối loạn tim mạch đặc trưng bởi tình trạng oxy thấp thường do sự cản trở quá trình cung cấp máu động mạch hoặc dòng chảy của máu không thích hợp dẫn đến chứng giảm oxy-huyết ở mô. Thuật ngữ “đột quỵ” được dùng để chỉ các rối loạn

tim mạch do cục đông máu hoặc hiện tượng chảy máu trong não gây ra, thông thường nhất là do sự gián đoạn về dòng chảy của máu trong não khi mà cục đông chẹn mạch máu gây ra, và theo các phương án nhất định của sáng chế, thuật ngữ đột quy được dùng để chỉ đột quy do thiếu máu cục bộ hoặc đột quy do xuất huyết. Thuật ngữ “nhồi máu cơ tim” được dùng để chỉ rối loạn tim mạch đặc trưng bởi hoại tử có khoanh vùng hình thành từ sự cản trở quá trình cung cấp máu.

Theo các phương án nhất định, sáng chế này đề cập đến các hợp chất dùng để ức chế hiện tượng chết tế bào, trong đó các hợp chất này được thể hiện trong Bảng 1A, Bảng 1B, Bảng 2A hoặc Bảng 2B. Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế này là các chất ức chế của hiện tượng chết tế bào. Trong trường hợp bất kỳ, tốt hơn, nếu các hợp chất theo sáng chế này sử dụng tác dụng của chúng đối với việc ức chế hiện tượng chết tế bào ở mức nồng độ nhỏ hơn khoảng 50 micromol, tốt hơn nữa, nếu ở mức nồng độ nhỏ hơn khoảng 10 micromol, và tốt hơn cả, nếu ở mức nồng độ nhỏ hơn 1 micromol.

4. Kit

Được đề xuất trong bản mô tả này còn là kit mà bao gồm hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng, chất tương tự được đoteri hóa, chất hồ biến, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể, tiền dược chất, hoặc chất tương tự được đoteri hóa của nó, và dạng đóng gói thích hợp. Theo một phương án, kit còn bao gồm các hướng dẫn dùng cho việc sử dụng. Theo một khía cạnh, kit bao gồm hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng, chất tương tự được đoteri hóa, chất hồ biến, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể, tiền dược chất, hoặc chất tương tự được đoteri hóa của nó, và nhãn và/hoặc các hướng dẫn dùng cho việc sử dụng các hợp chất trong việc điều trị các chỉ định, bao gồm cả các bệnh hoặc tình trạng, được mô tả trong bản mô tả này.

Được đề xuất trong bản mô tả này còn là các vật dụng do sản xuất mà bao gồm hợp chất được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được dụng, chất tương tự được đoteri hóa, chất hồ biến, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể, tiền dược chất, hoặc chất tương tự được đoteri hóa của nó trong vật chứa thích hợp. Vật chứa này có thể là lọ, bình, ống thuốc tiêm, bơm tiêm được nạp sẵn, và túi truyền trong tĩnh mạch.

5. Các chế phẩm dược và phương thức cho dùng

Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này thường được cho dùng dưới dạng chế phẩm dược. Vì vậy, được đề xuất trong bản mô tả này còn là các chế phẩm dược mà chứa một hoặc nhiều hợp chất trong số các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được

dụng, chất tương tự được đơteri hóa, chất hồ biến, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể, tiền dược chất, hoặc chất tương tự được đơteri hóa của nó và một hoặc nhiều chất dẫn dược dụng được chọn lựa từ các chất mang, chất phụ trợ và tá dược. Các chất dẫn dược dụng thích hợp có thể bao gồm, ví dụ, các chất pha loãng trợ rắn và các chất độn đầy, các chất pha loãng, bao gồm cả dung dịch nước vô trùng và các dung môi hữu cơ khác nhau, chất tăng cường độ thấm, chất làm tan và chất phụ trợ. Các chế phẩm như vậy được điều chế theo phương thức đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật dược. Ví dụ, xem tài liệu: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. xuất bản lần thứ 17 (1985); và Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. xuất bản lần thứ 3 (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

Có thể cho dùng các chế phẩm dược này theo một liều đơn lẻ hoặc nhiều liều. Có thể cho dùng chế phẩm dược này bằng các phương pháp khác nhau bao gồm cả, ví dụ, các đường dùng qua trực tràng, phía má khoang miệng, trong mũi và qua da. Theo các phương án nhất định, có thể cho dùng chế phẩm dược này bằng phương pháp tiêm trong động mạch, theo kiểu trong tĩnh mạch, theo kiểu trong màng bụng, theo phương thức ngoài đường tiêu hóa, theo kiểu trong cơ, theo kiểu dưới da, bằng đường miệng, theo kiểu khu trú, hoặc ở dạng chất xông hít.

Một phương thức cho dùng là ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, bằng phương pháp tiêm. Các dạng mà các chế phẩm dược được mô tả trong bản mô tả này có thể được sáp nhập vào đó để cho dùng bằng phương pháp tiêm bao gồm, ví dụ, huyền phù nước hoặc huyền phù dầu, hoặc nhũ tương, với dầu vừng, dầu ngô, dầu hạt bông, hoặc dầu lạc, cũng như cồn ngọt, manitol, dextroza, hoặc dung dịch nước vô trùng, và các chất dẫn dược tương tự.

Phương thức dùng qua đường miệng có thể là một đường dùng khác của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Việc cho dùng có thể là thông qua, ví dụ, viên nang hoặc viên nén được phủ để tan trong ruột. Trong việc tạo các chế phẩm dược mà bao gồm ít nhất một hợp chất được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối dược dụng, chất tương tự được đơteri hóa, chất hồ biến, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể, tiền dược chất, hoặc chất tương tự được đơteri hóa của nó, thì thành phần có hoạt tính thường được pha loãng bằng tá dược và/hoặc được bao lấy trong một chất mang mà có thể là dưới dạng viên nang, gói, giấy hoặc vật chứa khác. Khi tá dược đóng vai trò là chất pha loãng, thì nó có thể là dưới dạng chất liệu rắn, bán rắn, hoặc lỏng, chất này đóng vai trò là chất dẫn, chất mang hoặc môi trường cho thành phần có hoạt tính. Vì vậy, các chế phẩm có thể

là dưới dạng viên nén, viên tròn, bột, viên thuốc hình thoi, gói, viên nhện, cốm ngọt, huyền phù, nhũ tương, dung dịch, xi rô, sol khí (ở dạng chất rắn hoặc trong môi trường lỏng), thuốc mỡ chứa, ví dụ, lên đến 10% theo trọng lượng của hợp chất có hoạt tính, viên nang gelatin mềm và viên nang gelatin cứng, dung dịch tiêm vô trùng, và bột được đóng gói vô trùng.

Một số ví dụ về tá dược thích hợp bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acacia, canxi phosphat, alginat, tragacan, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, nước vô trùng, xi rô, và metyl xenluloza. Ngoài ra, các dạng chế phẩm này có thể còn bao gồm các chất làm trơn như talc, magie stearat, và dầu khoáng; chất thấm ướt; chất nhũ hóa và chất tạo huyền phù; các chất bảo quản như metyl và propylhydroxy-benzoat; chất làm ngọt; và chất tạo hương vị.

Các chế phẩm mà chứa ít nhất một hợp chất được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được dụng, chất tương tự được đơteri hóa, chất hồ biến, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể, tiền dược chất, hoặc chất tương tự được đơteri hóa của nó có thể được tạo dạng chế phẩm để đem lại quá trình giải phóng nhanh, được duy trì hoặc trì hoãn của thành phần có hoạt tính sau khi cho đối tượng dùng bằng cách sử dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hệ thống phân phối thuốc giải phóng có kiểm soát dùng cho phương thức dùng qua đường miệng bao gồm các hệ thống bơm thẩm thấu và các hệ thống hòa tan chứa bể chứa được phủ bằng polyme hoặc các dạng chế phẩm cơ chất polyme-thuốc. Miếng dán tác dụng qua da có thể được sử dụng để đem lại sự tiêm truyền liên tục hoặc không liên tục của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này theo lượng có kiểm soát. Miếng dán tác dụng qua da có thể được kiến tạo cho quá trình phân phối liên tục, theo nhịp đập, hoặc theo nhu cầu của các dược chất.

Đối với việc điều chế các chế phẩm rắn như viên nén, thì thành phần có hoạt tính chính yếu có thể được trộn với tá dược để tạo ra chế phẩm được tạo công thức bào chế sơ bộ rắn chứa hỗn hợp thuần nhất của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được dụng, chất tương tự được đơteri hóa, chất hồ biến, chất đồng phân lập thể, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể, tiền dược chất, hoặc chất tương tự được đơteri hóa của nó. Khi đề cập đến các chế phẩm được tạo công thức bào chế sơ bộ này là thuần nhất, thì thành phần có hoạt tính có thể được phân tán một cách đồng đều khắp chế phẩm sao cho chế phẩm có thể được chia thêm một cách dễ dàng thành các dạng liều lượng đơn vị hữu hiệu theo kiểu ngang bằng nhau như viên nén, viên tròn và viên nang.

Viên nén hoặc viên tròn của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được phủ hoặc được tạo hợp chất để đem lại dạng liều lượng đạt được ưu điểm của tác dụng kéo dài, hoặc để bảo vệ khỏi các điều kiện axit của dạ dày. Ví dụ, viên nén hoặc viên tròn có thể bao gồm hợp phần liều trong và hợp phần liều ngoài, hợp phần liều ngoài là dưới dạng lớp vỏ phủ lên hợp phần liều trong. Hai hợp phần này có thể được chia tách bởi lớp bao tan ở ruột có tác dụng chống lại hiện tượng phân rã trong dạ dày và cho phép hợp phần trong di chuyển nguyên vẹn vào tá tràng hoặc tri hoãn được trong quá trình giải phóng. Một loạt chất liệu có thể được sử dụng cho các lớp phủ hoặc lớp bao tan ở ruột như vậy, các chất liệu như vậy bao gồm một số axit polyme và các hỗn hợp của axit polyme với các chất liệu như senlac, rượu xetyl và xenluloza axetat.

Các chế phẩm dùng cho phương pháp xông hít hoặc phương pháp thổi vào có thể bao gồm dung dịch và huyền phù trong dung môi nước hoặc dung môi hữu cơ được dùng, hoặc các hỗn hợp của chúng, và bột. Các chế phẩm rắn hoặc lỏng có thể chứa các tá dược được dùng thích hợp như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, các chế phẩm được cho dùng bằng đường miệng hoặc đường hô hấp mũi để có được tác dụng cục bộ hoặc tác dụng toàn thân. Theo các phương án khác, các chế phẩm trong các dung môi được dùng có thể được khí dung hóa bằng cách sử dụng khí trơ. Dung dịch được khí dung hóa có thể được xông hít một cách trực tiếp từ thiết bị khí dung hóa hoặc thiết bị khí dung hóa có thể được gắn kết vào mặt nạ chụp đường thở, hoặc máy thở áp suất dương ngắt quãng. Có thể cho dùng các chế phẩm dạng dung dịch, huyền phù, hoặc chế phẩm bột, tốt hơn, nếu bằng đường miệng hoặc qua đường mũi, từ các thiết bị mà phân phối dạng chế phẩm này theo một phương thức thích hợp.

6. Phân chia liều lượng

Mức liều lượng cụ thể của hợp chất theo đơn này dùng cho đối tượng cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào một loạt yếu tố bao gồm cả hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, độ tuổi, thể trọng, sức khỏe tổng quát, giới tính, chế độ ăn, thời gian cho dùng, đường cho dùng, và tốc độ bài tiết, dạng kết hợp thuốc và mức độ trầm trọng của bệnh cụ thể ở đối tượng trải qua liệu pháp. Ví dụ, liều lượng có thể được biểu đạt ở dạng một số miligam của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này cho mỗi kilogam thể trọng của đối tượng (mg/kg). Các mức liều lượng là từ khoảng 0,1mg/kg đến 150mg/kg có thể là thích hợp. Theo một số phương án, khoảng từ 0,1 đến 100mg/kg có thể là thích hợp. Theo các phương án khác, liều lượng là từ 0,5mg/kg đến 60mg/kg có thể là thích hợp. Theo một số phương án, liều

lượng là từ khoảng 0,0001 đến khoảng 100 mg cho mỗi kg thể trọng cho mỗi ngày, từ khoảng 0,001 đến khoảng 50 mg của hợp chất cho mỗi kg thể trọng, hoặc từ khoảng 0,01 đến khoảng 10 mg của hợp chất cho mỗi kg thể trọng có thể là thích hợp. Việc chuẩn hóa theo thể trọng của đối tượng thì đặc biệt hữu ích khi điều chỉnh các liều lượng giữa các đối tượng có kích cỡ khác biệt lớn, như xảy ra khi sử dụng thuốc ở cả trẻ em và người lớn hoặc khi chuyển đổi liều lượng hữu hiệu ở đối tượng không phải là người như chó thành liều lượng thích hợp cho đối tượng là người.

Liều lượng hằng ngày cũng có thể được mô tả là tổng lượng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được cho dùng cho mỗi liều lượng hoặc cho mỗi ngày. Liều lượng hằng ngày của hợp chất trong Bảng 1A, Bảng 1B, Bảng 2A hoặc Bảng 2B có thể là từ khoảng 1 mg đến 4.000mg, từ khoảng 2.000 đến 4.000mg/ngày, từ khoảng 1 đến 2.000mg/ngày, từ khoảng 1 đến 1.000mg/ngày, từ khoảng 10 đến 500mg/ngày, từ khoảng 20 đến 500mg/ngày, từ khoảng 50 đến 300mg/ngày, từ khoảng 75 đến 200mg/ngày, hoặc từ khoảng 15 đến 150mg/ngày.

Khi được cho dùng bằng đường miệng, tổng liều lượng hằng ngày cho đối tượng là người có thể là từ 1 mg đến 1.000mg, từ khoảng 1.000-2.000mg/ngày, từ khoảng 10-500mg/ngày, từ khoảng 50-300mg/ngày, từ khoảng 75-200mg/ngày, hoặc từ khoảng 100-150mg/ngày. Các hợp chất theo đơn này hoặc các chế phẩm của chúng có thể được cho dùng một lần, hai lần, ba, bốn, hoặc nhiều lần hơn nữa hằng ngày, bằng cách sử dụng phương thức thích hợp bất kỳ được mô tả trên đây.

Theo một phương án cụ thể, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng dùng liều lượng hằng ngày ban đầu là khoảng 1 đến 800 mg hợp chất được mô tả trong bản mô tả này và làm tăng liều lượng bằng các lượng gia tăng cho đến khi đạt được độ hiệu nghiệm lâm sàng. Các lượng gia tăng là khoảng 5, 10, 25, 50, hoặc 100 mg có thể được sử dụng để làm tăng liều lượng. Có thể làm tăng liều lượng hằng ngày, cách ngày, hai lần cho mỗi tuần, hoặc một lần cho mỗi tuần.

7. Liều pháp kết hợp

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, có thể cho dùng các hợp chất ở dạng kết hợp với các chất khác, bao gồm (nhưng không chỉ giới hạn ở) các hợp chất là các chất ức chế hiện tượng tự hủy tế bào; các chất ức chế poly(ADP-riboza) polymeraza-PARP; các chất ức chế Src; các chất dùng cho việc điều trị rối loạn tim mạch; cao huyết áp, chứng tăng cholesterol huyết và bệnh đái tháo đường loại II; chất chống viêm, chất chống huyết khối; chất phân

giải fibrin; chất kháng tiểu cầu, chất khử lipid, chất ức chế thrombin trực tiếp; chất ức chế thụ thể glycoprotein IIb/IIIa; chất chặn kênh canxi; chất chặn thụ thể tác động adrenalin-beta; các chất ức chế xyclooxygenaza (ví dụ, COX-1 và COX-2); chất ức chế hệ thống angiotensin (ví dụ, chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE)); chất ức chế renin; và/hoặc chất mà liên kết vào các phân tử kết dính tế bào và ức chế khả năng của các bạch cầu trong việc gắn kết vào các phân tử như vậy (ví dụ, polypeptit, kháng thể đa dòng và kháng thể đơn dòng).

Theo các phương án khác, có thể cho dùng các hợp chất theo sáng chế này ở dạng kết hợp với một chất phụ thêm có hoạt tính đối với việc điều trị bệnh thoái hóa thần kinh. Ví dụ, theo một số phương án, các hợp chất được cho dùng ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu phụ thêm hữu ích cho việc điều trị bệnh Parkinson. Theo một số phương án, chất trị liệu phụ thêm này là L-dopa (ví dụ, Sinemet®), một chất chủ vận tác động dopamin (ví dụ, Ropinerol hoặc Pramipexole), chất ức chế catechol-O-metyltransferaza (COMT) (ví dụ, Entacapone), chất ức chế L-monoamin oxidaza (MAO) (ví dụ, selegiline hoặc rasagiline) hoặc một chất mà làm tăng mức giải phóng dopamin (ví dụ, Zonisamide).

Sáng chế này còn đề xuất các dạng kết hợp của hai hoặc nhiều hợp chất mà ức chế hiện tượng hoại tử tế bào hơn nữa (ví dụ, hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này và một chất phụ thêm dùng để ức chế hiện tượng hoại tử). Sáng chế này còn đề xuất các dạng kết hợp của một hoặc nhiều hợp chất mà ức chế hiện tượng hoại tử tế bào được kết hợp với một hoặc nhiều chất hoặc hợp chất phụ thêm (ví dụ, các hợp chất trị liệu khác dùng cho quá trình điều trị bệnh, tình trạng, hoặc sự lây nhiễm).

8. Tổng hợp các hợp chất

Các hợp chất có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này và các cải biến thông thường của các phương pháp đó, mà được đưa ra một cách rõ trong bản mô tả này và các phương pháp được biết rõ trong lĩnh vực này. Các phương pháp tổng hợp thông thường và đã biết có thể được sử dụng cùng với các hướng dẫn trong bản mô tả này. Việc tổng hợp các hợp chất điển hình được mô tả trong bản mô tả này có thể được thực hiện như được mô tả trong phần các ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây. Nếu có sẵn, các chất phản ứng có thể mua được trên thị trường, ví dụ, từ Sigma Aldrich hoặc các nhà cung cấp hóa chất khác.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này và các cải biến thông thường của các phương pháp đó, mà được

đưa ra một cách rõ trong bản mô tả này và các phương pháp được biết rõ trong lĩnh vực này. Các phương pháp tổng hợp thông thường và đã biết có thể được sử dụng cùng với các hướng dẫn trong bản mô tả này. Việc tổng hợp các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được thực hiện như được mô tả trong phần các ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây. Nếu có sẵn, các chất phản ứng có thể mua được trên thị trường, ví dụ, từ Sigma Aldrich hoặc các nhà cung cấp hóa chất khác.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế từ các vật liệu ban đầu có sẵn bằng cách sử dụng, ví dụ, các phương pháp và quy trình tổng quát dưới đây. Cần phải hiểu rằng trong các điều kiện xử lý điển hình hoặc được ưu tiên (tức là, nhiệt độ phản ứng, thời gian, tỷ lệ mol của chất phản ứng, dung môi, áp suất, v.v.) được đưa ra, các điều kiện xử lý khác cũng có thể được sử dụng trừ khi có quy định khác. Các điều kiện phản ứng tối ưu có thể thay đổi với các chất phản ứng hoặc dung môi cụ thể được sử dụng, nhưng các điều kiện như vậy có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bằng các quy trình tối ưu hóa thông thường.

Ngoài ra, người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này sẽ thấy rõ là, các nhóm bảo vệ thông thường có thể là cần thiết để ngăn ngừa các nhóm chức nhất định tham gia phản ứng không mong muốn. Các nhóm bảo vệ thích hợp cho các nhóm chức cụ thể khác nhau cũng như các điều kiện thích hợp để bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm chức cụ thể này được biết rõ trong lĩnh vực này. Ví dụ, nhiều nhóm bảo vệ được mô tả trong tài liệu của Wuts, P. G. M., Greene, T. W., & Greene, T. W. (2006). *Greene's protective groups in organic synthesis*. Hoboken, N.J., Wiley-Interscience, và các tài liệu được trích dẫn ở đây.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm một hoặc nhiều tâm bất đối xứng. Do đó, nếu muốn, các hợp chất này có thể được điều chế hoặc được tách dưới các dạng đồng phân lập thể tinh khiết, tức là, dưới dạng các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang riêng biệt hoặc dưới dạng hỗn hợp được làm giàu chất đồng phân lập thể. Tất cả đồng phân lập thể như vậy (và các hỗn hợp được làm giàu) được bao gồm trong phạm vi của sáng chế, trừ khi có quy định khác. Các chất đồng phân lập thể tinh khiết (hoặc các hỗn hợp được làm giàu) có thể được điều chế bằng cách sử dụng, ví dụ các vật liệu ban đầu quang hoạt hoặc các chất phản ứng lập thể chọn lọc đã biết trong lĩnh vực này. Cách khác, hỗn hợp racemic của các hợp chất như vậy có thể được tách ra bằng cách sử dụng, ví dụ, sắc ký cột tách chất đồng phân quang học, các chất phân giải chất đồng phân quang học và các phương pháp tương tự.

