(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

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

(11) **1-0020261**

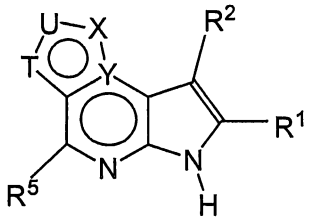
(51)[7] **C07D 498/14**, 487/14, 471/14, 513/14, A61K 31/50, 31/4985

(13) **B**

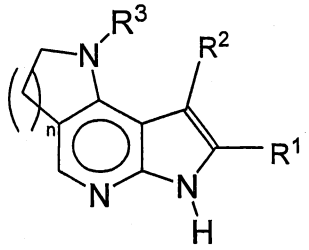
(21) 1-2012-01892
(22) 01.12.2010
(86) PCT/US2010/058572 01.12.2010
(87) WO2011/068881 09.06.2011
(30) 61/265,563 01.12.2009 US
61/364,116 14.07.2010 US
(45) 25.01.2019 370
(43) 26.11.2012 296
(73) ABBVIE INC. (US)
1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, United States of America
(72) WISHART, Neil (US), ARGIRIADI, Maria, A. (US), CALDERWOOD, David, J. (US), ERICSSON, Anna, M. (US), FIAMENGO, Bryan, A. (US), FRANK, Kristine, E. (US), FRIEDMAN, Michael (US), GEORGE, Dawn, M. (US), GOEDKEN, Eric, R. (US), JOSEPHSOHN, Nathan, S. (US), LI, Biqin, C. (US), MORYTKO, Michael, J. (US), STEWART, Kent, D. (US), VOSS, Jeffrey, W. (US), WALLACE, Grier, A. (US), WANG, Lu (US), WOLLER, Kevin, R. (US)
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT BA VÒNG

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) và công thức (II)



Công thức (I)



Công thức (II)

các muối dược dụng, các tiền dược chất, các chất chuyển hóa có hoạt tính sinh học, các chất chất đồng phân lập thể và các chất đồng phân của nó trong đó biến số được định nghĩa ở đây. Các hợp chất theo sáng chế là hữu ích để điều trị các tình trạng bệnh miễn dịch và ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

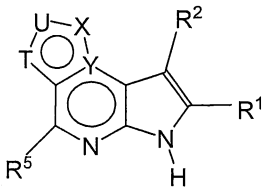
Sáng chế đề cập đến nhóm hợp chất mới có công thức (I) và công thức (II), muối dược dụng, tiền chất, chất chuyển hóa có hoạt tính sinh học, chất đồng phân lập thể và các chất đồng phân của nó, và dược phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các protein kinaza là một họ lớn các protein đóng vai trò trung tâm trong việc điều hòa một số lượng lớn các quy trình tế bào và duy trì chức năng tế bào. Một phần danh mục, nhưng không làm giới hạn về các kinaza này bao gồm: tyrosin kinaza kiểu không thụ thể như họ Janus kinaza (Jak1, Jak2, Jak3 và Tyk2); kinaza dung hợp, như BCR-Abl, kinaza kết dính tâm (FAK), Fes, Lck và Syk; tyrosin kinaza kiểu thụ thể như kinaza thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGF-R), kinaza kiểu thụ thể đối với yếu tố tế bào mầm, c-kit, thụ thể yếu tố tăng trưởng tế bào gan, c-Met, và thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi, FGFR3; và serin/threonin kinaza như b-RAF, protein kinaza hoạt hóa bởi chất gây gián phân (ví dụ, MKK6) và SAPK2β. Hoạt tính kinaza khác thường được quan sát thấy trong nhiều tình trạng bệnh bao gồm các bệnh tăng sinh lành tính và ác tính cũng như các bệnh do sự hoạt động không thích hợp của hệ miễn dịch và thần kinh. Các hợp chất mới theo sáng chế ức chế hoạt tính của một hoặc nhiều protein kinaza và do đó, được hy vọng là hữu dụng trong điều trị các bệnh có trung gian là kinaza.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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



công thức (I)

,

muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa có hoạt tính sinh học, chất đồng phân lập thể và các chất đồng phân của nó, trong đó:

T là N, U là N, X là CR^3 và Y là N; hoặc

T là CR^6, U là N, X là CR^3 và Y là N; hoặc

T là N, U là CR^4, X là CR^3 và Y là N; hoặc

T là CR^6, U là CR^4, X là CR^3 và Y là N; hoặc

T là CR^6, U là N, X là NR^3 và Y là C; hoặc

T là O, U là N, X là CR^3 và Y là C; hoặc

T là NR^6, U là N, X là CR^3 và Y là C; hoặc

T là CR^6, U là CR^4, X là NR^3 và Y là C; hoặc

T is S, U là N, X là CR^3 và Y là C; hoặc

T là N, U là CR^4, X là NR^3 và Y là C; hoặc

T là N, U là N, X là NR^3 và Y là C;

R^1, R^2 và R^5 mỗi nhóm độc lập là hydro, đơteri, -N (R^a) (R^b), halogen, -OR^a, -SR^a, -S (O)R^a, -S $(O)_2R^a$, -NO_2, -C (O)OR^a, -CN, -C (O)N (R^a) (R^b), -N (R^a)C (O) (R^b), -C (O)R^a, -C (OH)R^aR^b, -N (R^a)S $(O)_2$-R^b, -S $(O)_2$N (R^a) (R^b), -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl tùy ý được thế, (C_2-C_6)alkenyl tùy ý được thế, (C_2-C_6)alkynyl tùy ý được thế, (C_3-C_{10})xycloalkyl tùy ý được thế, (C_1-C_{10})heteroaryl tùy ý được thế, (C_1-C_{10}) heteroxyclyl tùy ý được thế, hoặc (C_6-C_{10})aryl tùy ý được thế;

trong đó trong một gốc chứa -N (R^a) (R^b), nitơ, R^a và R^b có thể tạo ra một vòng sao cho -N (R^a) (R^b) là (C_2-C_{10})heteroxyclyl tùy ý được thế hoặc (C_1-C_{10})heteroaryl tùy ý được thế liên kết qua nitơ;

R^3 là hydro, (C_5-C_{12})xycloalkyl tạo cầu tùy ý được thế, (C_2-C_{10})heteroxyclyl tạo cầu tùy ý được thế, (C_1-C_8)alkyl tùy ý được thế, (C_3-C_{10})xycloalkyl tùy ý được thế, (C3-C8)xycloalkenyl tùy ý được thế, (C6-C10)aryl tùy ý được thế, (C1-C10)heteroaryl tùy ý được thế, (C2-C10)heteroxyclyl tùy ý được thế; hoặc

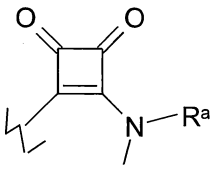
R^3 là -A-D-E-G, trong đó:

A là một liên kết, -C (O)-, (C1-C6)alkylen tùy ý được thế, (C2-C6)alkenylen tùy ý được thế, (C2-C6)alkynylen tùy ý được thế, (C3-C12)xycloalkylen tùy ý được thế, (C2-C6)heteroxyclylen tùy ý được thế, -C (O)N (R^a)-R^e-, -N (R^a)C (O)-R^e-, -O-R^e-, -N

(R^a)-R^e-, -S-R^e-, -S ($O)_2$-R^e-, -S (O)R^e-, -C (O-R^a) (R^b)-R^e-, -S ($O)_2$N (R^a)-R^e-, -N (R^a)S ($O)_2$-R^e- hoặc -N (R^a)C (O)N (R^b)-R^e-;

D là (C1-C8)alkylen tùy ý được thế, (C5-C12)xycloalkylen tạo cầu tùy ý được thế, (C3-C10)xycloalkylen tùy ý được thế, (C5-C10)xycloalkenylen tạo cầu tùy ý được thế, (C3-C10)xycloalkenylen tùy ý được thế, (C6-C10)arylen tùy ý được thế, (C1-C10)heteroarylen tùy ý được thế, (C2-C10)heteroxyclylen tạo cầu tùy ý được thế hoặc (C2-C10)heteroxyclylen tùy ý được thế;