Các vật liệu ban đầu cho các phản ứng dưới đây nói chung là các hợp chất đã biết hoặc có thể được điều chế bằng các quy trình đã biết hoặc các quy trình cải biến hiển nhiên từ các quy trình này. Ví dụ, nhiều vật liệu ban đầu có bán trên thị trường từ các nhà cung cấp thương mại như Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA), Bachem (Torrance, California, USA), Emka-Chemce hoặc Sigma (St. Louis, Missouri, USA). Các vật liệu ban đầu khác có thể được điều chế bằng các quy trình cải biến hiển nhiên từ các quy trình này, được mô tả trong các tài liệu tham khảo chuẩn như Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Tập 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Tập 1-5, và Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, Tập 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, xuất bản lần thứ 5, 2001), và Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

Các thuật ngữ “dung môi,” “dung môi hữu cơ trơ” hoặc “dung môi trơ” đề cập đến dung môi trơ dưới các điều kiện của phản ứng mà được mô tả liên quan (bao gồm, ví dụ, benzen, toluen, axetonitril, tetrahydrofuran (“THF”), dimetylformamit (“DMF”), cloroform, metylen clorua (hoặc diclometan), dietyl ete, metanol, pyridin và các dung môi tương tự). Trừ khi có quy định ngược lại, các dung môi được sử dụng trong các phản ứng theo sáng chế là các dung môi hữu cơ trơ, và các phản ứng được thực hiện trong môi trường khí trơ, tốt hơn là nitơ.

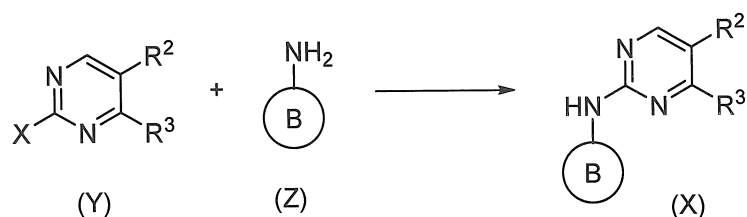
Thuật ngữ “q.s.” nghĩa là bổ sung lượng đủ để có được chức năng đã nêu, ví dụ, để tạo được dung dịch với thể tích mong muốn (tức là, 100%).

Cần hiểu rằng trong mỗi sơ đồ trên đây, việc đưa thêm nhóm thế bất kỳ có thể tạo ra một số sản phẩm đồng phân (bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các chất đồng phân đối ảnh hoặc một hoặc nhiều các chất đồng phân không đối quang) bất kỳ hoặc tất cả các chất đồng phân này có thể được tách và tinh chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường. Khi các hợp chất được làm giàu hoặc tinh khiết quang học được mong muốn, sắc ký tách chất đồng phân quang học và/hoặc các vật liệu ban đầu được làm giàu hoặc tinh khiết quang học có thể được sử dụng như thường được sử dụng trong lĩnh vực này hoặc như được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Quy trình tổng hợp tổng quát

Sơ đồ Phản ứng Tổng quát I dưới đây minh họa phương pháp tổng quát để điều chế các hợp chất được mô tả ở đây.

Sơ đồ I



Trên Sơ đồ Phản ứng Tổng quát I, các hợp chất có công thức (X) được điều chế bằng cách liên hợp pyrimidin được thế có công thức (Y) với amin có công thức (Z), trong đó R^2 , R^3 , vòng B và m được xác định như trong công thức bất kỳ trong số các công thức được đưa ra trong bản mô tả này hoặc bằng các hợp chất cụ thể được lấy ví dụ trong Bảng 1A, Bảng 1B, Bảng 2A hoặc Bảng 2B, và X là nhóm rời chuyển. Theo các phương án nhất định, X là halo. Các hợp chất thích hợp có công thức (Y) hoặc (Z) có thể được điều chế theo các phương án cụ thể hơn được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế mà theo hoặc bởi các phương pháp được người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Liên hợp các hợp chất có công thức (Y) và (Z) với sự có mặt của axit, tạo ra hợp chất có công thức (X). Theo một số phương án, axit này là axit toluen sulfonic hoặc axit trifloaxetic. Theo một số phương án, liên hợp các hợp chất có công thức (Y) và (Z) với sự có mặt của bazơ tạo ra hợp chất có công thức (X). Theo một số phương án, bazơ này là trietylamin.

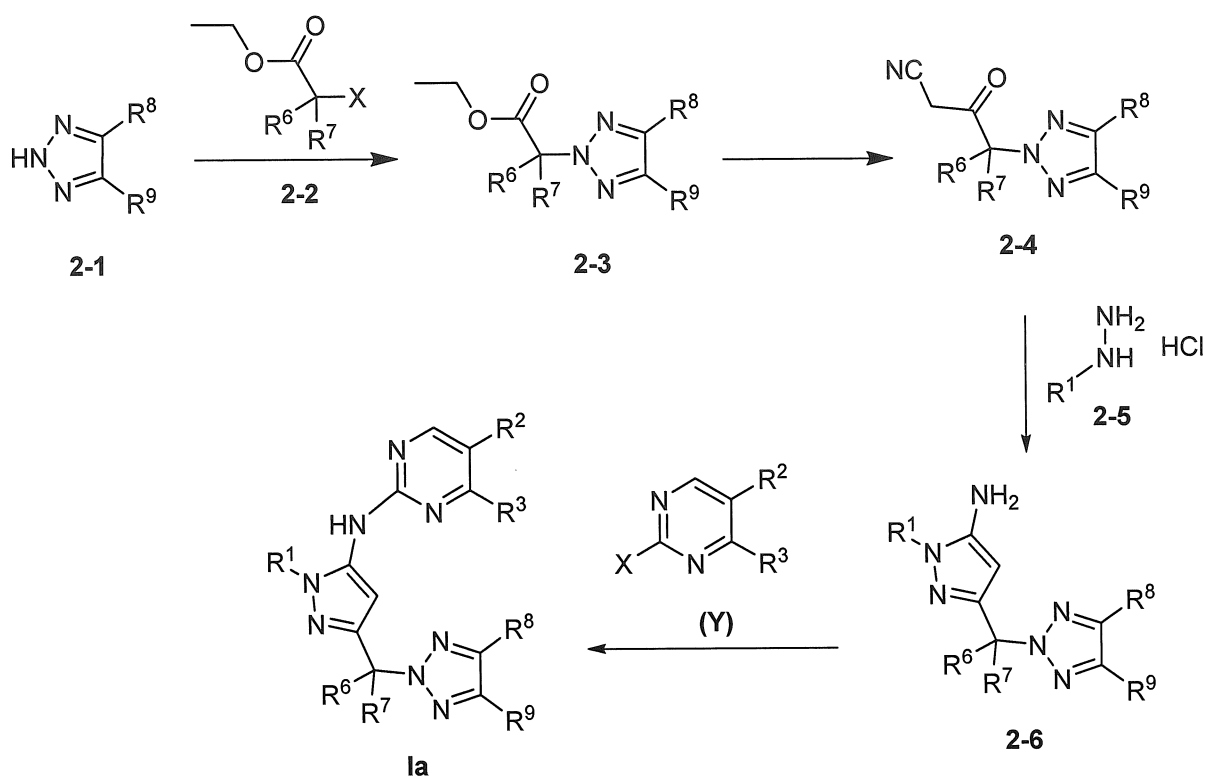
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (X) bao gồm bước liên hợp hợp chất có công thức (Y) với hợp chất có công thức (Z) dưới các điều kiện để tạo ra hợp chất có công thức (X), trong đó R^1 , R^2 , R^3 , vòng B và m được xác định như trong công thức bất kỳ trong số các công thức được đưa ra trong bản mô tả này hoặc bằng các hợp chất cụ thể được lấy ví dụ trong Bảng 1A, Bảng 1B, Bảng 2A hoặc Bảng 2B, và X là nhóm rời chuyển. Theo các phương án nhất định, X là halo.

Khi không mua được trên thị trường, các amin có công thức (Z) có thể được điều chế từ các vật liệu ban đầu có bán trên thị trường. Ví dụ, theo các phương án nhất định, các amin có công thức (Z) có thể được điều chế bằng cách khử hợp chất được thế nitro tương ứng. Các amin có công thức (Z) thường được tạo chức trước khi liên hợp với pyrimidin được thế có công thức (Y). Trong đó chất đồng phân lập thể nhất định được mong muốn (ví dụ, chất đồng phân lập thể cis- hoặc trans- có công thức III, IIIA, hoặc IIIB), chất đồng phân lập thể đơn lẻ của amin tương ứng có thể được điều chế trước khi liên hợp với pyrimidin được thế có công thức (Y). Mỗi chất đồng phân lập thể trong số các chất đồng phân lập thể cis- và trans- có thể được điều chế bằng cách nghịch chuyển chọn lọc hóa học lập thể trước

khi đưa gốc xyno vào vòng xyclobutyl. Theo các phương án nhất định, các amin có công thức (Z) được điều chế thông qua các phản ứng cộng vòng hai cực 1,3 bằng cách sử dụng các vật liệu ban đầu được tạo chức. Việc tạo nhóm chức nữa hoặc chuyển hóa nhóm chức lẫn nhau có thể được thực hiện trước hoặc sau phản ứng cộng vòng.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất có công thức Ia có thể được điều chế theo Sơ đồ II.

Sơ đồ II



Trên Sơ đồ Phản ứng Tổng quát II, các hợp chất có công thức (2-3) có thể được điều chế bằng cách liên hợp triazol được thế thích hợp (2-1) với este được thế thích hợp (2-2). Việc chuyển hóa este của hợp chất (2-3) thành hợp chất α -xanoketon (2-4) có thể được thực hiện dưới các điều kiện phản ứng thế bằng cách sử dụng bazơ mạnh (ví dụ, butyllithi) và axetonitril. Việc cho hợp chất (2-4) tiếp xúc hydrazin được thế thích hợp (2-5) hoặc muối của nó, tạo ra amin có công thức (2-6). Việc liên hợp amin có công thức (2-6) với pyrimidin được thế thích hợp có công thức (Y) có thể được thực hiện theo Sơ đồ I, như vậy tạo ra các hợp chất có công thức Ia.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây được đưa vào để minh họa các phương án cụ thể theo sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng các kỹ thuật được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế mà sau đây thể hiện các kỹ thuật thực hiện sáng chế dễ dàng, và như

vậy có thể được coi là cấu thành các mô hình cụ thể để thực hiện sáng chế. Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần hiểu, dựa trên sáng chế, rằng nhiều thay đổi có thể được thực hiện trong các phương án cụ thể được bộc lộ và vẫn đạt được kết quả như vậy hoặc kết quả tương tự mà không tách khỏi ý tưởng và phạm vi của sáng chế.

Các phương pháp thử nghiệm tổng quát:

Tất cả các phản ứng trong môi trường không nước được thực hiện trong dụng cụ thủy tinh chịu lửa hoặc được làm khô trong lò trong môi trường khí nitơ. Tất cả các hóa chất được mua từ các nhà thầu thương mại và được sử dụng như vậy, trừ khi được quy định khác. Các phản ứng được khuấy bằng từ tính và được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng (TLC) với các tấm silicagel được phủ bọc trước kích cỡ 250µm, quan sát bằng UV, hoặc trong buồng iốt. Sắc ký cột nhanh được thực hiện bằng cách sử dụng silicagel (cỡ lưới 100–200). Độ dịch chuyển hóa học được tính so với cloroform (δ 7,26), metanol (δ 3,31), hoặc DMSO (δ 2,50) cho ^1H NMR. Phân tích HPLC được thực hiện trên hệ HPLC Shimadzu 20AB có đầu dò dạng mảng iốt quang và Luna-C18(2) 2,0×50mm, cột 5µm ở tốc độ dòng 1,2 mL/phút với gradien dung môi Pha động A (MPA, H_2O +0,037 % (thể tích/thể tích) TFA): Pha động B (MPB, ACN+0,018 % (thể tích/thể tích) TFA) (0,01 phút, 10% MPB; 4 phút, 80% MPB; 4,9 phút, 80% MPB; 4,92 phút, 10% MPB; 5,5 phút, 10% MPB). LCMS được phát hiện ở bước sóng 220 và 254 nm hoặc sử dụng phương pháp dò tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như ion hóa phun điện tử dương (MS). HPLC bán điều chế được thực hiện trong điều kiện axit hoặc trung tính. Điều kiện axit: Luna C18 100×30 mm, 5µm; MPA: $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$ =0,04%, hoặc axit formic / H_2O =0,2% (thể tích/thể tích); MPB: ACN. Điều kiện trung tính: Waters Xbridge 150×25, 5µm; MPA: 10mM NH_4HCO_3 trong H_2O ; MPB: ACN. Gradien cho cả hai điều kiện: 10% MPB đến 80% MPB trong 12 phút ở tốc độ dòng 20 mL/phút, sau đó 100% MPB trong 2 phút, 10% MPB trong 2 phút, đầu dò UV. Phân tích SFC được thực hiện trên hệ SFC phân tích Thar với đầu dò UV/Vis và dây cột tách đồng phân quang học bao gồm AD-3, AS-H, OJ-3, OD-3, AY-3 và IC-3, 4,6×100mm, cột 3µm ở tốc độ dòng 4 mL/phút với gradien dung môi Pha động A (MPA, CO_2): Pha động B (MPB, MeOH +0,05 % (thể tích/thể tích) IPAm) (0,01 phút, 10% MPB; 3 phút, 40% MPB; 3,5 phút, 40% MPB; 3,56-5 phút, 10% MPB). Quá trình điều chế bằng SFC được thực hiện trên hệ SFC điều chế Thar 80 với đầu dò UV/Vis và dây cột điều chế tách chất đồng phân quang học bao gồm AD-H, AS-H, OJ-H, OD-H, AY-H và IC-H, 30×250 mm, cột 5µm ở tốc độ dòng 65 mL/phút với gradien dung môi Pha động A (MPA, CO_2):

Pha động B (MPB, MeOH+0,1 % (thể tích/thể tích) $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$) (0,01 phút, 10% MPB; 5 phút, 40% MPB; 6 phút, 40% MPB; 6,1-10 phút, 10% MPB).

Các hợp chất được đặt tên bằng cách sử dụng phần mềm ChemBioDraw Ultra 13.0 hoặc chemaxon.

Điều chế hợp chất

Trong đó việc điều chế các vật liệu ban đầu không được mô tả, các vật liệu này có bán trên thị trường, được biết trong các tài liệu hoặc người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này dễ dàng có được bằng cách sử dụng các quy trình chuẩn. Trong đó, có nêu rõ rằng các hợp chất được điều chế tương tự với các ví dụ hoặc các chất trung gian có trước đó, người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này cần hiểu rằng thời gian phản ứng, số đương lượng các chất phản ứng và nhiệt độ có thể được thay đổi cho mỗi phản ứng cụ thể và có thể là cần thiết hoặc mong muốn để sử dụng các kỹ thuật tách hoặc tinh chế khác nhau. Trong đó các phản ứng được tiến hành bằng cách sử dụng bức xạ vi sóng, lò vi sóng được sử dụng là Biotage Initiator. Nguồn điện thực sự được cấp thay đổi trong quá trình phản ứng để duy trì nhiệt độ không đổi.

VÍ DỤ 1

Tổng hợp N4-etyl-N2-[1-(3-isoxyanoxyclobutyl)-5-metyl-pyrazol-4-yl]-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin (26)

3-(benzyloxy)xclobutanol: Thêm từng phần nhỏ NaBH_4 (26,84 g, 709,38 mmol) ở 20°C trong môi trường khí N_2 trong thời gian 4 giờ vào dung dịch được khuấy chứa 3-benzyloxyxclobutanon (125 g, 709,38 mmol) trong MeOH (1,5 L). Sau khi thêm, để hỗn hợp ấm lên đến 25°C và khuấy trong 30 phút. Thêm nước (50 mL) vào hỗn hợp này và khuấy trong 30 phút. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm tạo ra phần cặn. (Hai mẻ có cùng quy mô được gộp lại để tách và tinh chế.) Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 6:1) để tạo ra (1S,3S)-3-(benzyloxy)xclobutanol ở dạng dầu không màu.

1-(3-(benzyloxy)xclobutyl)-4-nitro-1H-pyrazol: Thêm từng giọt PPh_3 (477,37 g, 1,82 mol) và DIAD (368,02 g, 1,82 mol, 353,87 mL) ở 0°C trong môi trường khí N_2 vào hỗn hợp gồm (1S,3S)-3-(benzyloxy)xclobutanol (250 g, 1,40 mol) và 4-nitro-1H-pyrazol (158,3 g, 1,40 mol) trong THF (5 L). Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp này ở 25°C trong 16 giờ. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm tạo ra phần cặn. Nghiền phần cặn này với PE:EtOAc=2: 1 (2 L) và lọc. Rửa bánh lọc bằng PE: EtOAc= 2: 1 (2×1 L) và cô dịch lọc đã được gộp lại thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô này bằng sắc ký cột silicagel

(PE: EtOAc = 6: 1) để tạo ra 1-((1R,3R)-3-(benzyloxy)xyclobutyl)-4-nitro-1H-pyrazol ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS: nhiệt độ trong phòng 0,851 phút, $m/z = 274,2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,29-7,41 (m, 5H), 4,92-4,99 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,41-4,47 (m, 1H), 2,63-2,84 (m, 4H).

1-(3-(benzyloxy)xyclobutyl)-5-clo-4-nitro-1H-pyrazol: Thêm từng giọt LiHMDS (1 M, 567,90 mL) ở $-75^\circ C$ vào dung dịch chứa 1-((1R,3R)-3-(benzyloxy)xyclobutyl)-4-nitro-1H-pyrazol (80 g, 292,73 mmol) trong THF (1,6 L) trong môi trường khí N_2 trong thời gian 1 giờ. Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ, sau đó thêm từng giọt dung dịch chứa 1,1,1,2,2,2-hexacloetan (83,16 g, 351,28 mmol) trong THF (200 mL) ở $-78^\circ C$ vào. Khuấy hỗn hợp này ở $-78^\circ C$ và khuấy trong 1 giờ. Rót hỗn hợp này vào dung dịch NH_4Cl trong nước (1,5 L). Tách pha hữu cơ và chiết pha nước bằng EtOAc (2×500 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (1 L), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE: EtOAc = 10: 1) để tạo ra 1-((1R,3R)-3-(benzyloxy)xyclobutyl)-5-clo-4-nitro-1H-pyrazol ở dạng chất rắn màu trắng. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 7,29-7,41 (m, 5H), 5,16-5,24 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,42-4,47 (m, 1H), 2,81-2,89 (m, 2H), 2,61-2,70 (m, 2H).

1-(3-(benzyloxy)xyclobutyl)-5-metyl-4-nitro-1H-pyrazol: Thêm $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (27,6 g, 33,80 mmol) ở $25^\circ C$ trong môi trường khí N_2 vào hỗn hợp gồm 1-((1R,3R)-3-(benzyloxy)xyclobutyl)-5-clo-4-nitro-1H-pyrazol (65 g, 211,22 mmol), 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (212,12 g, 844,90 mmol, 235,69 mL) và Na_2CO_3 (44,78 g, 422,45 mmol) trong 1,4-dioxan (1,5 L) và H_2O (150 mL). Sau đó gia nhiệt hỗn hợp này đến $100^\circ C$ và khuấy trong 40 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến $25^\circ C$ và cô dưới áp suất giảm đến khô. Hòa tan kết tủa này trong PE: EtOAc = 2: 1 (2 L), sau đó thêm Na_2SO_4 khan (100 g), xelit (100 g) vào và khuấy trong 30 phút. Lọc hỗn hợp này thông qua lớp đệm xelit. Rửa bánh lọc bằng PE: EtOAc = 2: 1 (2×1 L) và cô dịch lọc dưới áp suất giảm tạo ra phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE: EtOAc = 10: 1) để tạo ra 1-((1R,3R)-3-(benzyloxy)xyclobutyl)-5-metyl-4-nitro-1H-pyrazol ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS: nhiệt độ trong phòng 0,844 phút, $m/z = 288,2$ $[M+H]^+$.

3-(5-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutanol: Thêm từng giọt BCl_3 (1 M, 621,27 mL) ở $0^\circ C$ trong môi trường khí N_2 trong thời gian 2 giờ vào dung dịch chứa 1-((1R,3R)-3-(benzyloxy)xyclobutyl)-5-metyl-4-nitro-1H-pyrazol (59,5 g, 207,09 mmol) trong DCM (1,2 L). Sau đó khuấy hỗn hợp này ở $0^\circ C$ trong 1 giờ. Rót hỗn hợp này vào nước đá (600

mL). Chiết pha nước bằng DCM (2×600 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng dung dịch NaHCO_3 trong nước (500 mL), nước muối (500 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. (Bồn mẻ có cùng quy mô được gộp lại để tách và tinh chế). Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE: EtOAc = 1: 1) để tạo ra (1R,3R)-3-(5-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutanol ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (br d, $J=4,63$ Hz, 1H), 4,98-5,03 (m, 1H), 4,70-4,82 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 2H), 2,59-2,66 (m, 3H), 2,47-2,58 (m, 2H), 2,38 (br s, 1H).

1-(3-iodoxyclobutyl)-5-metyl-4-nitro-1H-pyrazol: Thêm từng giọt dung dịch chứa I_2 (135,15 g, 532,49 mmol) trong THF (200 mL) ở 0°C trong môi trường khí N_2 vào hỗn hợp gồm (1R,3R)-3-(5-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutanol (70 g, 354,99 mmol), PPh_3 (139,66 g, 532,49 mmol) và imidazol (36,25 g, 532,49 mmol) trong THF (1,2 L). Sau đó khuấy hỗn hợp này ở 25°C trong 16 giờ. Rót hỗn hợp này vào nước đá (500 mL). Chiết pha nước bằng EtOAc (2×300 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (500 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE: EtOAc = 10:1) để tạo ra 1-((1R,3R)-3-iodoxyclobutyl)-5-metyl-4-nitro-1H-pyrazol ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (s, 1H), 4,61-4,83 (m, 1H), 4,12-4,34 (m, 1H), 3,09-3,36 (m, 4H), 2,61 (s, 3H).

3-(5-metyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)xyclobutancarbonitril: Thêm KCN (2,5 g, 39,06 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa 1-(3-iodoxyclobutyl)-5-metyl-4-nitro-pyrazol (2 g, 6,51 mmol) trong DMF (30 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp này ở 70°C trong 2 ngày. Pha loãng hỗn hợp bằng nước (60 mL), chiết bằng EtOAc (4 x 20 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước (2 x 50 mL), nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô này bằng sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 1:0 đến 1:1) thu được 3-(5-metyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)xyclobutancarbonitril ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS: nhiệt độ trong phòng 1,066 phút, $m/z = 207,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,16 (s, 1 H), 5,11 (quin, $J=7,81$ Hz, 1 H), 3,32 - 3,47 (m, 1 H), 3,08 - 3,21 (m, 2 H), 2,85 - 2,95 (m, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 1,59 (s, 1 H).

3-(4-amino-5-metyl-pyrazol-1-yl)xyclobutancarbonitril: Thêm Fe (270 mg, 4,85 mmol) ở 15°C vào hỗn hợp gồm 3-(5-metyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)xyclobutancarbonitril (200 mg, 969,93 μmol), NH_4Cl (259 mg, 4,85 mmol) trong hỗn hợp gồm EtOH (4,8 mL) và H_2O (1,2 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 80°C trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp này và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn này với nước (10 mL), chiết bằng EtOAc (10 x 5 mL). Làm

khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên Na_2SO_4 , lọc và cô thu được 3-(4-amino-5-metyl-pyrazol-1-yl)xyclobutancarbonitril. LCMS: nhiệt độ trong phòng 0,101 phút, $m/z = 177,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-clo-N-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-4-amin: Thêm từng giọt dung dịch chứa etanamin (32 g, 709,74 mmol, 46,37 mL) trong THF (100 mL) vào dung dịch chứa 2,4-diclo-5-(triflometyl)pyrimidin (70 g, 322,61 mmol) trong THF (1,4 L) ở 0°C trong môi trường khí N_2 trong thời gian 1 giờ. Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp này ở 25°C trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp này và cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần cặn. Nghiền phần cặn này với DCM (200 mL) và lọc. Kết tinh lại dịch lọc bằng n-heptan (600 mL) và MTBE (400 mL). Pha kết tủa là si-rô. Gạn bỏ chất lỏng. Tinh chế phần cặn si-rô bằng sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 20:1) để tạo ra 2-clo-N-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-4-amin ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,22-8,27 (m, 1H), 5,40 (br s, 1H), 3,56-3,65 (m, 2H), 1,29 (t, $J=7,22$ Hz, 3H). HPLC: nhiệt độ trong phòng: 2,68 phút.

N4-etyl-N2-[1-(3-isoxyanoxyclobutyl)-5-metyl-pyrazol-4-yl]-5-

(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin: Khuấy hỗn hợp gồm 1-(3-isoxyanoxyclobutyl)-5-metyl-pyrazol-4-amin (170 mg, 964,70 μmol), 2-clo-N-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-4-amin (217 mg, 964,70 μmol), p-TsOH. H_2O (55 mg, 289,41 μmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) ở 90°C trong 2 giờ. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn này với nước (20 mL), chiết bằng EtOAc (3 x 10 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước (30 mL), nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô này bằng TLC điều chế (DCM:MeOH = 15 : 1) thu được N4-etyl-N2-[1-(3-isoxyanoxyclobutyl)-5-metyl-pyrazol-4-yl]-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,10 (s, 1 H), 7,65 - 7,93 (m, 1 H), 6,15 - 6,60 (m, 1 H), 4,91 - 5,15 (m, 2 H), 3,44 - 3,55 (m, 2 H), 3,23 - 3,35 (m, 1 H), 3,07 - 3,21 (m, 2 H), 2,75 - 2,89 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 1,61 (br s, 1 H), 1,25 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H). HPLC: nhiệt độ trong phòng: 1,73 phút. MS: $m/z = 366,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ 2

Tổng hợp [9] N4-etyl-N2-[1-($^2\text{H}_3$))metyl-3-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)propan-2-yl]-1H-pyrazol-5-yl]-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin (34)

Etyl 2-metyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)propanoat: Thêm t-BuOK (48,74 g, 434,34 mmol) ở 0°C vào hỗn hợp gồm 2H-triazol (20 g, 289,56 mmol) trong DMF (200 mL). Sau khi bổ sung, thêm từng giọt etyl 2-brom-2-metyl-propanoat (78,63 g, 434,34 mmol) ở 0°C vào,

sau đó khuấy hỗn hợp này ở 25 °C trong 3 giờ. Rót hỗn hợp này vào nước đá (70 mL) và khuấy trong 5 phút. Chiết pha nước bằng EtOAc (3 × 300 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (2 × 200 mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 3:1) thu được ethyl 2-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoat và chất đồng phân ethyl 2-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoat. LCMS: nhiệt độ trong phòng 0,565 phút, m/z = 184,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,64 (s, 2 H), 4,12 – 4,18 (m, 2 H), 1,95 (s, 6 H), 1,18 (t, J=7,28 Hz, 3 H). Chất đồng phân không mong muốn, ethyl 2-methyl-2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoat. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,70 (d, J=6,40 Hz, 2 H), 4,14 – 4,19 (m, 2 H), 1,94 (s, 6 H), 1,20 (t, J=7,28 Hz, 3 H).

4-Metyl-3-oxo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pentannitril: Thêm từng giọt n-BuLi (2,5 M, 0,94 mL) ở -78 °C trong môi trường khí N₂ vào hỗn hợp gồm MeCN (96,88 mg, 2,36 mmol) trong THF (10 mL). Sau 0,5 giờ, thêm từng giọt ethyl 2-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoat (200 mg, 2,36 mmol) trong 1 giờ ở -78 °C, sau đó khuấy phản ứng ở -78 °C trong 2 giờ. Rót hỗn hợp này vào nước đá (20 mL) và khuấy trong 5 phút. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp này đến pH = 5~6 bằng HCl (1 M). Chiết pha nước bằng ethyl axetat EtOAc (3 × 10 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (10 mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 10:1 đến 1:1) thu được 4-metyl-3-oxo-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)pentannitril. LCMS: nhiệt độ trong phòng 0,945 phút, m/z = 179,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,76 (s, 1 H), 3,11 (s, 2 H), 1,90 (s, 6 H).

1-(²H₃)Metyl-3-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)propan-2-yl]-1H-pyrazol-5-amin: Thêm từng giọt TEA (992 mg, 9,8 mmol, 1,36 mL, 7 đương lượng) ở 0 °C vào dung dịch chứa 2 (250 mg, 1,4 mmol), trideuteriomethylhydrazin (512,4 mg, 4,2 mmol 2HCl, 3 đương lượng) trong EtOH (20 mL). Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp này ở 95 °C trong 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng thu được phần cặn, pha loãng cặn này bằng H₂O (5 mL) và chiết bằng EtOAc (3 × 5 mL), làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được 1-(²H₃)metyl-3-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)propan-2-yl]-1H-pyrazol-5-amin. LCMS: nhiệt độ trong phòng 0,236 phút, m/z = 210,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,61 (s, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 3,39 (br s, 1 H), 2,05 (s, 3 H).

N4-Etyl-N2-[1-(²H₃)metyl-3-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)propan-2-yl]-1H-pyrazol-5-yl]-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin: Thêm p-TsOH (24,69 mg, 143,36 μmol) vào dung

dịch chứa 1-(²H₃)metyl-3-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)propan-2-yl]-1H-pyrazol-5-amin (100 mg, 477,85 μmol) và 2-clo-N-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-4-amin (107,8 mg, 477,85 μmol) trong 1,4-dioxan (10 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 90 °C trong 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn này với H₂O (5 mL) và điều chỉnh độ pH = 8-9 bằng dung dịch NaHCO₃ trong nước và chiết bằng EtOAc (3 × 8 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng TLC điều chế (PE:EtOAc = 1:1) và nghiền với n-heptan thu được N4-etyl-N2-[1-(²H₃)metyl-3-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)propan-2-yl]-1H-pyrazol-5-yl]-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,10 (s, 1 H), 7,62 (s, 2 H), 6,73 (br s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,15 (br s, 1 H), 3,35 - 3,44 (m, 2 H), 2,11 (s, 6 H), 1,18 – 1,21 (t, J=7,28 Hz, 3 H). HPLC: nhiệt độ trong phòng 2,24 phút, m/z: 399,2 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 3

Tổng hợp N2-[2-xyclopropyl-5-[1-metyl-1-(triazol-2-yl)etyl]pyrazol-3-yl]-N4-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin (78)

4-metyl-3-oxo-4-(triazol-2-yl)pentannitril: Thêm một lần toàn bộ *t*-BuOK (48,74 g, 434,34 mmol) ở 0°C trong môi trường khí N₂ vào hỗn hợp gồm 2H-triazol (20 g, 289,56 mmol) trong DMF (200 mL). Sau khi bổ sung, thêm từng giọt metyl 2-brom-2-metylpropanoat (78,63 g, 434,34 mmol, 56,16 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 25 °C trong 3 giờ. Rót phần cặn này vào nước đá (700 mL) và khuấy trong 5 phút. Chiết pha nước bằng EtOAc (3 × 300 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (2 × 100 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 10:1 đến 3:1) thu được metyl 2-metyl-2-(triazol-2-yl)propanoat ở dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,649 (s, 2H), 3,701 (s, 3 H), 1,963 (s, 6 H).

4-metyl-3-oxo-4-(triazol-2-yl)pentannitril: Thêm từng giọt *n*-BuLi (2,5 M, 4,73 mL) ở -78 °C trong 10 phút vào dung dịch chứa CH₃CN (485,21 mg, 11,82 mmol) trong THF (20 mL). Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ này trong 50 phút, và sau đó thêm từng giọt metyl 2-metyl-2-(triazol-2-yl)propanoat (1 g, 5,91 mmol) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78 °C trong 2 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước đá (50 mL), điều chỉnh độ pH đến pH=5-6 bằng HCl (1N) và chiết bằng EtOAc (3 × 20 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất

giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (PE: EtOAc = 10:1 đến 1:1) thu được 4-metyl-3-oxo-4-(triazol-2-yl)pentannitril ở dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,761 (s, 2H), 3,106 (s, 2 H), 1,904 (s, 6 H).

2-xyclopropyl-5-[1-metyl-1-(triazol-2-yl)etyl]pyrazol-3-amin: Thêm HCl (12 M, 560 μL) ở 25°C trong môi trường khí N_2 vào hỗn hợp gồm 4-metyl-3-oxo-4-(triazol-2-yl)pentannitril (400 mg, 2,24 mmol) và xyclopropylhydrazin dihydroclorua (974,6 mg, 6,72 mmol) trong EtOH (10 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 90°C trong 12 giờ. Cô hỗn hợp này. Rót phần cận này vào dung dịch NaHCO_3 trong nước (10 mL) và khuấy trong 5 phút. Chiết pha nước bằng EtOAc (3×5 mL). Làm khô pha hữu cơ đã được gộp lại bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng TLC điều chế (PE: EtOAc = 1/1) thu được 2-xyclopropyl-5-[1-metyl-1-(triazol-2-yl)etyl]pyrazol-3-amin ở dạng dầu màu vàng. ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,756-7,722 (d, $J = 13,6$ Hz, 1 H), 7,616 (s, 1 H), 2,041 (s, 6 H), 1,139~1,100 (m, 2 H), 1,022-1,004 (m, 2 H).

N2-[2-xyclopropyl-5-[1-metyl-1-(triazol-2-yl)etyl]pyrazol-3-yl]-N4-etyl-5-

(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin: Khuấy hỗn hợp gồm 2-xyclopropyl-5-[1-metyl-1-(triazol-2-yl)etyl]pyrazol-3-amin (77 mg, 331,5 μmol), 2-clo-N-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-4-amin (74,79 mg, 331,5 μmol) và p-TsOH. H_2O (31,53 mg, 165,75 μmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) ở 90°C trong 3 giờ trong môi trường khí N_2 . Dừng phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này NaHCO_3 bão hòa (10 mL) và chiết bằng EtOAc (2×10 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng TLC điều chế (SiO_2 , PE:EtOAc = 1:1) và tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế (FA) thu được N2-[2-xyclopropyl-5-[1-metyl-1-(triazol-2-yl)etyl]pyrazol-3-yl]-N4-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,13 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,30 (br s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,18 (br s, 1H), 3,38-3,47 (m, 2H), 3,24 (tt, $J = 3,59, 6,95$ Hz, 1H), 2,10 (s, 6H), 1,24 (t, $J = 7,22$ Hz, 3H), 1,09-1,21 (m, 4H). HPLC: nhiệt độ trong phòng 2,61 phút. MS: m/z : 422,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ 4

Tổng hợp (3S)- và (3R)-3-[1-xyclopropyl-5-[[4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]amino]pyrazol-3-yl]-3-metyl-tetrahydrofuran-2-on (143 và 144)

Tert-butyl N-(1-metylxcyclopropyl)carbamate: Thêm dung dịch chứa tetrahydrofuran-2-on (20 g, 232,32 mmol) trong dietyl cacbonat (25 mL) ở 100°C trong thời gian 3 giờ vào

hỗn hợp gồm natri (5,34 g, 232,32 mmol) trong diethyl cacbonat (50 mL). Làm nguội hỗn hợp này đến 20 °C và dừng phản ứng bằng cách bổ sung nước đá NH₄Cl bão hòa, sau đó điều chỉnh độ pH đến pH=5 bằng cách bổ sung HCl 1N. Chiết pha nước bằng EtOAc (3 × 30 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (2 × 20 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE: EtOAc = 10:1 đến 0:1) thu được ethyl 2-oxotetrahydrofuran-3-carboxylat ở dạng dầu màu nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,49 (td, *J* = 8,47, 5,52 Hz, 1 H), 4,34 (dt, *J* = 8,69, 7,45 Hz, 1 H), 4,24 - 4,30 (m, 2 H), 3,55 (dd, *J* = 9,35, 7,59 Hz, 1 H), 2,69 (dq, *J* = 13,07, 7,57 Hz, 1 H), 2,51 (dddd, *J* = 13,08, 9,32, 7,59, 5,52 Hz, 1 H), 1,32 (t, *J* = 7,09 Hz, 3 H).

Etyl 3-metyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-carboxylat: Thêm NaH (1,92 g, 47,99 mmol, độ tinh khiết 60%) vào dung dịch chứa ethyl 2-oxotetrahydrofuran-3-carboxylat (6,9 g, 43,63 mmol) trong THF (150 mL) ở 0 °C trong 30 phút. Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp này ở 20 °C trong 30 phút, và sau đó thêm từng giọt MeI (9,29 g, 65,45 mmol, 4,07 mL) ở 0 °C trong 30 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 20 °C trong 10,5 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch NH₄Cl trong nước bão hòa ở 0 °C và chiết bằng EtOAc (3 × 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE: EtOAc = 20:1 đến 1:1) thu được ethyl 3-metyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-carboxylat ở dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,32 - 4,44 (m, 2 H) 4,24 (q, *J* = 7,20 Hz, 2 H), 2,76 (ddd, *J* = 13,01, 7,06, 4,19 Hz, 1 H), 2,20 (dt, *J* = 13,23, 8,38 Hz, 1 H), 1,54 (s, 3 H), 1,30 (t, *J* = 7,17 Hz, 3 H).

3-(3-metyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)-3-oxo-propannitril: Thêm từng giọt *n*-BuLi (12,01 mL, 2,5 M) ở -78 °C trong 30 phút trong môi trường khí N₂ vào dung dịch chứa CH₃CN (1,2 g, 30,03 mmol, 1,58 mL) trong THF (50 mL). Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ này trong 30 phút. Thêm từng giọt hỗn hợp huyền phù này vào dung dịch chứa ethyl 3-metyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-carboxylat (4,7 g, 27,30 mmol) trong THF (50 mL) ở -78 °C trong 30 phút. Làm ấm hỗn hợp tạo thành đến -40 °C và khuấy ở -40 °C trong 1,5 giờ. Dừng phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này NH₄Cl bão hòa ở 0 °C, và sau đó điều chỉnh độ pH đến pH=4-5 bằng HCl 1N và chiết bằng EtOAc (3 × 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được 3-(3-metyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)-3-oxo-propannitril ở dạng chất rắn màu vàng, chất rắn này được sử dụng trong bước

tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 4,29 - 4,46 (m, 2 H), 3,79 - 4,12 (m, 2 H), 3,03 (ddd, $J=13,40, 7,55, 6,17$ Hz, 1 H), 2,10 (dt, $J=13,73, 7,14$ Hz, 1 H), 1,60 (s, 3 H).

3-(5-amino-1-xyclopropyl-pyrazol-3-yl)-3-metyl-tetrahydrofuran-2-on: Khuấy hỗn hợp gồm 3-(3-metyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)-3-oxo-propannitril (200 mg, 1,2 mmol) và muối xylopropylhydrazin dihydroclorua (174 mg, 1,2 mmol) trong *i*-PrOH (5 mL) ở 50 °C trong 16 giờ trong môi trường khí N_2 . Điều chỉnh độ pH của dung dịch phản ứng đến pH=7 bằng NaHCO_3 bão hòa, chiết bằng EtOAc (3×5 mL). Gộp các lớp hữu cơ lại, rửa bằng nước muối (5 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô này bằng TLC điều chế (DCM:MeOH = 10:1) thu được 3-(5-amino-1-xyclopropyl-pyrazol-3-yl)-3-metyl-tetrahydrofuran-2-on ở dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 5,47 (s, 1 H), 4,24 - 4,41 (m, 2 H), 3,76 - 3,94 (br, 2 H), 3,04 - 3,14 (m, 1 H), 2,89 - 3,02 (m, 1 H), 2,12 - 2,28 (m, 1 H), 1,53 (s, 3 H), 0,95 - 1,04 (m, 4 H).

(3S) và (3R) N2-[5-xylopropyl-1-[3-(triazol-2-yl)xylobutyl]pyrazol-4-yl]-N4-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin: Thêm 2-clo-N-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-4-amin (91,77 mg, 406,76 μmol) và p-TsOH (14,01 mg, 81,35 μmol) vào dung dịch chứa 3-(5-amino-1-xylopropyl-pyrazol-3-yl)-3-metyl-tetrahydrofuran-2-on (90 mg, 406,76 μmol) trong 1,4-dioxan (5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 90 °C trong 10 giờ. Điều chỉnh độ pH của dung dịch phản ứng đến pH=7 bằng NaHCO_3 bão hòa, chiết bằng EtOAc (3×5 mL). Gộp các lớp hữu cơ lại, rửa bằng nước muối (5 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô này bằng TLC điều chế (PE: EtOAc = 1:1) thu được hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh, tách các chất này bằng SFC.

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,09 (s, 1 H), 7,16 (br s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 5,17 (br s, 1 H), 4,20 - 4,32 (m, 2 H), 3,48 - 3,57 (m, 2 H), 3,12 - 3,20 (m, 1 H), 2,93 (ddd, $J = 12,58, 6,49, 4,02$ Hz, 1 H), 2,19 (dt, $J = 12,58, 8,52$ Hz, 1 H), 1,53 (s, 3 H), 1,24 (t, $J = 7,22$ Hz, 3 H), 1,02 - 1,13 (m, 4 H). HPLC: nhiệt độ trong phòng: 2,33 phút. MS: m/z : 411,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,17 (d, $J = 0,75$ Hz, 1 H), 7,28 (br s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 5,26 (br s, 1 H), 4,28 - 4,42 (m, 2 H), 3,55 - 3,66 (m, 2 H), 3,17 - 3,28 (m, 1 H), 3,01 (ddd, $J = 12,61, 6,46, 4,02$ Hz, 1 H), 2,26 (dt, $J = 12,55,$

8,47 Hz, 1 H), 1,53 - 1,64 (m, 3 H), 1,32 (t, $J = 7,22$ Hz, 3 H), 1,10 - 1,21 (m, 5 H). HPLC: nhiệt độ trong phòng: 2,33 phút. MS: m/z : 411,2 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 5

Tổng hợp 1-(1-xyclopropyl-5-((4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-3-yl)pyrrolidin-2-on (153)

1-xyclopropyl-1H-pyrazol-3,5-diamin: Gia nhiệt hỗn hợp gồm propandinitril (6,15 g, 93,09 mmol) và xyclopropylhydrazin (9 g, 62,06 mmol, muối 2HCl) trong *i*-PrOH (10 mL) ở 105 °C trong 5 giờ. Làm nguội dung dịch phản ứng đến 0 °C, điều chỉnh độ pH = 7 bằng NaHCO₃ bão hòa, cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô này bằng sắc ký cột silicagel (DCM:MeOH = 30:1 đến 10:1) thu được 1-xyclopropylpyrazol-3,5-diamin ở dạng si-rô màu nâu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,88 (s, 1 H), 3,80 (br s, 2 H), 2,98 (tt, $J = 6,89, 3,47$ Hz, 1 H), 2,84 (br s, 2 H), 1,05 (dq, $J = 7,86, 3,70$ Hz, 2 H), 0,93 - 1,00 (m, 2 H).