E là một liên kết, -R^e-, -R^e-C (=NCN)-R^e-, -R^e-C (O)-R^e-, -R^e-C (O)C (O)-R^e-, -R^e-C (O)O-R^e-, -R^e-C (O)C (O)N (R^a)-R^e-, -R^e-N (R^a)-C (O)C (O)-R^e-, -R^e-O-R^e-, -R^e-S ($O)_2$-R^e-, -R^e-S (O)-R^e-, -R^e-S-R^e-, -R^e-N (R^a)-R^e-, =N-R^e-, -R^e-N (R^a)C (O)-R^e-, -R^eC (O)N (R^a)R^e-, -R^e-OC (O)N (R^a)-R^e-, -R^e-N (R^a)C (O)OR^e-, -R^e-OC (O)-R^e, -R^e-OC (O)-O-R^e, -R^e-N (R^a)C (O)N (R^b)-R^e-, -R^e-N (R^a)S ($O)_2$-R^e-, -R^e-S ($O)_2$N (R^a)-R^e-, hoặc -R^e-N (R^a)S ($O)_2$N (R^a)-R^e-; hoặc

E là 

;

trong đó trong tất cả các trường hợp, E được liên kết với hoặc nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ trong D;

G là hydro, đơteri, -N (R^a) (R^b), halogen, -OR^a, -SR^a, -S (O)R^a, -S ($O)_2R^a$, -NO_2, -C (O)OR^a, -CN, -C (O)N (R^a) (R^b), -N (R^a)C (O)R^b, -N (R^a)C (O)OR^b, -OC (O)N (R^a), -N (R^a)C (O)N ($R^b)_2$, -C (O-R^a) ($R^b)_2$, -C (O)R^a, -CF_3, -OCF_3, -N (R^a)S ($O)_2R^b$, -S ($O)_2$N (R^a) (R^b), -S ($O)_2$N (R^a)C (O)R^b, - (C1-C6)alkyl tùy ý được thế, - (C2-C6)alkenyl tùy ý được thế, - (C2-C6)alkynyl tùy ý được thế, - (C3-C10)xycloalkyl tùy ý được thế, - (C1-C10)heteroaryl tùy ý được thế, - (C1-C10) heteroxyclyl tùy ý được thế, - (C6-C10)aryl tùy ý được thế;

trong đó trong một gốc chứa -N (R^a) (R^b), nitơ, R^a và R^b có thể tạo ra một vòng sao cho -N (R^a) (R^b) là (C2-C10)heteroxyclyl tùy ý được thế hoặc (C1-C10) heteroaryl tùy ý được thế liên kết qua nitơ;

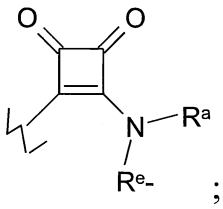
R^4 và R^6 mỗi gốc độc lập là hydro, halogen, đoteri, CF_3, CHF_2, CH_2F, CH_2CF_3, C (O)OH, C (O)OCH_3, CN, nhóm (C5-C12)xycloalkyl tạo cầu tùy ý được thế, nhóm (C2-C10)heteroxyclyl tạo cầu tùy ý được thế, (C1-C8)alkyl tùy ý được thế, (C3-C10)xycloalkyl tùy ý được thế, (C3-C8)xycloalkenyl tùy ý được thế, (C6-C10)aryl tùy ý được thế, (C1-C10)heteroaryl tùy ý được thế, (C2-C10)heteroxyclyl tùy ý được thế hoặc –J-L-M-Q;

trong đó:

J là một liên kết, -C (O)-, (C1-C6)alkylen tùy ý được thế, (C2-C6)alkenylen tùy ý được thế, (C2-C6)alkynylen tùy ý được thế, (C3-C12)xycloalkylen tùy ý được thế, (C2-C6)heteroxyclylen tùy ý được thế, -C (O)N (R^a)-R^e-, -N (R^a)C (O)-R^e-, -O-R^e-, -N (R^a)-R^e-, -S-R^e-, -S $(O)_2$-R^e-, -S (O)R^e-, -C (O-R^a) (R^b)-R^e-, -S $(O)_2$N (R^a)-R^e-, -N (R^a)S $(O)_2$-R^e- hoặc -N (R^a)C (O)N (R^b)-R^e-;

L là một liên kết, (C1-C8)alkylen tùy ý được thế, (C5-C12)xycloalkylen tạo cầu tùy ý được thế, (C3-C10)xycloalkylen tùy ý được thế, (C5-C10)xycloalkenylen tạo cầu tùy ý được thế, (C3-C10)xycloalkenylen tùy ý được thế, (C6-C10)arylen tùy ý được thế, (C1-C10)heteroarylen tùy ý được thế, (C2-C10)heteroxyclylen tạo cầu tùy ý được thế hoặc (C2-C10)heteroxyclylen tùy ý được thế;