N-(5-amino-1-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-clobutanamit: Thêm từng giọt 4-clobutanoyl clorua (2,07 g, 14,65 mmol) ở 0 °C trong 30 phút vào dung dịch chứa 1-xyclopropylpyrazol-3,5-diamin (2,25 g, 16,28 mmol) và TEA (3,29 g, 32,56 mmol) trong DCM (200 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 30 phút và khuấy ở 15 °C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H₂O (50 mL) và chiết bằng DCM:*i*-PrOH (thể tích:thể tích = 3:1, 3 $\times$ 30 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 10:1 đến 0:1) thu được N-(5-amino-1-xyclopropyl-pyrazol-3-yl)-4-clo-butanamit ở dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,97 (br s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 3,90 (br s, 2 H), 3,63 (t, $J = 6,21$ Hz, 2 H), 3,08 (tt, $J = 6,82, 3,59$ Hz, 1 H), 2,49 (t, $J = 7,09$ Hz, 2 H), 2,16 (quin, $J = 6,62$ Hz, 2 H), 0,93 - 1,13 (m, 4 H).

1-(5-amino-1-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrrolidin-2-on: Thêm NaH (536 mg, 13,40 mmol, độ tinh khiết 60%) vào dung dịch chứa N-(5-amino-1-xyclopropyl-pyrazol-3-yl)-4-clo-butanamit (1,3 g, 5,36 mmol) trong THF (390 mL) ở 0 °C trong 10 phút. Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 20 phút, và sau đó khuấy ở 15 °C trong 1,5 giờ. Dừng phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này dung dịch NH₄Cl trong nước (100 mL) ở 0 °C, và sau đó chiết bằng DCM:*i*-PrOH (thể tích:thể tích = 3:1, 3 $\times$ 100 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 10:1 đến 0:1) thu được 1-(5-amino-1-

xyclopropyl-pyrazol-3-yl)pyrrolidin-2-on ở dạng chất rắn màu trắng nhò. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 6,10 (s, 1 H), 3,89 (t, $J = 7,06$ Hz, 4 H), 3,10 (tt, $J = 6,86, 3,61$ Hz, 1 H), 2,52 (t, $J = 8,05$ Hz, 2 H), 2,11 (quin, $J = 7,61$ Hz, 2 H), 1,06 - 1,12 (m, 2 H), 1,00 - 1,06 (m, 2 H).

1-(1-xyclopropyl-5-((4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-

pyrazol-3-yl)pyrrolidin-2-on: Thêm p-TsOH.H₂O (45 mg, 261,83 μmol) vào dung dịch chứa 1-(5-amino-1-xyclopropyl-pyrazol-3-yl)pyrrolidin-2-on (180 mg, 872,77 μmol) và 2-clo-N-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-4-amin (197 mg, 872,77 μmol) trong 1,4-dioxan (10 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 90 °C trong 12 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H₂O (30 mL) và điều chỉnh độ pH = 8-9 bằng dung dịch NaHCO₃ trong nước (10 mL) ở 0 °C và chiết bằng EtOAc (3 $\times$ 30 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng HPLC điều chế (FA) thu được 1-(1-xyclopropyl-5-((4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-3-yl)pyrrolidin-2-on. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 8,16 (s, 1 H), 7,35 (br s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 5,27 (br s, 1 H), 3,93 (t, $J = 7,06$ Hz, 2 H), 3,62 - 3,73 (m, 2 H), 3,19 - 3,27 (m, 1 H), 2,56 (t, $J = 8,16$ Hz, 2 H), 2,09 - 2,20 (m, 2 H), 1,34 (t, $J = 7,28$ Hz, 3 H), 1,15 - 1,20 (m, 2 H), 1,09 - 1,15 (m, 2 H). HPLC: nhiệt độ trong phòng 2,11 phút. MS: m/z : 396,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ 6

Tổng hợp N2-[3-xyclopropyl-1-(1,1-dioxothietan-3-yl)pyrazol-4-yl]-N4-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin (110)

3-(3-xyclopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)thietan 1,1-dioxit: Thêm NaH (156 mg, 3,91 mmol, độ tinh khiết 60%) ở 0 °C trong môi trường khí N₂ vào hỗn hợp gồm 3-xyclopropyl-4-nitro-1H-pyrazol (500 mg, 3,26 mmol) trong DMF (15 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 20 °C trong 30 phút, sau đó xử lý bằng 3-bromthietan 1,1-dioxan (1,01 g, 3,26 mmol) và khuấy ở 20 °C trong 15,5 giờ. Rót hỗn hợp này vào nước đá (30 mL) và chiết bằng EtOAc (3 $\times$ 15 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (3 $\times$ 15 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 1:0 đến 3:1), thu được 3-(3-xyclopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)thietan 1,1-dioxit ở dạng dầu màu vàng.

3-xyclopropyl-1-(1,1-dioxothietan-3-yl)pyrazol-4-amin: Thêm Fe (174 mg, 3,11 mmol) và NH₄Cl (166 mg, 3,11 mmol, 108,71 μL) ở 20°C vào dung dịch chứa 3-(3-xyclopropyl-

4-nitro-pyrazol-1-yl)thietan 1,1-dioxit (160 mg, 621,91 μ mol) trong EtOH (8 mL) và H₂O (2 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này ở 70°C trong 2 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm. Rửa phần cặn bằng hỗn hợp dung môi chứa DCM và MeOH (10 mL, 10:1), lọc và cô dịch lọc dưới áp suất giảm thu được 3-xyclopropyl-1-(1,1-dioxothietan-3-yl)pyrazol-4-amin ở dạng dầu màu nâu.

N2-[3-xyclopropyl-1-(1,1-dioxothietan-3-yl)pyrazol-4-yl]-N4-etyl-5-

(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin: Thêm p-TsOH (15 mg, 88 μ mol) vào dung dịch chứa 3-xyclopropyl-1-(1,1-dioxothietan-3-yl)pyrazol-4-amin (100 mg, 439,99 μ mol) và 2-clo-N-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-4-amin (99 mg, 439,99 μ mol) trong 1,4-dioxan (5 mL). Khuấy dung dịch phản ứng này ở 80°C trong 1 giờ. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp này đến pH=7 bằng NaHCO₃ bão hòa, chiết bằng EtOAc (3 $\times$ 5 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (5 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô này bằng HPLC điều chế (trung tính) thu được N2-[3-xyclopropyl-1-(1,1-dioxothietan-3-yl)pyrazol-4-yl]-N4-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,16 (s, 1 H), 8,12 (br s, 1 H), 6,62 - 7,03 (m, 1 H), 5,15 (br s, 1 H), 5,07 (br s, 1 H), 4,66 (br s, 2 H), 4,58 (br s, 2 H), 3,58 (br d, J = 5,90 Hz, 2 H), 1,67 - 1,78 (m, 1 H), 1,32 (br t, J = 6,78 Hz, 3 H), 0,91 - 0,98 (m, 2 H), 0,81 - 0,90 (m, 2 H). HPLC: nhiệt độ trong phòng: 1,92 phút. MS: m/z = 417,2 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 7

Tổng hợp (1R,5S)-1-[1-xyclopropyl-5-[[4-(etyl-amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]amino]pyrazol-3-yl]-3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-2-on (162)

Metyl (1R,5S)-2-oxo-3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-1-carboxylat: Thêm Na (8,27 g, 359,52 mmol) vào MeOH (500 mL) và khuấy hỗn hợp này ở 20 °C trong 3 giờ cho đến khi Na được hòa tan. Thêm dimetyl propandioat (50 g, 378,44 mmol) ở 0 °C vào, sau 30 phút, thêm (2S)-2-(clometyl)oxiran (31,51 g, 340,6 mmol) ở 20 °C trong môi trường khí N₂ vào. Khuấy hỗn hợp này ở 90 °C trong 12 giờ. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm ở 45 °C. Rót phần cặn này vào nước đá (100 mL) và khuấy trong 5 phút. Chiết pha nước bằng EtOAc (3 $\times$ 300 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE: EtOAc = 100:1 đến 5:1) thu được metyl (1R,5S)-2-oxo-3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-1-carboxylat ở dạng dầu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,35 (dd, J = 9,37, 4,74 Hz, 1

H), 4,18 (d, $J = 9,48$ Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,33 - 3,40 (m, 1 H), 2,74 (dt, $J = 7,94, 5,18$ Hz, 1 H), 2,07 (dd, $J = 7,94, 4,85$ Hz, 1 H), 1,39 (t, $J = 5,07$ Hz, 1 H).

3-oxo-3-[(1R,5S)-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl]propionitril: Thêm n-BuLi (2,5 M, 14,09 mL) ở -78 °C trong môi trường khí N_2 vào hỗn hợp gồm MeCN (1,45 g, 35,22 mmol) trong THF (20 mL). Sau 1 giờ thêm hỗn hợp này vào dung dịch chứa methyl (1R,5S)-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-carboxylat (5 g, 32,02 mmol) trong THF (30 mL) ở -78 °C, sau đó khuấy hỗn hợp này ở -78 °C trong 2 giờ. Rót hỗn hợp này vào dung dịch NH_4Cl trong nước (30 mL) và khuấy trong 5 phút và điều chỉnh độ pH đến pH=3 bằng HCl loãng (1N). Chiết pha nước bằng EtOAc (3×30 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE: MTBE = 50: 1 đến 0: 1) thu được 3-oxo-3-[(1R, 5S)-2-oxo-3-oxabicyclo [3.1.0] hexan-1-yl] propionitril ở dạng chất rắn màu trắng. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 4,25 - 4,47 (m, 3 H), 4,03 - 4,15 (m, 1 H), 3,02 (dt, $J = 7,99, 5,26$ Hz, 1 H), 2,19 (dd, $J = 8,16, 4,41$ Hz, 1 H), 1,58 - 1,65 (m, 1 H).

(1R, 5S)-1-(5-amino-1-cyclopropyl-pyrazol-3-yl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on: Thêm một lần toàn bộ muối cyclopropylhydrazin dihydroclorua (632,28 mg, 4,36 mmol) ở 25 °C trong môi trường khí N_2 vào hỗn hợp gồm 3-oxo-3-[(1R,5S)-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl]propionitril (800 mg, 4,84 mmol) trong i-PrOH (20 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 50 °C trong 12 giờ. Rót hỗn hợp này vào dung dịch $NaHCO_3$ trong nước (50 mL) và khuấy trong 10 phút. Chiết pha nước bằng DCM/MeOH (3: 1, 3×20 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (20 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cặn bằng TLC điều chế (SiO_2 , DCM:MeOH = 20: 1) thu được (1R,5S)-1-(5-amino-1-cyclopropyl-pyrazol-3-yl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on ở dạng dầu màu nâu. LCMS: nhiệt độ trong phòng 0,370 phút, $m/z = 220,2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 5,76 (s, 1 H), 4,38 (dd, $J = 9,15, 4,74$ Hz, 1 H), 4,20 (d, $J = 9,26$ Hz, 1 H), 3,83 (br s, 2 H), 3,06 (tt, $J = 6,89, 3,58$ Hz, 1 H), 2,61 (dt, $J = 7,72, 4,63$ Hz, 1 H), 1,81 (dd, $J = 7,72, 4,41$ Hz, 1 H), 1,24 (t, $J = 4,74$ Hz, 1 H), 0,94 - 1,11 (m, 4 H).

(1R,5S)-1-[1-cyclopropyl-5-[[4-(ethylamino)-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino]pyrazol-3-yl]-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on: Thêm một lần toàn bộ p-TsOH. H_2O (26,03 mg, 136,84 μ mol) ở 20 °C trong môi trường khí N_2 vào hỗn hợp gồm (1R,5S)-1-(5-amino-1-cyclopropyl-pyrazol-3-yl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on (150

mg, 684,18 μ mol) và 2-clo-N-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-4-amin (154,35 mg, 684,18 μ mol) trong 1,4-dioxan (5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 90 °C trong 12 giờ. Rót hỗn hợp này vào dung dịch NaHCO₃ trong nước (30 mL) và khuấy trong 10 phút. Chiết pha nước bằng EtOAc (3 $\times$ 20 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (30 mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng HPLC điều chế (điều kiện trung tính) thu được (1R,5S)-1-[1-xyclopropyl-5-[[4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]amino]pyrazol-3-yl]-3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-2-on. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,10 (s, 1 H), 7,13 (br s, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 5,16 (br s, 1 H), 4,35 (dd, J = 9,22, 4,71 Hz, 1 H), 4,18 (d, J = 9,29 Hz, 1 H), 3,49 - 3,64 (m, 2 H), 3,07 - 3,19 (m, 1 H), 2,57 - 2,68 (m, 1 H), 1,81 (dd, J = 7,72, 4,45 Hz, 1 H), 1,22 - 1,30 (m, 4 H), 0,98 - 1,12 (m, 3 H), 1,09 (br s, 1 H). HPLC: thời gian phản ứng: 2,17 phút. MS: m/z: 409 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 8

Tổng hợp (1R,3R)-3-(5-((4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutancarbonitril (181)

3-[2-(3-benzyloxyxyclobutyliden)hydrazino]propannitril: Khuấy hỗn hợp gồm 3-benzyloxyxyclobutanon (10 g, 56,75 mmol) và 3-hydrazinopropannitril (4,83 g, 56,75 mmol) trong EtOH (150 mL) ở 20 °C trong 16 giờ. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm để tạo ra 3-[2-(3-benzyloxyxyclobutyliden)hydrazino]propannitril (13,81 g, sản phẩm thô) ở dạng dầu màu vàng. LCMS: nhiệt độ trong phòng 0,686 phút, m/z = 244,2 [M+H]⁺.

2-(3-benzyloxyxyclobutyl)pyrazol-3-amin: Thêm t-BuONa (5,45 g, 56,76 mmol) trong môi trường khí N₂ vào hỗn hợp gồm 3-[2-(3-benzyloxyxyclobutyliden)hydrazino]propannitril (13,81 g, 56,76 mmol) trong t-BuOH (130 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 110 °C trong 3 giờ. Rót hỗn hợp này vào nước đá (100 mL) và chiết bằng EtOAc (2 $\times$ 100 mL). Điều chỉnh độ pH của pha hữu cơ đến pH=3 bằng HCl 2N và rửa bằng nước (3 $\times$ 100 mL). Điều chỉnh độ pH của pha nước đến pH = 8 bằng NaOH 6N, chiết bằng EtOAc (3 $\times$ 100 mL), rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô để tạo ra 2-(3-benzyloxyxyclobutyl)pyrazol-3-amin ở dạng dầu màu vàng. LCMS: nhiệt độ trong phòng 0,625 phút, m/z = 244,2 [M+H]⁺.

3-(5-aminopyrazol-1-yl)xyclobutanol: Thêm BCl₃ (1 M, 8,02 mL) ở 0 °C trong môi trường khí N₂ vào dung dịch chứa 2-(3-benzyloxyxyclobutyl)pyrazol-3-amin (5 g, 20,55 mmol) trong DCM (200 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 20 °C trong 2 giờ. Rót hỗn hợp này

vào NaHCO₃ bão hòa (200 mL) và cô pha nước dưới áp suất giảm. Rửa phần cặn bằng DCM:MeOH (thể tích:thể tích = 10:1, 100 mL), lọc và cô dịch lọc dưới áp suất giảm để tạo ra 3-(5-aminopyrazol-1-yl)xyclobutanol ở dạng dầu màu vàng. LCMS: nhiệt độ trong phòng 0,096 phút, m/z = 154,1 [M+H]⁺.

(1S,3S)-3-(5-((4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutanol và (1R,3R)-3-(5-((4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutanol: Thêm một lần toàn bộ 2-clo-N-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-4-amin (2,59 g, 11,49 mmol) và p-TsOH.H₂O (819,59 mg, 4,31 mmol) ở 20 °C trong môi trường khí N₂ vào hỗn hợp gồm 3-(5-aminopyrazol-1-yl)xyclobutanol (2,2 g, 14,36 mmol) trong NMP (22 mL). Sau đó gia nhiệt hỗn hợp này đến 100 °C và khuấy trong 16 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến 20 °C, rót vào nước (150 mL) và điều chỉnh độ pH = 7-8 bằng dung dịch NaHCO₃ trong nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (3 × 50 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (DCM:MeOH = 30:1) để tạo ra hỗn hợp gồm (1S,3S)-3-(5-((4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutanol và (1R,3R)-3-(5-((4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutanol ở dạng gồm màu vàng.

(1S,3S)-3-(5-((4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl metansulfonat và (1R,3R)-3-(5-((4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl metansulfonat: Thêm TEA (709,14 mg, 7,01 mmol) và MsCl (802,77 mg, 7,01 mmol) ở 0 °C trong môi trường khí N₂ vào hỗn hợp gồm (1S,3S)-3-(5-((4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutanol và (1R,3R)-3-(5-((4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutanol (2 g, 5,84 mmol) trong DCM (40 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 1 giờ nữa. Thêm nước vào hỗn hợp này (10 mL) và khuấy trong 3 phút. Tách pha hữu cơ, rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (DCM:MeOH = 30:1) để tạo ra hỗn hợp gồm (1S,3S)-3-(5-((4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl metansulfonat và (1R,3R)-3-(5-((4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl metansulfonat ở dạng dầu màu vàng.

(1R,3R)-3-(5-((4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutancarbonitril: Thêm 18-crown-6 (ete vòng hoa có 18 cạnh chứa 6 nguyên tử oxy) (12 mg, 47,57 μmol) và NaCN (140 mg, 2,85 mmol) ở 20 °C trong môi trường khí N₂ vào hỗn hợp gồm (1S,3S)-3-(5-((4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl metansulfonat và (1R,3R)-3-(5-((4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl metansulfonat (200 mg, 475,73 μmol) trong DMSO (4 mL). Sau đó gia nhiệt hỗn hợp này đến 120 °C và khuấy trong 8 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến 20 °C và rót vào nước (50 mL). Chiết pha nước bằng EtOAc (3 $\times$ 20 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế (FA) thu được sản phẩm, tinh chế tiếp sản phẩm này bằng TLC điều chế (PE:EtOAc = 1:1) để tạo ra (1R,3R)-3-(5-((4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutancarbonitril và sản phẩm phụ 2-(6,7-dihydro-5,7-methanopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-4(5H)-yl)-N-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-4-amin.

(1R,3R)-3-(5-((4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutancarbonitril. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,08 (s, 1H), 7,57 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,08 (br s, 1H), 6,19 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 5,16 (br s, 1H), 5,06 (quin, J = 7,87 Hz, 1H), 3,36-3,48 (m, 2H), 3,24-3,36 (m, 1H), 3,06-3,18 (m, 2H), 2,73-2,84 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,22 Hz, 3H). LCMS: nhiệt độ trong phòng: 0,652 phút. MS: m/z : 352,1 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 9

Tổng hợp N2-(1-((1r,3r)-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)xyclobutyl)-1H-pyrazol-5-yl)-N4-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin (182) và N2-(1-((1r,3r)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)xyclobutyl)-1H-pyrazol-5-yl)-N4-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin (183) N2-(1-((1R,3R)-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)xyclobutyl)-1H-pyrazol-5-yl)-N4-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin và N2-(1-((1R,3R)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)xyclobutyl)-1H-pyrazol-5-yl)-N4-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin: Thêm một lần toàn bộ K₂CO₃ (148 mg, 1,07 mmol) và 2H-triazol (74 mg, 1,07 mmol) ở 20 °C trong môi trường khí N₂ vào hỗn hợp gồm (1S,3S)-3-(5-((4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl metansulfonat và (1R,3R)-3-(5-((4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)xyclobutyl metansulfonat (300 mg, 713,59 μmol) trong DMF (5 mL). Sau đó gia nhiệt hỗn hợp này đến 120 °C và khuấy trong 8 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến 20 °C và rót

vào nước (50 mL). Chiết pha nước bằng EtOAc (3×20 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tách phần cận bằng HPLC điều chế (dưới điều kiện FA) để tạo ra N2-(1-((1R,3R)-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)xylobutyl)-1H-pyrazol-5-yl)-N4-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin và N2-(1-((1R,3R)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)xylobutyl)-1H-pyrazol-5-yl)-N4-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin.

N2-(1-((1R,3R)-3-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)xylobutyl)-1H-pyrazol-5-yl)-N4-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin (182). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8,11 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,61 (d, $J = 1,88$ Hz, 1H), 6,83 (br s, 1H), 6,29 (d, $J = 1,76$ Hz, 1H), 5,50 (tt, $J = 4,49, 8,69$ Hz, 1H), 5,17-5,27 (m, 1H), 5,13 (br s, 1H), 3,39-3,51 (m, 2H), 3,25-3,36 (m, 2H), 3,01-3,14 (m, 2H), 1,21 (t, $J = 7,22$ Hz, 3H). LCMS: nhiệt độ trong phòng: 0,706 phút. MS: m/z : 394,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N2-(1-((1R,3R)-3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)xylobutyl)-1H-pyrazol-5-yl)-N4-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin (183). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8,10 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 1,63$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,70 (br s, 1H), 6,28 (d, $J = 1,76$ Hz, 1H), 5,36-5,45 (m, 1H), 5,18-5,27 (m, 1H), 5,14 (br s, 1H), 3,37-3,53 (m, 2H), 3,31 (ddd, $J = 5,77, 8,31, 13,65$ Hz, 2H), 3,11-3,23 (m, 2H), 1,22 (t, $J = 7,22$ Hz, 3H). LCMS: nhiệt độ trong phòng: 0,660 phút. MS: m/z : 394,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ 10

Tổng hợp N2-(5-xylopropyl-1-pyrazin-2-yl-pyrazol-4-yl)-N4-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin (105)

2-(4-nitropyrazol-1-yl)pyrazin: Thêm NaH (424 mg, 10,61 mmol, độ tinh khiết 60%) ở 0 °C trong môi trường khí N_2 vào dung dịch chứa 4-nitro-1H-pyrazol (1 g, 8,84 mmol) trong DMF (20 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 0 °C trong 1 giờ. Sau đó thêm 2-clopyrazin (1,01 g, 8,84 mmol, 790,99 μL) ở 0 °C vào và gia nhiệt hỗn hợp này đến 80 °C và khuấy trong 12 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến 20 °C, dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa lạnh (60 mL) vào. Chiết pha nước bằng EtOAc (3×20 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (3×15 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cận bằng sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 10:1 đến 0:1) thu được 2-(4-nitropyrazol-1-yl)pyrazin ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 9,54 (s, 1 H), 9,31 (d, $J = 1,13$ Hz, 1 H), 8,81 (d, $J = 2,51$ Hz, 1 H), 8,70 - 8,74 (m, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,69 (dd, $J = 2,45, 1,32$ Hz, 1 H).

2-(5-clo-4-nitro-pyrazol-1-yl)pyrazin: Thêm LiHMDS (1 M, 4,49 mmol, 4,49 mL) ở -78 °C trong môi trường khí N₂ vào dung dịch chứa 2-(4-nitropyrazol-1-yl)pyrazin (0,78 g, 4,08 mmol) trong THF (15 mL). Khuấy hỗn hợp này ở -78 °C trong 30 phút, sau đó thêm dung dịch chứa 1,1,1,2,2,2-hexacloetan (1,06 g, 4,49 mmol, 508,45 µL) trong THF (10 mL) ở -78 °C trong môi trường khí N₂ và khuấy hỗn hợp này trong 3,5 giờ. Dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH₄Cl trong nước bão hòa lạnh (30 mL) vào hỗn hợp này. Chiết pha nước bằng EtOAc (3 × 10 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 10:1 đến 1:1) thu được 2-(5-clo-4-nitro-pyrazol-1-yl)pyrazin ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS: nhiệt độ trong phòng 1,066 phút. MS m/z = 226,0 [M+H]⁺.

2-(5-xyclopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)pyrazin: Thêm KF (154 mg, 2,66 mmol) và Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (145 mg, 177,31 µmol) ở 20 °C trong môi trường khí N₂ vào hỗn hợp gồm 2-(5-clo-4-nitro-pyrazol-1-yl)pyrazin (200 mg, 886,56 µmol) và axit xyclopropylboronic (380 mg, 4,43 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 110 °C và khuấy trong 12 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến 20 °C và lọc. Thêm nước (15 mL) vào phần cặn. Chiết pha nước bằng EtOAc (3 × 8 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (8 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 10:1 đến 0:1) thu được 2-(5-xyclopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)pyrazin. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 9,08 (s, 1 H), 8,71 (d, J = 2,38 Hz, 1 H), 8,56 - 8,61 (m, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 2,36 (tt, J = 8,52, 5,79 Hz, 1 H), 1,07 - 1,17 (m, 2 H), -0,17 (tt, J = 8,96, 5,91 Hz, 2 H).

5-xyclopropyl-1-pyrazin-2-yl-pyrazol-4-amin: Thêm NH₄Cl (277 mg, 5,19 mmol) và Fe (290 mg, 5,19 mmol) ở 20 °C vào dung dịch chứa 2-(5-xyclopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)pyrazin (240 mg, 1,04 mmol) trong EtOH (16 mL) và H₂O (4 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 80 °C và khuấy trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến 20 °C, lọc và cô dưới áp suất giảm. Rửa phần cặn bằng DCM:MeOH (10 mL, *thể tích:thể tích* = 10:1), lọc và cô dưới áp suất giảm thu được 5-xyclopropyl-1-pyrazin-2-yl-pyrazol-4-amin ở dạng dầu màu nâu. LCMS: nhiệt độ trong phòng 0,711 phút. MS m/z = 202,1 [M+H]⁺.

N2-(5-xyclopropyl-1-pyrazin-2-yl-pyrazol-4-yl)-N4-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin: Thêm p-TsOH.H₂O (34 mg, 198,78 µmol) ở 20 °C vào hỗn hợp gồm 5-xyclopropyl-1-pyrazin-2-yl-pyrazol-4-amin (100 mg, 496,95 µmol) và 2-clo-N-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-4-amin (112 mg, 496,95 µmol) trong 1,4-dioxan (5 mL). Gia nhiệt

hỗn hợp này đến 90 °C và khuấy trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến 20 °C, thêm nước (10 mL) vào và điều chỉnh độ pH = 7-8 bằng NaHCO₃ bão hòa. Chiết pha nước bằng EtOAc (3 × 8 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (2 × 5 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 10:1 đến 0:1) thu được N2-(5-xyclopropyl-1-pyrazin-2-yl-pyrazol-4-yl)-N4-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin. ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 9,08 (s, 1 H), 8,55 (s, 2 H), 8,04 (br s, 2 H), 3,53 (q, J = 6,82 Hz, 2 H), 2,16 - 2,34 (m, 1 H), 1,20 (br t, J = 7,03 Hz, 3 H), 0,91 (br d, J = 6,90 Hz, 2 H), 0,55 (br d, J = 4,77 Hz, 2 H). HPLC: nhiệt độ trong phòng: 2,06 phút. MS: *m/z*: 391,2 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 11

Tổng hợp (3S)-3-[3-xyclopropyl-4-[[4-(metylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]amino]pyrazol-1-yl]-3-metyl-tetrahydrofuran-2-on và (3R)-3-[3-xyclopropyl-4-[[4-(metylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]amino]pyrazol-1-yl]-3-metyl-tetrahydrofuran-2-on (113 và 122)

3-(3-xyclopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)tetrahydrofuran-2-on: Thêm NaH (313 mg, 7,84 mmol, độ tinh khiết 60%) ở 0°C trong môi trường khí N₂ vào dung dịch chứa 3-xyclopropyl-4-nitro-1H-pyrazol (1 g, 6,53 mmol) trong DMF (10 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 20 °C trong 30 phút, sau đó xử lý bằng 3-bromtetrahydrofuran-2-on (1,19 g, 7,18 mmol, 670 μL) và khuấy trong 15,5 giờ. Rót hỗn hợp này vào nước đá (20 mL) và chiết bằng EtOAc (3 × 10 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (3 × 10 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 1:0 đến 1:1) thu được 3-(3-xyclopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)tetrahydrofuran-2-on ở dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (s, 1 H), 4,96 (t, J = 9,16 Hz, 1 H), 4,65 (td, J = 8,88, 3,45 Hz, 1 H), 4,39 - 4,51 (m, 1 H), 2,95 (dq, J = 13,25, 8,92 Hz, 1 H), 2,77 - 2,87 (m, 1 H), 2,56 - 2,65 (m, 1 H), 1,01 - 1,09 (m, 2 H), 0,93 - 1,01 (m, 2 H). LCMS: nhiệt độ trong phòng 0,746 phút, *m/z* = 252,1 [M+H]⁺.

3-(3-xyclopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)-3-metyl-tetrahydrofuran-2-on: Thêm LDA (4,93 mmol, 2 M, 2,47 mL) ở -78 °C trong môi trường khí N₂ vào dung dịch chứa 3-(3-xyclopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)tetrahydrofuran-2-on (780 mg, 3,29 mmol) trong THF (15 mL). Khuấy hỗn hợp này ở -78 °C trong 30 phút, sau đó xử lý bằng MeI (700 mg, 4,93 mmol, 307 μL) ở -78 °C và làm ấm đến 0 °C và khuấy trong 1,5 giờ. Rót hỗn hợp này vào NH₄Cl bão hòa (15 mL) và chiết bằng EtOAc (3 × 5 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại

bằng nước muối (5 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 1:0 đến 1:1) thu được 3-(3-xyclopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)-3-metyl-tetrahydrofuran-2-on ở dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,40 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 4,55 (td, $J = 8,53, 5,77$ Hz, 1 H), 4,38 - 4,48 (m, 1 H), 3,12 - 3,22 (m, 1 H), 2,56 - 2,65 (m, 1 H), 2,49 (ddd, $J = 13,49, 7,59, 5,90$ Hz, 1 H), 1,84 (s, 3 H), 1,00 - 1,09 (m, 2 H), 0,90 - 1,00 (m, 3 H). LCMS: nhiệt độ trong phòng 0,746 phút, $m/z = 252,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-(4-amino-3-xyclopropyl-pyrazol-1-yl)-3-metyl-tetrahydrofuran-2-on: Thêm Pd-C (10%, 220 mg) trong môi trường khí N_2 vào dung dịch chứa 3-(3-xyclopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)-3-metyl-tetrahydrofuran-2-on (555 mg, 2,21 mmol) trong MeOH (15 mL). Loại khí thể huyền phù này dưới áp suất giảm và phun khí H_2 trong ba lần. Khuấy hỗn hợp này trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở 20°C trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp này và cô dịch lọc dưới áp suất giảm thu được 3-(4-amino-3-xyclopropyl-pyrazol-1-yl)-3-metyl-tetrahydrofuran-2-on ở dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,18 (s, 1 H), 4,43 - 4,51 (m, 1 H), 4,30 - 4,39 (m, 1 H), 3,25 (ddd, $J = 13,05, 7,53, 5,02$ Hz, 1 H), 2,91 (br s, 2 H), 2,36 (dt, $J = 13,43, 7,47$ Hz, 1 H), 1,72 (s, 3 H), 1,62 - 1,70 (m, 1 H), 0,82 - 0,90 (m, 2 H), 0,79 (ddd, $J = 7,81, 4,99, 2,38$ Hz, 2 H).

(3S)-3-[3-xyclopropyl-4-[[4-(metylamino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]amino]pyrazol-1-yl]-3-metyl-tetrahydrofuran-2-on và (3R)-3-[3-xyclopropyl-4-[[4-(metylamino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]amino]pyrazol-1-yl]-3-metyl-tetrahydrofuran-2-on: Thêm p-TsOH. H_2O (40 mg, 203,39 μmol) ở 20°C trong môi trường khí N_2 vào hỗn hợp gồm 2-clo-N-metyl-5-(triflometyl)pyrimidin-4-amin (143 mg, 677,95 μmol) và 3-(4-amino-3-xyclopropyl-pyrazol-1-yl)-3-metyl-tetrahydrofuran-2-on (150 mg, 677,95 μmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) và khuấy ở 90°C trong 4 giờ. Rót hỗn hợp này vào nước đá (10 mL) và chiết bằng EtOAc (3×8 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (8 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng TLC điều chế (SiO_2 , PE:EtOAc = 1:1) thu được 3-[3-xyclopropyl-4-[[4-(metylamino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]amino]pyrazol-1-yl]-3-metyl-tetrahydrofuran-2-on. Tách các chất đồng phân đối ảnh bằng sắc ký SFC thu được (3S)-3-[3-xyclopropyl-4-[[4-(metylamino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]amino]pyrazol-1-yl]-3-metyl-tetrahydrofuran-2-on và (3R)-3-[3-xyclopropyl-4-[[4-(metylamino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]amino]pyrazol-1-yl]-3-metyl-tetrahydrofuran-2-on.

Chất đồng phân rửa giải thứ nhất - ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,28 (br s, 1 H), 8,13 (br s, 1 H), 7,08 (br s, 1 H), 5,25 (br s, 1 H), 4,47 (br d, $J = 7,53$ Hz, 1 H), 4,38 (td, $J = 8,38, 4,83$ Hz, 1 H), 3,31 (br s, 1 H), 3,11 (br s, 3 H), 2,43 (dt, $J = 13,52, 7,48$ Hz, 1 H), 1,78 (s, 3 H), 1,67 - 1,75 (m, 1 H), 0,77 - 0,95 (m, 4 H). HPLC: nhiệt độ trong phòng: 2,00 phút. MS: $m/z = 397,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Chất đồng phân rửa giải thứ hai - ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,28 (br s, 1 H), 8,13 (br s, 1 H), 7,08 (br s, 1 H), 5,25 (br s, 1 H), 4,47 (br d, $J = 7,40$ Hz, 1 H), 4,33 - 4,42 (m, 1 H), 3,32 (br s, 1 H), 3,11 (br s, 3 H), 2,37 - 2,49 (m, 1 H), 1,78 (s, 3 H), 1,67 - 1,76 (m, 1 H), 0,79 - 0,94 (m, 4 H). HPLC: nhiệt độ trong phòng: 2,00 phút. MS: $m/z = 397,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ 12

Tổng hợp 2-[4-[[4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]amino]-3-metyl-pyrazol-1-yl]-2-metyl-xyclopentanon (194)

2-(4-brom-3-metyl-pyrazol-1-yl)xyclopentanon và 2-(4-brom-5-metyl-pyrazol-1-yl)xyclopentanon: Thêm NaH (3,23 g, 80,75 mmol, độ tinh khiết 60%) ở 0 °C và khuấy ở 15 °C trong 1 giờ vào dung dịch chứa 4-brom-3-metyl-1H-pyrazol (10 g, 62,11 mmol) trong DMF (60 mL). Sau đó thêm 2-cloxyxyclopentanon (8,84 g, 74,53 mmol, 7,43 mL) vào hỗn hợp này và khuấy ở 15 °C trong 15 giờ. Dừng phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này dung dịch NH_4Cl trong nước (300 mL) ở 0°C, và sau đó chiết bằng EtOAc (3×100 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (200 mL), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (PE:MTBE = 2:1 đến 1:1) thu được hỗn hợp gồm 2-(4-brom-3-metyl-pyrazol-1-yl)xyclopentanon và 2-(4-brom-5-metyl-pyrazol-1-yl)xyclopentanon ở dạng gồm màu vàng. LCMS: nhiệt độ trong phòng 2,119 phút, $m/z = 243,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(4-brom-3-metyl-pyrazol-1-yl)-2-metyl-xyclopentanon và 2-(4-brom-5-metyl-pyrazol-1-yl)-2-metyl-xyclopentanon: Thêm LiHMDS (1 M, 34,76 mL) vào hỗn hợp gồm 2-(4-brom-3-metyl-pyrazol-1-yl)xyclopentanon và 2-(4-brom-5-metyl-pyrazol-1-yl)xyclopentanon (6,5 g, 26,74 mmol) trong THF (30 mL) và khuấy ở -78 °C trong 1 giờ. Sau đó thêm MeI (4,93 g, 34,76 mmol, 2,16 mL) ở -78 °C vào và khuấy ở 15 °C trong 15 giờ. Dừng phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa (200 mL) ở 0°C, và sau đó chiết bằng EtOAc (3×70 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất

giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 4:1 đến 2:1) thu được hỗn hợp gồm 2-(4-brom-3-metyl-pyrazol-1-yl)-2-metyl-xyclopentanon và 2-(4-brom-5-metyl-pyrazol-1-yl)-2-metyl-xyclopentanon ở dạng gồm màu vàng. LCMS: nhiệt độ trong phòng 0,747 phút, $m/z = 257,1$ $[M+H]^+$.

tert-butyl N-[3-metyl-1-(1-metyl-2-oxo-xyclopentyl)pyrazol-4-yl]carbammat và tert-butyl N-[5-metyl-1-(1-metyl-2-oxo-xyclopentyl)pyrazol-4-yl]carbammat: Khử khí và phun khí N_2 ba lần vào hỗn hợp gồm 2-(4-brom-3-metyl-pyrazol-1-yl)-2-metyl-xyclopentanon và 2-(4-brom-5-metyl-pyrazol-1-yl)-2-metyl-xyclopentanon (160 mg, 622,26 μmol), NH_2Boc (437 mg, 3,73 mmol), $t\text{-BuONa}$ (120 mg, 1,24 mmol) và [2-(2-aminoetyl)phenyl]-clo-paladi; ditert-butyl-[2-(2,4,6-triisopropylphenyl)phenyl]phosphan (107 mg, 155,57 μmol) trong THF (2 mL), và sau đó khuấy hỗn hợp này ở 90 °C trong 2 giờ trong môi trường khí N_2 . Lọc hỗn hợp phản ứng này và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế (điều kiện trung tính) thu được tert-butyl N-[3-metyl-1-(1-metyl-2-oxo-xyclopentyl)pyrazol-4-yl]carbammat và tert-butyl N-[5-metyl-1-(1-metyl-2-oxo-xyclopentyl)pyrazol-4-yl]carbammat ở dạng gồm màu vàng. LCMS: nhiệt độ trong phòng 1,203 phút, $m/z = 294,3$ $[M+H]^+$.

2-(4-amino-3-metyl-pyrazol-1-yl)-2-metyl-xyclopentanon: Khuấy dung dịch chứa tert-butyl N-[3-metyl-1-(1-metyl-2-oxo-xyclopentyl)pyrazol-4-yl]carbammat (80 mg, 272,7 μmol) trong HCl/EtOAc (3 mL) ở 0 °C trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm thu được 2-(4-amino-3-metyl-pyrazol-1-yl)-2-metyl-xyclopentanon ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS: nhiệt độ trong phòng 1,032 phút, $m/z = 194,2$ $[M+H]^+$.

2-[4-[[4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]amino]-3-metyl-pyrazol-1-yl]-2-metyl-xyclopentanon: Hòa tan 2-(4-amino-3-metyl-pyrazol-1-yl)-2-metyl-xyclopentanon (55 mg, 284,61 μmol), 2-clo-N-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-4-amin (64 mg, 284,61 μmol) và TEA (86 mg, 853,84 μmol , 118,84 μL) trong n-BuOH (1 mL) trong ống vi sóng. Gia nhiệt ống bịt kín này ở 110 °C trong 1 giờ trong lò vi sóng. Cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế (điều kiện trung tính) và TLC điều chế (PE:EtOAc = 1:1) thu được 2-[4-[[4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl]amino]-3-metyl-pyrazol-1-yl]-2-metyl-xyclopentanon. 1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d): δ ppm 8,12 (br s, 2 H), 6,66 (br s, 1 H), 5,15 (br s, 1 H), 3,58 (br s, 2 H), 2,90 - 3,07 (m, 1 H), 2,38 - 2,58 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,04 - 2,19 (m, 2 H), 1,88 - 2,00 (m, 1 H), 1,58 (s,

3 H), 1,31 (br t, $J = 7,09$ Hz, 3 H). HPLC: Thời gian lưu: 2,557 phút. MS: ($M+H^+$) m/z : 383,2.

VÍ DỤ 13

Tổng hợp (S)-3-(4-((4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-(flometyl)dihydrofuran-2(3H)-on và (R)-3-(4-((4-(etylamin)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-(flometyl)dihydrofuran-2(3H)-on (216 và 217)

3-(hydroxymetyl)-3-(3-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-on: Thêm LiHMDS (1 M, 12,31 mL) ở -78 °C trong môi trường khí N_2 vào hỗn hợp gồm 3-(3-metyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)tetrahydrofuran-2-on (2 g, 9,47 mmol) trong THF (25 mL), và sau đó khuấy hỗn hợp này ở -78 °C trong 0,5 giờ. Sau đó thêm dung dịch chứa paraformaldehyt (1,02 g, 11,37 mmol) trong THF (1 mL) vào hỗn hợp phản ứng này và sau đó khuấy hỗn hợp này ở 10 °C trong 2,5 giờ. Dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa (150 mL) ở 0 °C vào, và sau đó chiết bằng EtOAc (3×50 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE: EtOAc = 2:1 đến 1:1) thu được 3-(hydroxymetyl)-3-(3-metyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)tetrahydrofuran-2-on ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS: nhiệt độ trong phòng 0,497 phút, $m/z = 242,1$ [$M+H$] $^+$. 1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d): δ 8,54 (s, 1H), 4,59 - 4,48 (m, 2H), 4,20 - 4,07 (m, 2H), 3,07 - 2,98 (m, 1H), 2,95 - 2,86 (m, 2H), 2,55 (s, 3H).

3-(flometyl)-3-(3-metyl-4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-on: Thêm DAST (5,88 g, 36,48 mmol, 4,82 mL) ở 0 °C vào dung dịch chứa 3-(hydroxymetyl)-3-(3-metyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)tetrahydrofuran-2-on (1,1 g, 4,56 mmol) trong DCM (30 mL), sau đó khuấy hỗn hợp này ở 20 °C trong 15 giờ. Dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (200 mL) ở 0 °C, và chiết bằng EtOAc (3×70 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (70 mL), làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 3:1 đến 1:1) thu được 3-(flometyl)-3-(3-metyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)tetrahydrofuran-2-on ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS: nhiệt độ trong phòng 0,576 phút, $m/z = 244,1$ [$M+H$] $^+$. 1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d): δ 8,56 (s, 1H), 4,96 - 4,74 (m, 2H), 4,59 - 4,49 (m, 2H), 3,30 - 3,20 (m, 1H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,55 (s, 3H).