M là một liên kết, -R^e-, -R^e-C (O)-R^e-, -R^e-C (O)C (O)-R^e-, -R^e-C (O)O-R^e-, -R^e-OC (O)-R^e, -R^e-C (O)C (O)N (R^a)-R^e-, -R^e-N (R^a)-C (O)C (O)-R^e-, -R^e-O-R^e-, -R^e-S $(O)_2$-R^e-, -R^e-S (O)-R^e-, -R^e-S-R^e-, -R^e-N (R^a)-R^e-, -R^e-N (R^a)C (O)-R^e-, -R^e-C (O)N (R^a)R^e-, -R^e-OC (O)N (R^a)-R^e-, -R^e-N (R^a)C (O)OR^e-, -R^e-N (R^a)C (O)N (R^b)-R^e-, -R^e-N (R^a)S $(O)_2$-R^e-, hoặc -R^e-S $(O)_2$N (R^a)-R^e-; hoặc

M là)  ;

trong tất cả các trường hợp, M được liên kết với hoặc nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ trong L;

Q là hydro, đoteri, -N (R^a) (R^b), halogen, -OR^a, -SR^a, -S (O)R^a, -S $(O)_2R^a$, $-NO_2$, -C (O)OR^a, -CN, -C (O)N (R^a) (R^b), -N (R^a)C (O)R^b, -N (R^a)C (O)OR^b, -N (R^a)C (O)N (R^b)$_2$, -C (O-R^a) (R^b)$_2$, -C (O)R^a, $-CF_3$, $-OCF_3$, -N (R^a)S $(O)_2R^b$, -S $(O)_2$N (R^a) (R^b), -S

$(O)_2N$ (R^a)C (O)R^b, (C1-C6)alkyl tùy ý được thế, (C2-C6)alkenyl tùy ý được thế, (C2-C6)alkynyl tùy ý được thế, (C3-C10)xycloalkyl tùy ý được thế, (C1-C10)heteroaryl tùy ý được thế, (C1-C10) heteroxyclyl tùy ý được thế, (C6-C10)aryl tùy ý được thế;

trong đó trong một gốc chứa -N (R^a) (R^b), nitơ, R^a và R^b có thể tạo ra một vòng sao cho -N (R^a) (R^b) là (C2-C10)heteroxyclyl tùy ý được thế hoặc (C1-C10) heteroaryl tùy ý được thế liên kết qua nitơ;

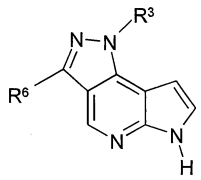
R^a và R^b mỗi nhóm độc lập là hydro, đơteri, CN, (C1-C10)alkyl tùy ý được thế, (C2-C10)alkenyl tùy ý được thế, (C2-C10)alkynyl tùy ý được thế, (C1-C10)alkyl-O-(C1-C10)alkyl tùy ý được thế, (C3-C10)xycloalkyl tùy ý được thế, (C6-C10)aryl tùy ý được thế, (C1-C10)heteroaryl tùy ý được thế, (C1-C10)heteroxyclyl tùy ý được thế, -(C1-C6)alkylen- (C3-C10)xycloalkyl tùy ý được thế, - (C1-C6)alkylen- (C6-C10)aryl tùy ý được thế, - (C1-C6)alkylen- (C1-C10)heteroaryl tùy ý được thế, hoặc - (C1-C6)alkylen- (C1-C10)heteroxyclyl tùy ý được thế; và

R^e với mỗi lần xuất hiện độc lập là một liên kết, (C1-C10)alkylen tùy ý được thế, (C2-C10)alkenylen tùy ý được thế, (C2-C10)alkynylen tùy ý được thế, nhóm - (C1-C10)alkylen-O- (C1-C10)alkylen tùy ý được thế, (C3-C10)xycloalkylen tùy ý được thế, an (C6-C10)arylen tùy ý được thế, (C1-C10)heteroarylen tùy ý được thế, hoặc (C1-C10)heteroxyclylen tùy ý được thế;

với điều kiện là khi T là N, U là CR^4, X là NR^3 và Y là C, R^4 không phải là OH;

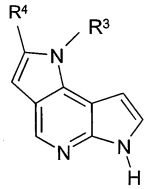
với điều kiện là khi T là N, U là CR^4, X là NR^3 và Y là C, R^1 là H;

với điều kiện là khi hợp chất là



R^3 là như được xác định ở trên và R^6 không liên kết với nhân pyrazol bởi nguyên tử nitơ hoặc oxy; và

với điều kiện là khi hợp chất là



khi R^3 là H, CH_3 hoặc –C (O)OH thì R^4 không phải là H, -C (O)OCH_2CH_3, phenyl tùy ý được thế -C (O)NH-, phenyl tùy ý được thế -NHC (O)- hoặc –S $(O)_2$-phenyl.

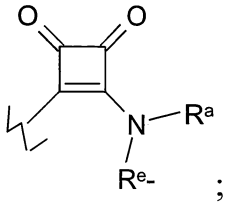
Theo phương án thứ hai, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ nhất trong đó R^3 là -A-D-E-G và A là một liên kết, (C1-C6)alkylen tùy ý được thế, (C3-C12)xycloalkylen tùy ý được thế hoặc (C2-C6)heteroxyclylen tùy ý được thế.

Theo phương án thứ ba, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ nêu trên, trong đó R^3 là -A-D-E-G và D là (C1-C8)alkylen tùy ý được thế, (C3-C10)xycloalkylen tùy ý được thế, (C5-C10)xycloalkenylen tạo cầu tùy ý được thế, (C3-C10)heteroxyclylen tạo cầu tùy ý được thế hoặc (C2-C10)heteroxyclylen tùy ý được thế.

Theo phương án thứ tư, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ nêu trên, trong đó D là (C1-C6)alkylen tùy ý được thế, (C3-C6)xycloalkylen tùy ý được thế, bixyclo[2.2.2]octany-1-yl tùy ý được thế, 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan tùy ý được thế, 2,6-diazabixyclo[3.2.1]octan tùy ý được thế, octahydropyrolo[3,4-*c*]pyrol tùy ý được thế, octahydropyrolo[3,2-*b*]pyridin tùy ý được thế, 1,4-diazepan tùy ý được thế, cuban tùy ý được thế, 1,4-dioxan-spiro[4.4]nonan tùy ý được thế, 2,5-diazaspiro[3.5]nonan tùy ý được thế, piperidin tùy ý được thế, piperazin tùy ý được thế, pyrolidin tùy ý được thế, tetrahydrofuran tùy ý được thế hoặc tetrahydropyran tùy ý được thế.

Theo phương án thứ năm, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ nêu trên, trong đó R^3 là -A-D-E-G và E là một liên kết, -R^e-, -R^e-C (O)-R^e-, -R^e-O-R^e-, -R^e-S $(O)_2$-R^e-, -R^e-N (R^a)-R^e-, =N-R^e-. -R^e-N (R^a)C (O)-R^e-, -R^e-N (R^a)C (O)O-R^e-, -R^e-N (R^a)C (O)N (R^b)-R^e-, -R^eC (O)N (R^a)R^e-, -R^e-N (R^a)S $(O)_2$-R^e-, -R^e-S $(O)_2$N (R^a)-R^e-, -

R^e-N (R^a)S $(O)_2$N (R^a)-R^e-, -R^e-OC (O)N (R^a)-R^e, -R^e-C (O)O-R^e, -R^e-OC (O)-R^e; hoặc



; trong đó

R^a với mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro, CN, (C1-C10)alkyl tùy ý được thế hoặc - (C1-C6)alkylen- (C3-C10)xycloalkyl tùy ý được thế; và

R^e với mỗi lần xuất hiện độc lập là một liên kết, (C1-C10)alkylen tùy ý được thế, (C3-C10)xycloalkylen tùy ý được thế, (C6-C10)arylen tùy ý được thế, (C1-C10)heteroarylen tùy ý được thế, hoặc (C1-C10)heteroxyclylen tùy ý được thế.

Theo phương án thứ sáu, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ nêu trên, trong đó R^3 là -A-D-E-G và G là hydro, đơteri, -N (R^a) (R^b), halogen, -OR^a, -S $(O)_2R^a$, -CN, -C (O)N (R^a) (R^b), -N (R^a)C (O)R^b, -CF_3, -S $(O)_2$N (R^a) (R^b), - (C1-C6)alkyl tùy ý được thế, - (C3-C10)xycloalkyl tùy ý được thế, - (C1-C10)heteroaryl tùy ý được thế, - (C1-C10) heteroxyclyl tùy ý được thế, hoặc - (C6-C10)aryl tùy ý được thế;

trong đó, trong một gốc chứa -N (R^a) (R^b), nitơ, R^a và R^b có thể tạo ra một vòng sao cho -N (R^a) (R^b) là (C2-C10)heteroxyclyl tùy ý được thế hoặc (C1-C10) heteroaryl tùy ý được thế được liên kết qua nitơ;

R^a độc lập là hydro, CN, (C1-C10)alkyl tùy ý được thế, (C3-C10)xycloalkyl tùy ý được thế, hoặc (C6-C10)aryl tùy ý được thế.