3-(4-amino-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-(flometyl)dihydrofuran-2(3H)-on: Khuấy hỗn hợp gồm 3-(flometyl)-3-(3-metyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)tetrahydrofuran-2-on (0,7 g, 2,88 mmol), Fe (804 mg, 14,39 mmol) và NH₄Cl (770 mg, 14,39 mmol) trong EtOH (8 mL) và H₂O (2 mL) ở 70 °C trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, pha loãng phần cặn này với DCM:MeOH (50 mL, tỷ lệ=10:1), lọc và cô dưới áp suất giảm thu được 3-(4-amino-3-metyl-pyrazol-1-yl)-3-(flometyl)tetrahydrofuran-2-on ở dạng chất rắn màu nâu. LCMS: nhiệt độ trong phòng 0,087 phút, m/z = 214,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d): δ 7,30 (s, 1H), 4,89 - 4,66 (m, 2H), 4,52 - 4,40 (m, 2H), 3,31 (br dd, J = 6,2, 13,2 Hz, 1H), 2,87 - 2,80 (m, 1H), 2,21 - 2,15 (m, 3H).

(R)-3-(4-((4-(etyl-amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-(flometyl)dihydrofuran-2(3H)-on và **(S)-3-(4-((4-(etyl-amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-**

(flometyl)dihydrofuran-2(3H)-on: Khuấy hỗn hợp gồm 3-(4-amino-3-metyl-pyrazol-1-yl)-3-(flometyl)tetrahydrofuran-2-on (0,2 g, 938,05 μmol), 2-clo-N-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-4-amin (190 mg, 844,24 μmol) và p-TsOH.H₂O (71 mg, 375,22 μmol) trong 1,4-dioxan (3 mL) ở 90 °C trong 6 giờ trong môi trường khí N₂. Dừng phản ứng bằng cách bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này dung dịch NaHCO₃ trong nước bão hòa (60 mL) ở 0 °C, và sau đó chiết bằng EtOAc (3 × 20 mL). Rửa các lớp hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE: EtOAc = 3:1 đến 1:1) thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu màu nâu, tách hợp chất này bằng SFC.

SFC, chất đồng phân rửa giải thứ nhất: ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d): δ 8,30 (br s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,01 - 6,61 (m, 1H), 5,32 - 5,06 (m, 1H), 4,91 - 4,68 (m, 2H), 4,54 - 4,37 (m, 2H), 3,64 - 3,53 (m, 2H), 3,32 (br s, 1H), 2,92 - 2,79 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,33 (br t, J = 7,0 Hz, 3H). HPLC: Thời gian lưu: 2,02 phút. MS: (M+H⁺) m/z = 403,3.

SFC, chất đồng phân rửa giải thứ hai: ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d): δ 8,30 (br s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,01 - 6,61 (m, 1H), 5,32 - 5,06 (m, 1H), 4,91 - 4,68 (m, 2H), 4,54 - 4,37 (m, 2H), 3,64 - 3,53 (m, 2H), 3,32 (br s, 1H), 2,92 - 2,79 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,33 (br t, J = 7,0 Hz, 3H). HPLC: Thời gian lưu: 1,99 phút. MS: (M+H⁺) m/z = 403,3.

VÍ DỤ 14

Tổng hợp N2-[5-clo-1-[(3S)-1-etyl-4,4-diflo-3-piperidyl]pyrazol-4-yl]-N4-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin và N2-[5-clo-1-[(3R)-1-etyl-4,4-diflo-3-piperidyl]pyrazol-4-yl]-N4-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin (204 và 205)

tert-butyl 3-(4-nitropyrazol-1-yl)-4-oxo-piperidin-1-carboxylat: Thêm K_2CO_3 (19,88 g, 143,81 mmol) ở 20°C trong môi trường khí N_2 vào dung dịch chứa tert-butyl 3-brom-4-oxo-piperidin-1-carboxylat (20 g, 71,91 mmol) và 4-nitro-1H-pyrazol (8,94 g, 79,10 mmol) trong DMF (100 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 20 °C trong 16 giờ. Rót hỗn hợp này vào nước đá (300 mL) và chiết bằng EtOAc (3×100 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (3×100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 1:0 đến 3:1) thu được tert-butyl 3-(4-nitropyrazol-1-yl)-4-oxo-piperidin-1-carboxylat ở dạng dầu màu vàng. LCMS: nhiệt độ trong phòng 1,306 phút, $m/z = 255,2 [M-56]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,22 - 8,27 (m, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 4,97 (dd, $J = 10,85, 6,34$ Hz, 1 H), 4,75 (br s, 1 H), 4,43 (br s, 1 H), 3,64 (br t, $J = 11,86$ Hz, 1 H), 3,30 (br d, $J = 5,77$ Hz, 1 H), 1,41 - 1,58 (m, 9 H), 1,41 - 1,58 (m, 2 H).

tert-butyl 4,4-diflo-3-(4-nitropyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat: Thêm DAST (2,6 g, 16,11 mmol, 2,13 mL) ở -78°C trong môi trường khí N_2 vào dung dịch chứa tert-butyl 3-(4-nitropyrazol-1-yl)-4-oxo-piperidin-1-carboxylat (1 g, 3,22 mmol) trong DCM (10 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 20 °C trong 16 giờ. Rót hỗn hợp này vào $NaHCO_3$ bão hòa (15 mL) trong đá lạnh và chiết bằng EtOAc (3×5 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (5 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 1:0 đến 3:1) thu được tert-butyl 4,4-diflo-3-(4-nitropyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS: nhiệt độ trong phòng 1,335 phút, $m/z = 277,1 [M-56]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,30 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 4,52 (ddq, $J = 14,23, 9,60, 4,65, 4,65, 4,65$ Hz, 1 H), 4,39 (br s, 1 H), 4,10 (br s, 1 H), 3,66 (br t, $J = 11,36$ Hz, 1 H), 3,30 (br t, $J = 11,42$ Hz, 1 H), 2,26 - 2,42 (m, 1 H), 1,95 - 2,18 (m, 1 H), 1,37 - 1,57 (m, 9 H).

tert-butyl 3-(5-clo-4-nitro-pyrazol-1-yl)-4,4-diflo-piperidin-1-carboxylat: Thêm từng giọt LiHMDS (1 M, 3,34 mmol, 3,34 mL) ở -78 °C trong môi trường khí N_2 vào dung dịch chứa tert-butyl 4,4-diflo-3-(4-nitropyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat (740 mg, 2,23 mmol) trong THF(10 mL). Khuấy phản ứng ở -78 °C trong 1 giờ. Sau đó thêm từng giọt

1,1,1,2,2,2-hexacloetan (1,05 g, 4,45 mmol, 504,49 μ L) trong THF (5 mL) vào và khuấy hỗn hợp này ở -78°C trong 1 giờ. Rót hỗn hợp này vào NH_4Cl bão hòa (15 mL) và chiết bằng EtOAc (3×5 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (5 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 1:0 đến 3:1) thu được tert-butyl 3-(5-clo-4-nitro-pyrazol-1-yl)-4,4-diflo-piperidin-1-carboxylat ở dạng dầu màu vàng. LCMS: nhiệt độ trong phòng 1,352 phút, $m/z = 311,2$ $[\text{M}-56]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,22 (s, 1 H), 4,59 - 4,72 (m, 1 H), 4,00 - 4,16 (m, 2 H), 3,81 - 3,90 (m, 1 H), 3,55 (br d, $J = 9,03$ Hz, 1 H), 2,38 - 2,54 (m, 1 H), 1,96 - 2,15 (m, 1 H), 1,39 - 1,56 (m, 9 H).

3-(5-clo-4-nitro-pyrazol-1-yl)-4,4-diflo-piperidin : Khuấy hỗn hợp gồm tert-butyl 3-(5-clo-4-nitro-pyrazol-1-yl)-4,4-diflo-piperidin-1-carboxylat (1,8 g, 4,91 mmol) trong HCl/EtOAc (40 mL) ở 20°C trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và điều chỉnh độ pH của hỗn hợp này đến pH = 7-8 bằng dung dịch NaHCO_3 trong nước bão hòa. Sau đó chiết pha nước bằng EtOAc (3×15 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được 3-(5-clo-4-nitro-pyrazol-1-yl)-4,4-diflo-piperidin ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, $\text{CLOROFORM}-d$): δ 8,17 - 8,32 (m, 1 H), 4,57 - 4,81 (m, 1 H), 3,59 (br dd, $J = 13,68, 4,89$ Hz, 1 H), 3,36 (br dd, $J = 13,93, 4,02$ Hz, 1 H), 3,14 - 3,27 (m, 1 H), 2,98 - 3,11 (m, 1 H), 2,37 (br s, 1 H), 2,14 - 2,34 (m, 1 H).

3-(5-clo-4-nitro-pyrazol-1-yl)-1-etyl-4,4-diflo-piperidin: Thêm NaBH_3CN (589 mg, 9,38 mmol) vào hỗn hợp gồm 3-(5-clo-4-nitro-pyrazol-1-yl)-4,4-diflo-piperidin (0,5 g) và axetaldehyt (2,07 g, 18,75 mmol, 2,63 mL) trong MeOH (10 mL) và khuấy trong 15 phút. Sau đó thêm CH_3COOH (1,13 g, 18,75 mmol, 1,07 mL) vào dung dịch này ở 20°C và khuấy hỗn hợp này ở 20°C trong 1 giờ. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp này đến pH = 7-8 bằng dung dịch NaHCO_3 trong nước bão hòa và chiết pha nước bằng EtOAc (3×15 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE : EtOAc = 100 : 1 đến 0 : 1) thu được 3-(5-clo-4-nitro-pyrazol-1-yl)-1-etyl-4,4-diflo-piperidin ở dạng dầu màu vàng. LCMS: nhiệt độ trong phòng 0,939 phút, $m/z = 295,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{CLOROFORM}-d$): δ : 8,19 - 8,33 (m, 1 H), 4,78 - 4,95 (m, 1 H), 3,10 - 3,22 (m, 2 H), 2,97 - 3,06 (m, 1 H), 2,57 - 2,67 (m, 2 H), 2,39 - 2,51 (m, 1 H), 2,22 - 2,36 (m, 1 H), 2,12 - 2,21 (m, 1 H), 1,13 (t, $J = 7,22$ Hz, 3 H).

5-clo-1-(1-etyl-4,4-diflo-3-piperidyl)pyrazol-4-amin: Thêm Fe (142 mg, 2,55 mmol) và NH_4Cl (136 mg, 2,55 mmol, 88,98 μL) ở 20 °C vào hỗn hợp gồm 3-(5-clo-4-nitro-pyrazol-1-yl)-1-etyl-4,4-diflo-piperidin (0,15 g, 509,02 μmol) trong EtOH (4 mL) và H_2O (1 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng này và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Rửa sản phẩm thô bằng DCM : MeOH (thể tích : thể tích = 10 : 1) (30 mL), lọc và cô dịch lọc dưới áp suất giảm thu được 5-clo-1-(1-etyl-4,4-diflo-3-piperidyl)pyrazol-4-amin ở dạng chất rắn màu đỏ. LCMS: nhiệt độ trong phòng 1,150 phút, $m/z = 265,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N2-[5-clo-1-[(3S)-1-etyl-4,4-diflo-3-piperidyl]pyrazol-4-yl]-N4-etyl-5-

(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin và N2-[5-clo-1-[(3R)-1-etyl-4,4-diflo-3-piperidyl]pyrazol-4-yl]-N4-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin: Thêm p-TsOH. H_2O (25 mg, 147,33 μmol) ở 20 °C vào hỗn hợp gồm 5-clo-1-(1-etyl-4,4-diflo-3-piperidyl)pyrazol-4-amin (0,13 g, 491,12 μmol) và 2-clo-N-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-4-amin (110 mg, 491,12 μmol) trong 1,4-dioxan (3 mL) và khuấy hỗn hợp này ở 90 °C trong 5 giờ. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp này đến pH = 7-8 bằng dung dịch NaHCO_3 trong nước bão hòa và chiết pha nước bằng EtOAc (3 $\times$ 5 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (8 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng TLC điều chế (SiO_2 , EtOAc) thu được hợp chất mong muốn ở dạng si-rô màu trắng, tinh chế tiếp hợp chất này bằng SFC thu được N2-[5-clo-1-[(3S)-1-etyl-4,4-diflo-3-piperidyl]pyrazol-4-yl]-N4-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin ở dạng si-rô màu trắng và N2-[5-clo-1-[(3R)-1-etyl-4,4-diflo-3-piperidyl]pyrazol-4-yl]-N4-etyl-5-(triflometyl)pyrimidin-2,4-diamin.

SFC, chất đồng phân rửa giải thứ nhất: ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*): δ 8,23 (br s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 6,72 (br s, 1 H), 5,14 (br s, 1 H), 4,64 - 4,79 (m, 1 H), 3,48 - 3,64 (m, 2 H), 3,14 (br d, $J = 8,41$ Hz, 2 H), 2,99 (br d, $J = 10,67$ Hz, 1 H), 2,60 (q, $J = 7,15$ Hz, 2 H), 2,35 - 2,50 (m, 1 H), 2,04 - 2,34 (m, 2 H), 1,27 (t, $J = 7,22$ Hz, 3 H), 1,13 (t, $J = 7,15$ Hz, 3 H). HPLC: nhiệt độ trong phòng: 1,116 phút. MS: $m/z = 454,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. SFC: Thời gian lưu: 1,621 phút.

SFC, chất đồng phân rửa giải thứ hai: ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*): δ 8,23 (br s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 6,71 (br s, 1 H), 5,13 (br s, 1 H), 4,60 - 4,81 (m, 1 H), 3,49 - 3,61 (m, 2 H), 3,15 (br d, $J = 8,28$ Hz, 2 H), 2,99 (br d, $J = 11,80$ Hz, 1 H), 2,60 (q, $J = 7,15$ Hz, 2 H), 2,43 (br t, $J = 12,05$ Hz, 1 H), 2,06 - 2,33 (m, 2 H), 1,27 (t, $J = 7,22$ Hz, 3 H), 1,13

(t, $J = 7,15$ Hz, 3 H). HPLC: Thời gian lưu: 1,108 phút. MS: $m/z = 454,4$ $[M+H]^+$. SFC: Thời gian lưu: 1,785 phút.

VÍ DỤ 15

Tổng hợp (1S,2R)-2-[4-[(5-brom-4-metoxypyrimidin-2-yl)amino]-3-xylopropyl-pyrazol-1-yl]xylopropionitril và (1R,2S)-2-[4-[(5-brom-4-metoxypyrimidin-2-yl)amino]-3-xylopropyl-pyrazol-1-yl]xylopropionitril (213 và 214)

3-xylopropyl-4-nitro-1-vinyl-pyrazol: Thêm NaOH (9,14 g, 228,55 mmol) và nước (9 mL) ở 20 °C trong môi trường khí N₂ vào hỗn hợp gồm 3-xylopropyl-4-nitro-1H-pyrazol (7 g, 45,71 mmol) và benzyl triethyl amoni clorua (1,04 g, 4,57 mmol) trong 1,2-dicloetan (50 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 80 °C trong 8 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng này và cô dịch lọc. Tinh chế sản phẩm thô này bằng sắc ký cột silicagel (PE: EtOAc= 100:1 đến 1:1) thu được 3-xylopropyl-4-nitro-1-vinyl-pyrazol ở dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,23 (s, 1 H), 6,87 (dd, $J = 15,55, 8,71$ Hz, 1 H), 5,70, (d, $J = 15,66$ Hz, 1 H), 5,06 (d, $J = 8,60$ Hz, 1 H), 2,53 - 2,68 (m, 1 H), 0,97 - 1,11 (m, 4 H).

Etyl (1S,2R)-2-(3-xylopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)xylopropionat và etyl (1S,2S)-2-(3-xylopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)xylopropionat: Thêm từng giọt etyl 2-diazoacetat (17,96 g, 157,39 mmol) trong DCM (30 mL) ở 20 °C trong môi trường khí N₂ trong 3 giờ vào hỗn hợp gồm 3-xylopropyl-4-nitro-1-vinyl-pyrazol (4,7 g, 26,23 mmol) và axit 3-[3-(2-carboxy-2-metyl-propyl)phenyl]-2,2-dimetyl-propanoic;rhodiorhodi (200 mg, 262,31 μmol) trong DCM (100 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 20 °C trong 12 giờ. Cô hỗn hợp này. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE: EtOAc= 100: 1 đến 1: 1) thu được etyl (1S*,2R*)-2-(3-xylopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)xylopropionat và etyl (1S*,2S*)-2-(3-xylopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)xylopropionat ở dạng dầu màu nâu.

(1S*,2R*)-2-(3-xylopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)xylopropionat: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,15 (s, 1 H), 4,12 - 4,37 (m, 1 H), 3,97 - 4,07 (m, 2 H), 3,90 (td, $J = 7,50, 5,71$ Hz, 1 H), 2,43 - 2,71 (m, 1 H), 2,13 - 2,37 (m, 1 H), 1,88 - 2,07 (m, 1 H), 1,59 (td, $J = 8,06, 6,46$ Hz, 1 H), 1,23 - 1,36 (m, 1 H), 1,17 (t, $J = 7,15$ Hz, 3 H), 0,84 - 1,06 (m, 4 H).

(1S*,2S*)-2-(3-xylopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)xylopropionat: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,18 (s, 1 H), 4,08 - 4,32 (m, 3 H), 3,98 (ddd, $J = 7,97, 4,89, 3,07$

Hz, 1 H), 2,50 - 2,65 (m, 1 H), 2,30 (ddd, $J = 9,54, 6,27, 3,01$ Hz, 1 H), 1,79 (dt, $J = 9,91, 5,21$ Hz, 1 H), 1,65 (dt, $J = 8,03, 5,96$ Hz, 1 H), 1,24 - 1,36 (m, 4 H), 0,92 - 1,10 (m, 4 H).

axit (1S,2R)-2-(3-xyclopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)xyclopropancarboxylic: Thêm HCl (2 M, 20 mL) ở 20 °C trong môi trường khí N₂ vào hỗn hợp gồm etyl (1S,2R)-2-(3-xyclopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)xyclopropancarboxylat (2,2 g, 8,29 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 60 °C trong 12 giờ. Cô hỗn hợp này thu được axit (1S,2R)-2-(3-xyclopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)xyclopropancarboxylic ở dạng chất rắn màu nâu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,84 (s, 1 H), 4,01 - 4,10 (m, 1 H), 2,39 - 2,46 (m, 1 H), 2,02 - 2,10 (m, 1 H), 1,98 (q, $J = 6,03$ Hz, 1 H), 1,46 - 1,55 (m, 1 H), 0,93 - 1,07 (m, 2 H), 0,76 - 0,89 (m, 2 H).

(1S,2R)-2-(3-xyclopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)xyclopropancarboxamit: Thêm HATU (6,41 g, 16,86 mmol) ở 20 °C trong môi trường khí N₂ vào hỗn hợp gồm axit (1S,2R)-2-(3-xyclopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)xyclopropancarboxylic (2 g, 8,43 mmol), NH₄Cl (2,71 g, 50,59 mmol) và DIPEA (6,54 g, 50,59 mmol) trong DMF (20 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 20 °C trong 4 giờ. Rót hỗn hợp này vào nước đá (100 mL). Chiết pha nước bằng EtOAc (3 × 50 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (3 × 50 mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được (1S,2R)-2-(3-xyclopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)xyclopropancarboxamit ở dạng chất rắn màu nâu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,67 (s, 1 H), 7,65 (br s, 1 H), 6,87 (br s, 1 H), 3,81 - 3,98 (m, 1 H), 2,38 - 2,47 (m, 1 H), 2,04 (q, $J = 7,57$ Hz, 1 H), 1,93 (q, $J = 5,73$ Hz, 1 H), 1,37 (td, $J = 8,05, 5,95$ Hz, 1 H), 1,21 - 1,29 (m, 1 H), 0,94 - 1,01 (m, 2 H), 0,78 - 0,84 (m, 1 H).

(1S, 2R)-2-(3-xyclopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl) xyclopropancarbonitril: Thêm T3P (18,32 g, 28,79 mmol, 17,12 mL, độ tinh khiết 50%) ở 20 °C trong môi trường khí N₂ vào hỗn hợp gồm (1S, 2R)-2-(3-xyclopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl) xyclopropancarboxamit (1,7 g, 7,2 mmol) trong EtOAc (80 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 75 °C trong 12 giờ. Rót hỗn hợp này vào dung dịch NaHCO₃ trong nước (200 mL). Chiết pha nước bằng EtOAc (3 × 50 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (150 mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE: EtOAc = 100: 1 đến 1:1) thu được (1S,2R)-2-(3-xyclopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)xyclopropancarbonitril ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS: nhiệt độ trong phòng 1,20 phút, $m/z = 219,2$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,26 (s, 1 H), 3,90 - 4,09 (m, 1

H), 2,62 (tt, $J=8,05$, 5,29 Hz, 1 H), 2,10 - 2,20 (m, 1 H), 2,01 (dt, $J = 9,43$, 6,64 Hz, 1 H), 1,75 (dt, $J = 9,26$, 7,39 Hz, 1 H), 1,00 - 1,11 (m, 4 H).