Theo phương án thứ bảy, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ nêu trên, trong đó G là hydro, đơteri, -N (R^a) (R^b), halogen, -OR^a, -S $(O)_2R^a$, -CN, -C (O)N (R^a) (R^b), -N (R^a)C (O)R^b, -CF_3, -S $(O)_2$N (R^a) (R^b), - (C1-C4)alkyl tùy ý được thế, - (C3-C6)xycloalkyl tùy ý được thế, azepanyl tùy ý được thế, azetidinyl tùy ý được thế, benzo[d]isoxazolyl tùy ý được thế, 4,5-dihydroisoxazolyl tùy ý được thế, isothiazolidinyl tùy ý được thế, isothiazolyl tùy ý được thế, isoxazolyl tùy ý được thế, morpholinyl tùy ý được thế, oxadiazolyl tùy ý được thế, oxazolyl tùy ý được thế, oxetanyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, piperazinyl tùy ý được thế, piperidinyl tùy ý được thế, pyrazinyl tùy ý được thế, pyrazolyl tùy ý được thế, pyridazinyl tùy ý được thế, pyridinyl tùy ý được thế, pyrimidinyl tùy ý được thế, pyrolidinyl tùy ý được thế, pyrrolyl tùy ý được thế, tetrahydrofuranyl tùy ý được thế, tetrahydropyranyl tùy ý

được thế, tetrahydrothiopyranyl tùy ý được thế, thienyl tùy ý được thế, thiomorpholinyl tùy ý được thế, 1,1-dioxo-thiomorpholinyl tùy ý được thế, thiazolyl tùy ý được thế hoặc triazolyl tùy ý được thế.

Theo phương án thứ tám, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ nêu trên, trong đó R^3 là hydro, (C1-C8)alkyl tùy ý được thế, (C3-C10)xycloalkyl tùy ý được thế, hoặc (C2-C10)heteroxyclyl tùy ý được thế.

Theo phương án thứ chín, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ nêu trên, trong đó R^6 là –J-L-M-Q và J là một liên kết, (C1-C6)alkylen tùy ý được thế, hoặc (C2-C6)alkenylen tùy ý được thế.

Theo phương án thứ mười, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ nêu trên, trong đó R^6 là –J-L-M-Q và L là một liên kết, hoặc (C1-C8)alkylen tùy ý được thế.

Theo phương án thứ mười một, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ nêu trên, trong đó R^6 là –J-L-M-Q và M là một liên kết, -R^e-, -R^e-C (O)-R^e-, -R^e-O-R^e-, -R^e-S $(O)_2$-R^e-, -R^e-S (O)-R^e-, -R^e-S-R^e-, -R^e-N (R^a)-R^e-, -R^e-N (R^a)C (O)-R^e-, -R^e-C (O)N (R^a)R^e-, -R^e-N (R^a)C (O)N (R^b)-R^e-, -R^e-N (R^a)S $(O)_2$-R^e-, hoặc -R^e-S $(O)_2$N (R^a)-R^e-; trong tất cả các trường hợp, M được liên kết với hoặc nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ trong L.

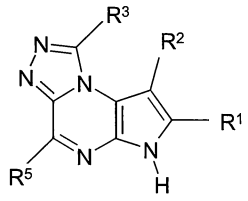
Theo phương án thứ mười hai, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ nêu trên, trong đó R^6 là –J-L-M-Q và Q là hydro, đơteri, -N (R^a) (R^b), halogen, -OR^a, -SR^a, -S (O)R^a, -S $(O)_2R^a$, -NO_2, -C (O)OR^a, -CN, -C (O)N (R^a) (R^b), -N (R^a)C (O)R^b, -N (R^a)C (O)OR^b, -N (R^a)C (O)N $(R^b)_2$, -C (O-R^a) $(R^b)_2$, -C (O)R^a, -CF_3, -OCF_3, -N (R^a)S $(O)_2R^b$, -S $(O)_2$N (R^a) (R^b), -S $(O)_2$N (R^a)C (O)R^b, (C1-C6)alkyl tùy ý được thế, (C3-C10)xycloalkyl tùy ý được thế, (C1-C10)heteroaryl tùy ý được thế, (C1-C10) heteroxyclyl tùy ý được thế, (C6-C10)aryl tùy ý được thế;

trong đó, trong một gốc chứa -N (R^a) (R^b), nitơ, R^a và R^b có thể tạo ra một vòng sao cho -N (R^a) (R^b) là (C2-C10)heteroxyclyl tùy ý được thế hoặc (C1-C10) heteroaryl tùy ý được thế được liên kết qua nitơ;

R^a và R^b mỗi nhóm độc lập là hydro, đơteri, (C1-C6)alkyl tùy ý được thế, (C2-C10)alkenyl tùy ý được thế, (C3-C6)xycloalkyl tùy ý được thế, (C6-C10)aryl tùy ý

được thế, (C1-C10)heteroaryl tùy ý được thế, hoặc (C1-C10)heteroxyclyl tùy ý được thế.

Theo phương án thứ mười ba, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ nêu trên, trong đó T là N, U là N, X là CR^3 và Y là N và tạo ra hợp chất có công thức (Ia)



Công thức (Ia)

Theo phương án thứ mười bốn, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 13, trong đó hợp chất là

N- (1-((6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)metyl)xyclobutyl)xyclopropansulfonamit;

N- (1-((6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)metyl)xyclobutyl)-2-xyanoaxetamit;

(*S*)-1-((1- (xyclopropylsulfonyl)pyrolidin-3-yl)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

N-((1*S*,3*R*,4*R*)-4-etyl-3-flo-3- (6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

N-((1*R*,3*S*,4*S*)-4-etyl-3-flo-3- (6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

N-((1*R*,3*R*,4*S*)-4-etyl-3-flo-3- (6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-4-etyl-3-flo-3- (6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

(1*S*,3*R*)-1-[3- (6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)-isothiazolidin-2-yl-1,1-dioxit]xyclopentan;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-*N*-metylxyclopropansulfonamit;

1-((1*S*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4- (4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

(*S*)-5- (3-((6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)metyl)pyrolidin-1-yl)pyrazin-2-carbonitril;

N- (xyclopropylmetyl)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

N-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2- (4-xyanophenyl)axetamit;

N-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropancarboxamit;

N-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-xyclopropylaxetamit;

N-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-4-xyanobenzamit;

N,*N*-dietyl-1- (3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metansulfonamit;

1-((1*S*,2*S*,4*R*)-4-((azetidin-1-ylsulfonyl)metyl)-2-etylxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

1-((1*R*,2*R*,4*S*)-4-((azetidin-1-ylsulfonyl)metyl)-2-etylxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

1-((1*R*,2*S*,4*R*)-4-((azetidin-1-ylsulfonyl)metyl)-2-etylxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-((azetidin-1-ylsulfonyl)metyl)-2-etylxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(7-metyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-*N*- (2-hydroxyetyl)xyclopropansulfonamit;

5-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)pyrazin-2-carbonitril

N-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-4-metylanilin;

1-((1*R*,3*S*)-3- (1*H*-pyrrol-1-yl)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

1-((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-1*H*-pyrrole-3-carbonitril;

N-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin;

N-((1-((6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)metyl)xyclobutyl)metyl)-2-xyanoaxetamit;

N-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-4-floanilin;

N-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-4-cloanilin;

N-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-3,4-dicloanilin;

N-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-4-metoxyanilin;

N-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-4-metoxy-*N*- (4-metoxyphenyl)anilin;

3-((3*R*,4*R*)-4-metyl-3- (6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-yl)-3-oxopropannitril;

1-metyl-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-1*H*-pyrazol-4-sulfonamit;

3-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)benzonitril;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin;

4-((1*S*,2*R*,4*S*)-4- (benzyloxy)-2-etylxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

4-((1*R*,2*S*,4*R*)-4- (benzyloxy)-2-etylxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

5-metyl-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)isoxazol-4-sulfonamit;

N-(4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)xyclobutansulfonamit;

6-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)nicotinonitril;

N-(4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)pyrolidin-1-carboxamit;

4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)benzonitril;

4-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)benzonitril;

4-metyl-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin;

4-clo-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin;