(1S, 2R)-2-(4-amino-3-xylopropyl-pyrazol-1-yl)xylopropionitril: Thêm NH_4Cl (981 mg, 18,33 mmol) ở 20 °C trong môi trường khí N_2 vào hỗn hợp gồm (1S,2R)-2-(3-xylopropyl-4-nitro-pyrazol-1-yl)xylopropionitril (0,8 g, 3,67 mmol) và Fe (1,02 g, 18,33 mmol) trong EtOH (20 mL) và nước (5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 75 °C trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp này và cô dịch lọc. Rửa phần cặn bằng DCM: MeOH (10:1, 3 × 10 mL), lọc và cô dịch lọc dưới áp suất giảm thu được (1S, 2R)-2-(4-amino-3-xylopropyl-pyrazol-1-yl) xylopropionitril (0,75 g, sản phẩm thô) ở dạng dầu màu nâu. LCMS: nhiệt độ trong phòng 0,81 phút, $m/z = 189,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,97 - 7,15 (m, 1 H), 3,74 - 3,91 (m, 1 H), 2,03 (q, $J = 6,25$ Hz, 1 H), 1,80 (dt, $J = 9,43$, 6,42 Hz, 1 H), 1,64 - 1,74 (m, 1 H), 1,54 - 1,63 (m, 1 H), 0,78 - 0,93 (m, 4 H).

(1S,2R)-2-[4-[(5-brom-4-metoxi-pyrimidin-2-yl)amino]-3-xylopropyl-pyrazol-1-yl]xylopropionitril và (1R,2S)-2-[4-[(5-brom-4-metoxi-pyrimidin-2-yl)amino]-3-xylopropyl-pyrazol-1-yl]xylopropionitril: Thêm p-TsOH.H₂O (30 mg, 159,38 μmol) ở 20 °C trong môi trường khí N_2 vào hỗn hợp gồm (1S,2R)-2-(4-amino-3-xylopropyl-pyrazol-1-yl)xylopropionitril (0,1 g, 531,27 μmol) và 5-brom-2-clo-4-metoxi-pyrimidin (119 mg, 531,27 μmol) trong 1,4-dioxan (2 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 85 °C trong 4 giờ. Rót hỗn hợp này vào dung dịch NaHCO_3 trong nước (5 mL) và chiết bằng EtOAc (3 × 5 mL). Rửa pha hữu cơ đã được gộp lại bằng nước muối (10 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (PE:EtOAc = 100:1 đến 1:1) và tách bằng SFC thu được (1S,2R)-2-[4-[(5-brom-4-metoxi-pyrimidin-2-yl)amino]-3-xylopropyl-pyrazol-1-yl]xylopropionitril và các (1R,2S)-2-[4-[(5-brom-4-metoxi-pyrimidin-2-yl)amino]-3-xylopropyl-pyrazol-1-yl]xylopropionitril.

SFC, chất đồng phân rửa giải thứ nhất: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,23 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 6,76 (br s, 1 H), 4,05 (s, 3 H), 3,85 - 3,97 (m, 1 H), 2,11 (q, $J = 6,27$ Hz, 1 H), 1,88 (dt, $J = 9,29$, 6,46 Hz, 1 H), 1,60 - 1,78 (m, 2 H), 0,84 - 0,97 (m, 4 H). LCMS: thời gian phản ứng: 1,475 phút. MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 375,2.

SFC, chất đồng phân rửa giải thứ nhất: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,22 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 6,77 (br s, 1 H), 4,05 (s, 3 H), 3,86 - 3,96 (m, 1 H), 2,11 (q, $J = 6,27$ Hz, 1

H), 1,88 (dt, $J = 9,29, 6,53$ Hz, 1 H), 1,61 - 1,77 (m, 2 H), 0,85 - 0,97 (m, 4 H). LCMS: thời gian phản ứng: 1,465 phút. MS: $[M+H]^+$ m/z: 375,2.

Các hợp chất khác trong Bảng 1A, 1B, 2A và 2B được, hoặc có thể được, điều chế theo phần Ví dụ thực hiện sáng chế trên đây và/hoặc các quy trình tổng quát được mô tả trong bản mô tả này bằng cách sử dụng các vật liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ 16

Thử nghiệm sinh hóa của các hợp chất

Các chất liệu:

- Enzym LRRK2 G2019S
- Chất nền (LRRKtit)
- ATP
- Dung dịch đệm pha loãng TR-FRET
- Kháng thể pLRRKtit
- Đĩa thử nghiệm 384 lỗ
- DMSO

Các điều kiện phản ứng enzym

- Tris 50 mM, độ pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, EGTA 1 mM, 0,01% Brij-35, DTT 2 mM
- LRRK2 5 nM
- ATP 134 μ M
- Thời gian phản ứng: 60 phút
- Nhiệt độ phản ứng: 23°C
- Tổng thể tích phản ứng: 10 μ l

Các điều kiện phản ứng phát hiện

- Dung dịch đệm pha loãng TR-FRET 1 lần
- EDTA 10 mM
- Kháng thể 2 nM
- Nhiệt độ phản ứng: 23°C
- Tổng thể tích phản ứng: 10 μ l

Ban đầu, các hợp chất được điều chế bằng cách pha loãng đến 1 mM bằng DMSO. 35 μ l dung dịch hợp chất tham chiếu, 35 μ l dung dịch hợp chất kiểm tra, và 35 μ l HPE được bổ

sung một cách liên tiếp vào đĩa nguồn (đĩa thử nghiệm 384 lỗ, Labcyte). Các đĩa này được ly tâm ở mức 2500 vòng/phút trong 1 phút và được bịt kín trong lá kim loại. POD được sử dụng để thực hiện quá trình pha loãng theo dãy nối tiếp 3,162 lần và 100 nl của dung dịch hợp chất tham chiếu, dung dịch hợp chất kiểm tra, HPE và ZPE được chuyển sang các đĩa thử nghiệm. Đĩa thử nghiệm được ly tâm ở mức 2500 vòng/phút trong 1 phút, và được bịt kín bằng lá kim loại.

Để thực hiện phản ứng enzym, 5 μ l chất nền LRRKtit và hỗn hợp kinaza trong dung dịch đệm thử nghiệm được bổ sung vào tất cả các lỗ của đĩa thử nghiệm. Đĩa này được ly tâm để cô hỗn hợp này ở đáy của các lỗ. Đĩa thử nghiệm được ủ ở 23°C trong 20 phút. Sau khi ủ, 5 μ l ATP 2 lần trong dung dịch đệm thử nghiệm được bổ sung vào mỗi lỗ, và các đĩa được ly tâm để cô hỗn hợp này ở đáy của các lỗ. Đĩa được ủ ở 23°C trong 60 phút.

Để thực hiện quá trình phát hiện phản ứng, EDTA được trộn hoàn toàn trong dung dịch đệm pha loãng TR-FRET được bổ sung vào chất phản ứng kháng thể. 10 μ l chất phát hiện được bổ sung vào tất cả các lỗ của mỗi lỗ của đĩa thử nghiệm và đĩa này được ly tâm để cô hỗn hợp này ở đáy của các lỗ. Sau đó, đĩa này được ủ ở 23°C trong 60 phút. Các đĩa được đọc trên thiết bị Perkin Elmer Envision 2104 theo phương thức TR-FRET bằng cách sử dụng bộ lọc kích thích 340 nm, bộ lọc phát huỳnh quang 520 nm, và bộ lọc phát terbi 490 hoặc 495 nm.

Một vài hợp chất trong số các hợp chất được bọc lộ trong bản mô tả này được kiểm tra theo các phương pháp trên đây và được phát hiện thấy là cho các giá trị IC_{50} của LRRK2 G2019S như được thể hiện trong Bảng 3. Trong bảng dưới đây, hoạt tính được đưa ra như sau: +++ = IC_{50} nhỏ hơn 30 nM; ++ = IC_{50} trong khoảng từ 30 nM đến 60 nM; + = IC_{50} lớn hơn 60 nM.

Bảng 3

Số	IC_{50} của LRRK2 TR-FRET (nM)	MS [M+1] +
1	+++	396,2
2	+	396,3
3	+++	353,1
4	+++	353,1
5	+++	392,1

Số	IC_{50} của LRRK2 TR-FRET (nM)	MS [M+1] +
6	+	378,1
7	+++	378,1
8	+++	325,1
9	+++	409
10	+	409,1

Số	IC ₅₀ của LRRK2 TR-FRET (nM)	MS [M+1]+
11	+++	389,1
12	+++	389,1
13	+++	389,1
14	+++	396,2
15	+++	395,2
16	+++	341,2
17	+++	341,1
18	+++	409,2
19	+++	350,2
20	+++	355,2
21	+++	378,1
22	+++	404,2
23	+++	404,3
24	+++	404,2
25	+++	387,3
26	+++	366,2
27	+++	366,1
28	+++	468,2
29	+++	468,2
30	++	371,2
31	++	371,2
32	+++	352,1
33	+++	410,1
34	+++	399,2
35A	+++	366,2
35B	+++	366,2
37	+++	349,0
38	+++	366,1
39A	+++	384,2

Số	IC ₅₀ của LRRK2 TR-FRET (nM)	MS [M+1]+
40	+++	352,2
41	+++	352,1
42	+++	350,1
43	+++	364,1
44	+++	363,3
45	+++	349,2
46	+++	399,2
48	+++	375,2
50	+++	331,1
52A	+++	338,1
52B	+++	338,2
54A	+++	380,2
54B	+++	380,1
57	+++	396,2
58	+++	362,1
59	+++	390,2
60	+++	333,1
61	+++	380,2
62	+++	343,2
63	+++	346,1
64A	+++	381,1
64B	+++	381,1
65	+++	381,1
66	+++	376,1
67	+++	343,2
68	+++	411,3
69	+++	408,2
70	+++	398,2
71	+++	410,2

Số	IC ₅₀ của LRRK2 TR-FRET (nM)	MS [M+1] ⁺
72	+++	332,1
73	+++	400,1
74	+++	368,3
75	+++	409,1
76	+++	404,1
77	+++	408,2
78	+++	422,3
79	+++	421,1
80	+++	346,2
81	+++	423,0
82	+++	399,2
83	+++	399,2
84	+++	380,2
85	+++	413,1
86	+++	424,3
87	+++	354,2
88	+++	415,2
89	+++	359,2
90	+++	382,1, 384,0
91	+++	374,3
92	+++	434,4
93	+++	390,1, 392,1
94	+++	394,2
95	+++	390,1, 392,1
96	+++	429,1
97	+++	434,2
98	+++	385,1
99	+++	391,3
100	+++	385,2

Số	IC ₅₀ của LRRK2 TR-FRET (nM)	MS [M+1] ⁺
101	+++	434,2
102	+++	382,1, 384
103	+++	382,2
104	+++	411,2
105	+++	391,2
106	+++	489,3
107	+++	378,3
108	+++	411,2
109	+++	273,2
110	+++	417,25
111	+++	401,1
112	+++	391,1
113	+++	397,2
114	+++	423,1
115	+++	423,1
116	+++	434,4
117	+++	405,3
118	+++	380,2
119	+++	371,2
120	+++	382,2
121	+++	489,3
122	+++	397,2
123	+++	391,2
124	+++	371,2
125	+++	385,2
126	+++	433,8
127	+++	436,3
128	+++	419,2
129	+++	410,2

Số	IC ₅₀ của LRRK2 TR-FRET (nM)	MS [M+1] ⁺
130	+++	384,2
131	+++	380,2
132	+++	391,1
133	+	338,1
134	+++	371,2
135	+	355,2
136	++	410,2
137	+++	408,2
138	+++	408,2
139	+++	433,1
140	+++	443,1, 445,2
141	+++	392,2
142	+++	394,2
143	+++	411,2
144	+++	411,2
145	+++	383,3
146	+++	418,2, 420,2
147	+++	418,2, 420,2
148	+++	393,1
149	++	410,2
150	+++	421,1, 423,1
151	+++	421,1, 423,1
152	+++	378,2
153	+++	396,2
154	+++	432,2
155	+++	397,2
156	+++	397,2
157	++	419,2, 421,2
158	+++	408,1

Số	IC ₅₀ của LRRK2 TR-FRET (nM)	MS [M+1] ⁺
159	+++	442,1, 444,1
160	++	408,2, 410,1
161	+++	408,1, 410,1
162	+++	409
163	+++	395,1
164	+++	378,3
165	+++	409,3
166	+	433,2
167	+++	433,2
168	+++	395,2
169	+++	425,3
170	+++	396,3
171	+	434,3
172	+++	434,3
173	+++	388,2
174	+++	388,3
175	+++	374,2
176	+++	374,3
177	+	419,3
178	+++	419,3
179	+++	343,3
180	++	343,2
181	+++	352,1
182	+++	394,3
183	+++	394,2
184	+++	386,2
185	+++	386,2
186	+++	374,3
187	+++	390,1, 392,1

Số	IC ₅₀ của LRRK2 TR-FRET (nM)	MS [M+1] ⁺
188	++	394,2
189	++	394,2
190	+++	345,1
191	+++	385,3
192	+++	399,3
193	++	374,3
194	+++	383,2
195	+++	369,2
196	+++	434,4
197	+++	434,4
198	+++	420,4
199	++	420,4
200	+++	406,4
201	+++	406,4
202	+++	440,4
203	+++	440,4

Số	IC ₅₀ của LRRK2 TR-FRET (nM)	MS [M+1] ⁺
204	+++	454,4
205	+++	454,4
206	+++	372,3
207	+++	372,3
208	+++	364,3
209	+++	364,3
210	+++	414,3
211	+++	414,3
212	+++	376,2
213	+++	375,2
214	+++	388,3
215	+++	388,3
216	+++	403,3
217	+++	403,3
218	+++	396,2

Ví dụ 17

Tính ổn định chuyển hóa

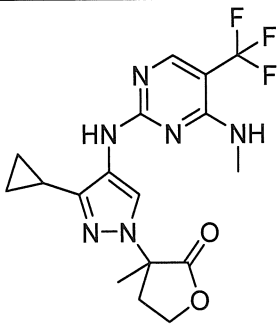
Tính ổn định chuyển hóa của các hợp chất được đánh giá ở các vi thể gan của người (từ Corning hoặc XenoTech, LLC) bằng cách sử dụng dạng thử nghiệm đĩa 96 lỗ. Các hợp chất được ủ ở 37°C ở mức nồng độ cuối 1µM trong cơ chất vi thể (tổng protein 0,5mg/ml) khi có mặt hoặc thiếu vắng đồng yếu tố NADPH. Hệ thống tái tạo NADPH, bao gồm NADP, MgCl₂, axit isoxitric, và isoxitrat dehydrogenaza, được sử dụng trong thử nghiệm này. Các phản ứng enzym được thực hiện trong 0, 5, 10, 20, 30, hoặc 60 phút trước khi chấm dứt bằng việc bổ sung axetonitril chứa các tiêu chuẩn bên trong labetalol và tolbutamit (100 ng/ml). Sau khi lắc trong 10 phút, các đĩa được ly tâm (4000 vòng/phút ở 4°C) trong 20 phút và dịch nổi ở trên được trộn ở tỷ lệ 1:3 với nước loại dùng cho HPLC. Các mẫu được phân tích bằng LC-MS/MS bằng cách sử dụng các chuyển tiếp MRM thích hợp đối với mỗi chất phân tích và tiêu chuẩn bên trong (IS). Tỷ lệ diện tích đỉnh chất phân

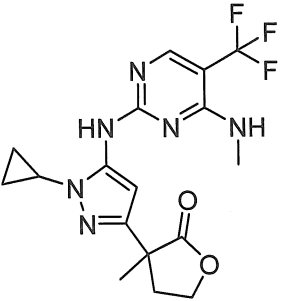
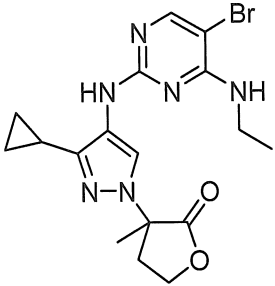
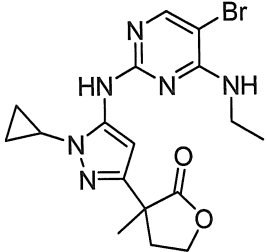
tích/ diện tích đỉnh IS được sử dụng để xác định hợp chất tính theo phần trăm còn lại ở mỗi thời điểm. Mức thanh thải nội tại (Cl_{int} ; được biểu đạt ở dạng ml/phút/mg) được tính toán từ hằng số loại thải bậc nhất (k , /phút) của hiện tượng phân rã vật dụng xét nghiệm và thể tích của lượng ứ. Các trị số này được chỉnh theo tỷ lệ theo mức thanh thải cơ quan nội tại (Cl_{int}) bằng cách sử dụng các thừa số chỉnh theo tỷ lệ đặc trưng của người (48,8 mg protein vi thể cho mỗi g gan; 25,7 g gan cho mỗi kg thể trọng). Kế tiếp, Cl_{int} cơ quan được chuyển đổi thành mức thanh thải ở gan (CL_{hep} , ml/phút/kg) bằng cách sử dụng mô hình đã được khuấy kỹ của mức loại thải ở gan, trong đó Q_h là dòng máu ở gan của người (20,7 ml/phút/kg).

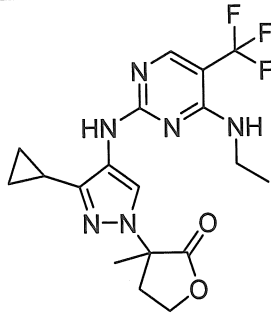
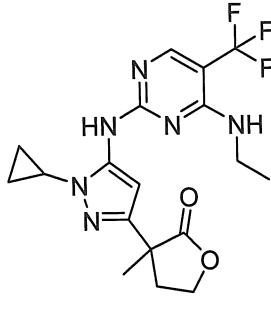
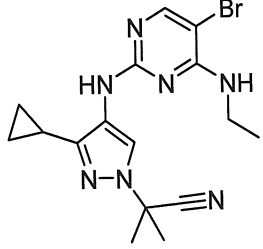
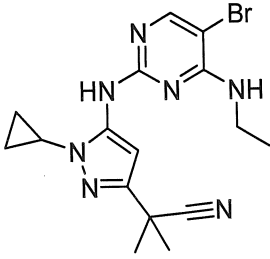
$$CL_{hep} = \frac{Q_h * CL_{int}}{(Q_h + CL_{int})}$$

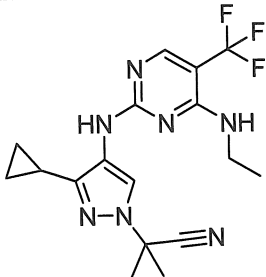
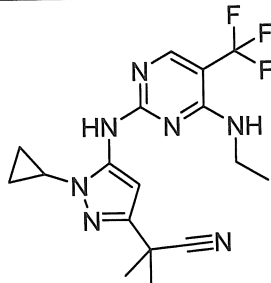
CL_{hep} là mức thanh thải theo tính toán của con người ở gan dựa trên thử nghiệm *in vitro* trên đây. Một trị số thấp hơn là có tính chỉ báo về số lượng hợp chất ít hơn được loại bỏ bởi gan. Đáng ngạc nhiên là, các hợp chất có dạng gắn kết C5-pyrazol vào lõi aminopyrimidin đã đem lại mức thanh thải thấp hơn (tức là, tính ổn định được cải thiện) khi so với các hợp chất có dạng gắn kết C4-pyrazol vào lõi aminopyrimidin, không có sự thay đổi đáng kể về độ công hiệu.

Bảng 4

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀ của LRRK2 TR-FRET (nM)	CL _{hep} của các vi thể gan của người (ml/phút/kg)
122	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)	0,72	9,856

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀ của LRRK2 TR-FRET (nM)	CL _{hep} của các vi thể gan của người (ml/phút/kg)
155	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)	1,95	5,519
114	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)	1,05	16,508
150	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)	1,22	11,077

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀ của LRRK2 TR-FRET (nM)	CL _{hep} của các vi thể gan của người (ml/phút/kg)
104	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)	0,96	11,59
143	 (Chất đồng phân rửa giải thứ nhất)	1,21	7,81
93		1,87	17,663
141		3,94	13,508

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀ của LRRK2 TR-FRET (nM)	CL _{hep} của các vi thể gan của người (ml/phút/kg)
118		1,55	7,81
131		4,98	2,237

Ví dụ 18

Độ thấm MDR1-MDCK

Hàng rào máu não (BBB) tách máu lưu thông khỏi chất dịch ngoại bào của hệ thần kinh trung ương (CNS). Độ thấm màng thụ động (Papp) và điện thế dòng ra chất nền MDR1 (P-glycoprotein) được xác định bằng cách sử dụng dòng tế bào MDR1-MDCK làm mô hình *in vitro* của độ thấm hữu hiệu của hợp chất thông qua BBB. Thử nghiệm theo hai chiều được thực hiện ở các tế bào MDR1-MDCK được dàn đĩa trước bằng cách sử dụng đĩa 12 lỗ hoặc đĩa 96 lỗ khi thiếu vắng hoặc có mặt chất ức chế MDR1 (GF120918 hoặc Valspodar). Các thử nghiệm được chạy hai lần như nhau trong dung dịch đệm vận chuyển (HBSS, độ pH 7,4) trong 90 hoặc 120 phút (phút) ở 37°C, bằng cách sử dụng nồng độ hợp chất xét nghiệm là 1 µM. Tính nguyên vẹn đơn lớp được xác nhận bằng cách sử dụng phẩm nhuộm Lucifer, và các đối chứng dương thích hợp dùng cho độ thấm thụ động và việc vận chuyển MDR1 được lấy vào mỗi thử nghiệm. Sau khi ủ, các mẫu từ ngăn cho và ngăn nhận được loại bỏ và dập tắt bằng axetonitril chứa tiêu chuẩn bên trong (IS) thích hợp. Protein được kết tủa bằng phương pháp ly tâm trong 10 phút ở 3220 g, và dịch nổi ở trên được pha

loãng trong nước siêu tinh khiết (nếu cần thiết) trước khi phân tích bằng LC-MS/MS bằng cách sử dụng các chuyển tiếp MRM thích hợp đối với các chất phân tích và IS. Các trị số Papp (độ thấm biểu kiến được biểu đạt bằng cm/sec [xentimet/giây]) được tính toán theo phương trình dưới đây:

$$P_{app} (cm/sec) = \frac{dC_R}{dt} \times \frac{V_R}{(Diện tích \times C_A)} \text{ hoặc } \frac{V_R}{Diện tích \times Thời gian} \times \frac{C_R}{C_o}$$

trong đó V_R là thể tích dung dịch trong buồng nhận (phần đỉnh hoặc phần đáy phía bên), Diện tích là diện tích bề mặt của màng chèn, Thời gian là thời gian ủ được biểu đạt bằng giây, C_R là tỷ lệ diện tích đỉnh (chất phân tích/IS) trong buồng nhận, C_A là giá trị trung bình của nồng độ ban đầu và nồng độ cuối trong buồng cho, và C_o là tỷ lệ diện tích đỉnh ban đầu trong buồng cho. P_{app} được xác định theo cả chiều phần đỉnh đến phần đáy phía bên ($A \rightarrow B$) và chiều phần đáy phía bên đến phần đỉnh ($B \rightarrow A$).

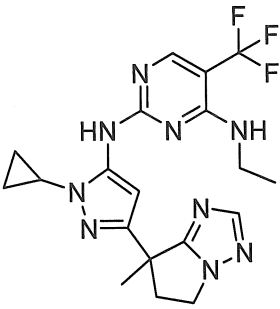
Các tỷ lệ dòng ra (ER) đơn lớp được tạo ra bằng cách sử dụng phương trình dưới đây:

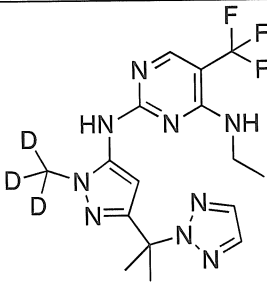
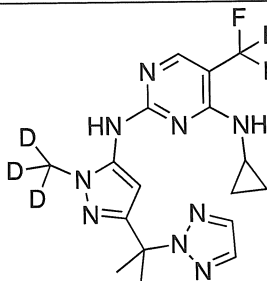
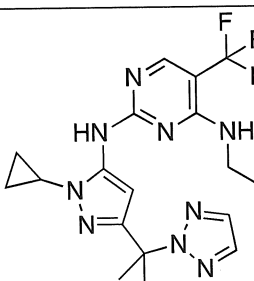
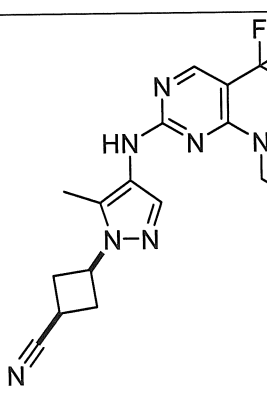
$$ER = \left[\frac{P_{app} (B \rightarrow A)}{P_{app} (A \rightarrow B)} \right]$$

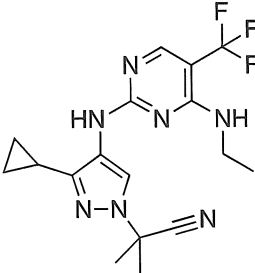
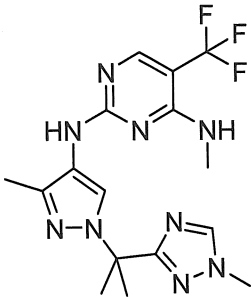
Các hợp chất có tỷ lệ dòng ra MDR1-MDCK nhỏ hơn hoặc bằng năm chắc chắn là chứng minh khả năng băng qua hàng rào máu-não.

Đáng ngạc nhiên là, các hợp chất có phân tử thế 1,2,3-triazol là chất thâm nhập não khi so với các phân tử có gốc 1,2,4-triazol.

Bảng 5

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀ của LRRK2 TR-FRET (nM)	CL _{hep} của các vi thể gan của người (ml/phút/kg)	ER MDR1
172	 (Chất đồng phân rửa giải thứ hai)	1,47	19,9	42

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀ của LRRK2 TR-FRET (nM)	CL _{hep} của các vi thể gan của người (ml/phút/kg)	ER MDR1
34		2,31	0,75	4,8
68		2,23	3,18	4,01
78		3,69	4,81	2
27		3,41	7,81	0,88

Hợp chất số	Cấu trúc	IC ₅₀ của LRRK2 TR-FRET (nM)	CL _{hep} của các vi thể gan của người (ml/phút/kg)	ER MDR1
118		1,55	7,81	0,83
218		5,91	0	86,02

Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng trong bản mô tả này có cùng một ý nghĩa như thường được hiểu bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế này thuộc về.

Có thể thực hiện các sáng chế được mô tả theo kiểu minh họa trong bản mô tả này một cách phù hợp khi thiếu vắng phần tử hoặc các phần tử bất kỳ, hạn chế hoặc các hạn chế bất kỳ, không được bộc lộ một cách cụ thể trong bản mô tả này. Vì vậy, ví dụ, các thuật ngữ “bao gồm”, “bao gồm cả”, “chứa”, v.v. sẽ được đọc với nghĩa rộng và không có giới hạn. Ngoài ra, các thuật ngữ và các kiểu diễn đạt được sử dụng trong bản mô tả này đã được sử dụng làm thuật ngữ của sự mô tả và không phải của sự giới hạn, và không có ý định trong việc sử dụng các thuật ngữ và các kiểu diễn đạt như vậy để loại trừ các dạng tương đương bất kỳ của các đặc tính được thể hiện và được mô tả hoặc các phần của chúng, nhưng được công nhận rằng có thể có các dạng cải biến khác nhau trong phạm vi của sáng chế được yêu cầu bảo hộ.

Vì vậy, cần phải hiểu rằng mặc dù sáng chế này đã được bộc lộ một cách cụ thể bằng các phương án được ưu tiên và các đặc tính, nhưng dạng cải biến, cải thiện và thay đổi tùy ý của các sáng chế được thể hiện bằng phương án đó trong bản mô tả này được bộc lộ có thể được chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này sử dụng đến, và rằng các dạng cải biến, cải thiện và thay đổi như vậy được xem là trong phạm vi của sáng chế này. Các chất liệu, các phương pháp, và các ví dụ được đưa ra ở đây là tiêu biểu cho các phương án được ưu tiên, là để làm ví dụ, và không được dự định để làm các giới hạn đối với phạm vi của sáng chế. Sáng chế đã được mô tả một cách chung chung và khái quát trong bản mô tả này. Mỗi cách chia nhóm trong số các cách chia nhóm thành phân chi và loài hẹp hơn nằm trong phạm vi phần bộc lộ về chi cũng tạo thành một phần của sáng chế. Phần này bao gồm sự mô tả về chi theo sáng chế có mệnh đề điều kiện hoặc sự giới hạn phủ định loại bỏ đối tượng bất kỳ khỏi chi này, bất kể chất liệu được cắt bỏ có được liệt kê một cách cụ thể trong bản mô tả này hay không.

Ngoài ra, trường hợp các đặc tính hoặc khía cạnh của sáng chế được mô tả về phương diện nhóm Markush, thì chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ công nhận rằng sáng chế này nhờ đó cũng được mô tả về phương diện thành viên riêng biệt bất kỳ hoặc phân nhóm gồm các thành viên của nhóm Markush.

Tất cả các công bố, các đơn yêu cầu cấp patent, các patent, và các tài liệu tham chiếu khác được đề cập trong bản mô tả này rõ ràng được đưa toàn bộ vào bằng cách viện dẫn, đến cùng một chừng mực như thể mỗi tài liệu được đưa vào bằng cách viện dẫn một cách riêng biệt. Trong trường hợp có xung đột, thì bản mô tả này, bao gồm cả các định nghĩa, sẽ quyết định.

Cần phải hiểu rằng trong khi sáng chế đã được mô tả chung với các phương án trên đây, rằng phần mô tả và các ví dụ trên đây được dự định để minh họa và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Các khía cạnh, ưu điểm và dạng cải biến khác trong phạm vi của sáng chế sẽ trở nên sáng tỏ đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế này thuộc về.

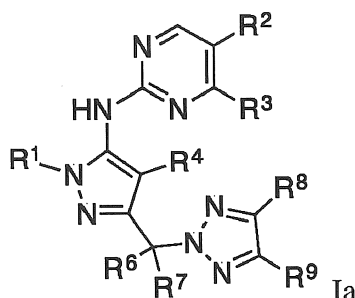
Tham chiếu chéo đến các đơn liên quan

Theo mục 119(e) chuẩn luật số 35 của Bộ luật Mỹ, đơn này yêu cầu hưởng lợi ích của Đơn tạm thời Mỹ số 62/350,876 được nộp ngày 16 tháng 6 năm 2016, 62/417,151 được nộp ngày 3 tháng 11 năm 2016, 62/476,581 được nộp ngày 24 tháng 3 năm 2017, và 62/510,711

được nộp ngày 24 tháng 5 năm 2017, và tất cả các tài liệu này được đưa vào bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức Ia:



hoặc muối được dung, chất tương tự được đơteri hóa, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R^1 là xycloalkyl được thế một cách tùy ý hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng halo;

R^2 là halo, xyano, C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý, C_{2-6} alkenyl được thế một cách tùy ý, C_{2-6} alkynyl được thế một cách tùy ý, xycloalkyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkoxy được thế một cách tùy ý, xycloalkoxy được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylthio được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylsulfonyl được thế một cách tùy ý, $-C(O)R^{10}$, hoặc $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$;

R^3 là C_{1-6} alkoxy được thế một cách tùy ý, xycloalkyl được thế một cách tùy ý, xycloalkoxy được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylthio được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkylsulfonyl được thế một cách tùy ý, hoặc $-N(R^{11})(R^{12})$;

R^4 là hydro hoặc halo;

mỗi R^6 và R^7 độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng halo;

mỗi R^8 và R^9 độc lập là hydro, xyano, halo, C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkoxy được thế một cách tùy ý, hoặc heteroaryl được thế một cách tùy ý;

mỗi R^{10} độc lập là C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý hoặc C_{1-6} alkoxy được thế một cách tùy ý; và

mỗi R^{11} và R^{12} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl được thế một cách tùy ý, hoặc xycloalkyl được thế một cách tùy ý.

trong đó phần tử thế tùy ý được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylthio, acyl, amido, amino, amidino, aryl, aralkyl, azido, carbamoyl, carboxyl, carboxyl este, xyano, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, guanadino, halo, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, hydrazin, hydrazon, imino, imido, hydroxy, oxo, oxime, nitro, sulfonyl, sulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfinyl, thioxanat, axit sulfinic, axit sulfonic, sulfonamido, thiol,

thioxo, N-oxit, hoặc $-\text{Si}(\text{R}^y)_3$, trong đó mỗi R_y độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, hoặc heterocyclyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^6 và R^7 là metyl.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó ít nhất một trong số R^8 và R^9 là hydro, ví dụ trong đó cả R^8 và R^9 là hydro.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hoặc (A) R^1 là xyclopropyl được thế một cách tùy ý hoặc xyclobutyl được thế một cách tùy ý; hoặc (B) trong đó R^1 là xycloalkyl độc lập được thế bằng một hoặc nhiều halo, hydroxy, xyano, hoặc heteroaryl; hoặc (C) trong đó R^1 là xyclopropyl, xyclobutyl, hydroxycyclobut-3-yl, xyanocyclobut-3-yl, triazol-2-yl-xyclobut-3-yl, triazol-1-yl-xyclobut-3-yl, hoặc floxyclobut-3-yl; hoặc (D) trong đó R^1 là CD_3 , etyl, hoặc prop-2-yl.

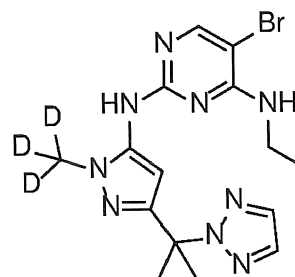
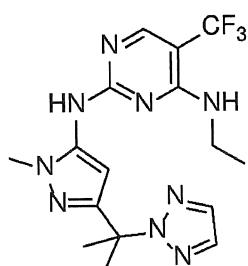
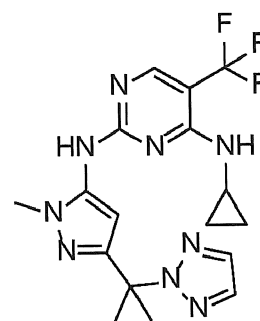
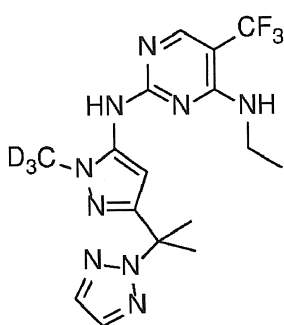
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R^2 là halo, xyano, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng halo, ví dụ trong đó R^2 là brom hoặc $-\text{CF}_3$.

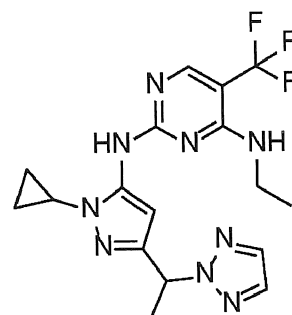
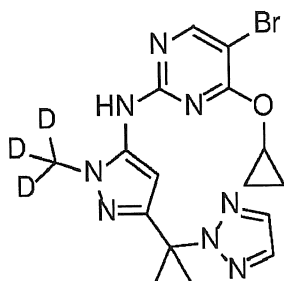
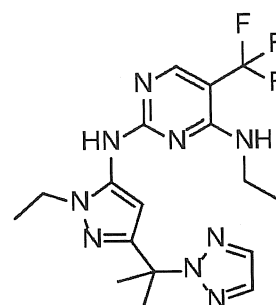
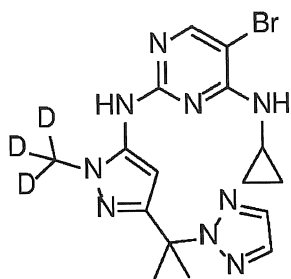
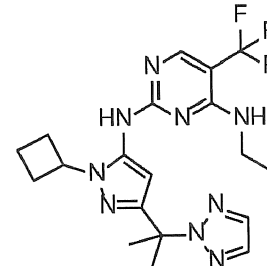
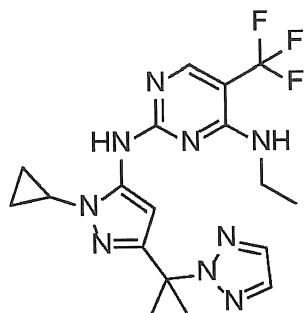
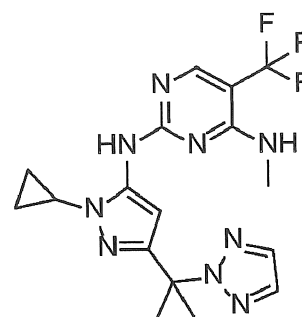
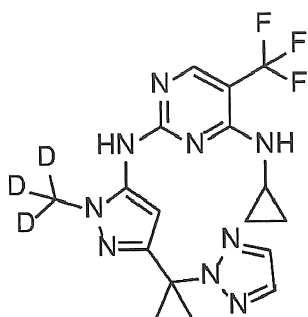
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ nêu trên, trong đó R^3 là xycloalkyl được thế một cách tùy ý, C_{1-6} alkoxy được thế một cách tùy ý, hoặc $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, ví dụ trong đó R^3 là xyclopropyl, metoxy, 1,1-difloety-2-ylamino, xyclopropylamino, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, hoặc $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$.

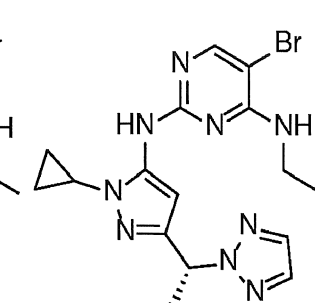
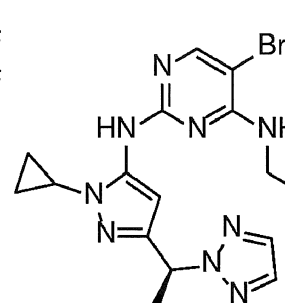
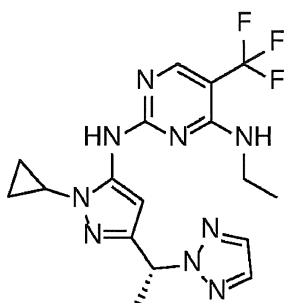
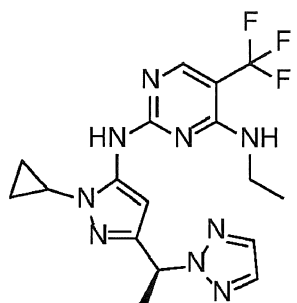
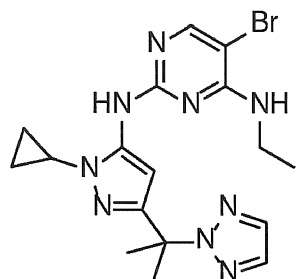
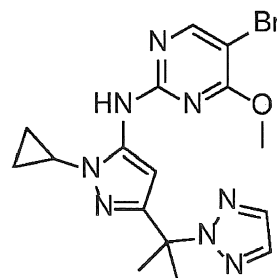
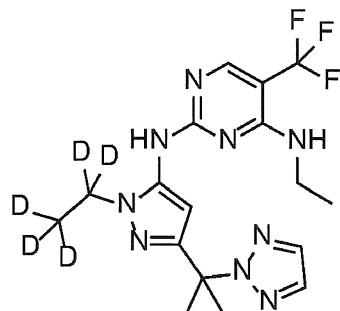
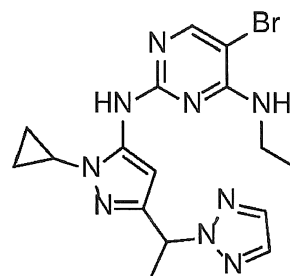
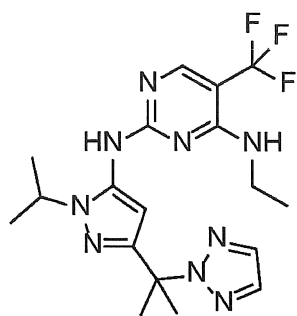
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ nêu trên, trong đó R^4 là hydro.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R^1 là xycloalkyl độc lập được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy, xyano, hoặc heteroaryl; R^2 là halo hoặc C_{1-6} floalkyl; R^3 là $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$ hoặc C_{1-6} alkoxy; và R^4 là H.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

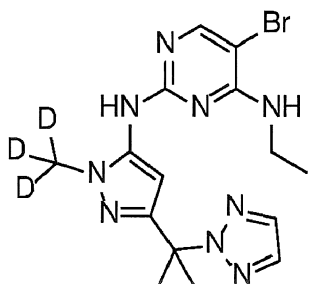






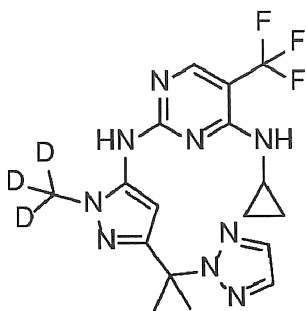
hoặc muối được dụng, chất tương tự được đơteri hóa, tautome, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó.

10. Hợp chất theo điểm 9, có công thức cấu tạo sau đây:



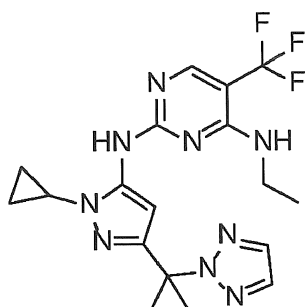
hoặc muối được dụng, chất tương tự được đơteri hóa, hoặc tautome của nó.

11. Hợp chất theo điểm 9, có công thức cấu tạo sau đây:



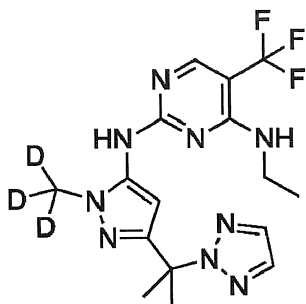
hoặc muối được dụng, chất tương tự được đơteri hóa, hoặc tautome của nó.

12. Hợp chất theo điểm 9, có công thức cấu tạo sau đây:



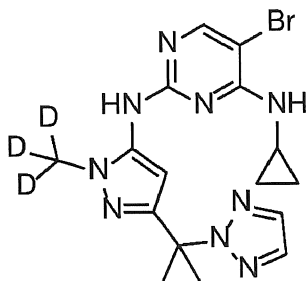
hoặc muối được dụng, chất tương tự được đơteri hóa, hoặc tautome của nó.

13. Hợp chất theo điểm 9, có công thức cấu tạo sau đây:



hoặc muối được dụng, chất tương tự được đơteri hóa, hoặc tautome của nó.

14. Hợp chất theo điểm 9, có công thức cấu tạo sau đây:



hoặc muối được dụng, chất tương tự được đơteri hóa, hoặc tautome của nó.

15. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 14, hoặc muối được dụng, chất tương tự được đơteri hóa, tautome, chất đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.