3-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)benzonitril;

4-flo-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin;

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-metyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin;

N-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin;

5-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)pyrazin-2-carbonitril;

6-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)nicotinonitril;

6-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)nicotinonitril;

6-((*S*,3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)nicotinonitril;

1-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-etyl-4- (4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

1-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4- (4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit;

5-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)pyrazin-2-carbonitril;

6-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)nicotinonitril;

2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)thiazol-5-carbonitril;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)azetidin-1-sulfonamit;

N-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

N-((1*S*,3*S*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

3-xyano-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)azetidin-1-sulfonamit;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-3,3-difloazetidin-1-sulfonamit;

5-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)pyrazin-2-carbonitril;

5-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)pyrazin-2-carbonitril;

6-((1*S*,3*S*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)nicotinonitril;

6-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)nicotinonitril;

2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)thiazol-5-carbonitril;

5-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)pyrazin-2-carbonitril;

5-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)pyrazin-2-carbonitril;

N-(4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)pyrolidin-1-sulfonamit;

5-(((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metylamino)pyrazin-2-carbonitril;

(*S*)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2- (triflometyl)pyrolidin-1-sulfonamit;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-3,3-diflopyrolidin-1-sulfonamit;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-4,4-diflopiperidin-1-sulfonamit;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-1-metylxyclopropan-1-sulfonamit;

N-(4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-1-metylxyclopropan-1-sulfonamit;

N-(4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)azetidin-1-sulfonamit;

6-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)nicotinonitril;

N-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopentansulfonamit;

5-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metoxy)pyrazin-2-carboxamit;

((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metanol;

((1*R*,3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metanol;

5-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metoxy)pyrazin-2-carbonitril;

5-(((1*R*,3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metoxy)pyrazin-2-carbonitril;

N-(4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-3,3-difloazetidin-1-sulfonamit;

N- (3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin;

1-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-etyl-4- (5- (triflometyl)pyridin-2-yloxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

1-((1*R*,2*S*,4*S*)-2-etyl-4- (5- (triflometyl)pyridin-2-yloxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

5-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)pyrazin-2-carbonitril;

5-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)pyrazin-2-carbonitril;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2,2,2-trifloetansulfonamit;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-4-metylpiperazin-1-sulfonamit;

4-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-metyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)benzonitril;

4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)benzonitril;

3-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)metyl)benzonitril;

3-(((1*S*,3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)metyl)benzonitril;

4-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)metyl)benzonitril;

4-(((1*S*,3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)metyl)benzonitril;

1-etyl-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropan-1-sulfonamit;

N-(((1*R*,3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metyl)xyclopropansulfonamit;

N-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metyl)xyclopropansulfonamit;

4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)-2-flobenzonitril;

4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)-3-flobenzonitril;

3-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)benzonitril;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-morpholinoetansulfonamit;

1-butyl-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropan-1-sulfonamit;

2- (3,3-diflopyrolidin-1-yl)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)etansulfonamit;

2-(((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metylamino)isonicotinonitril;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-metylpropan-2-sulfonamit;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2- (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)etansulfonamit;

2- (4,4-diflopiperidin-1-yl)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)etansulfonamit;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2- (2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)etansulfonamit;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2- (1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)etansulfonamit;

(1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanol;

1-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-etyl-4-(3,3,3-triflopropoxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4- (8-iodo-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

(1*S*,3*R*,4*S*)-*N*-(2-(3,3-diflopyrolidin-1-ylsulfonyl)etyl)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin;

N-xyano-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(metyl (7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(8-metyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-*N*- (hydroxymetyl)xyclopropansulfonamit;

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(8-xyano-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(xyclopropylmetoxy)-2-etylxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4- (xyclopropylmetoxy)-2-metylxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

1-((1*S*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4- (2,2,2-trifloetylsulfonyl)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

1-((1*S*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4- (tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

1-((1*S*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

1-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4- (xyclopropylmetoxy)-2-etylxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

1-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-etyl-4- (tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

2- (4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)etansulfonamit;

1-((1*S*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4- (2- (tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)etoxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

1-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4- (2- (tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)etoxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

1-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-etyl-4-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

1-((1*S*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4-(2-metoxyetoxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

1-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4-(2-metoxyetoxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

1-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-etyl-4-isopropoxyxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

N-((3*R*,5*R*)-1-etyl-5- (6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-yl)xyclopropansulfonamit;

(3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanon;

1-((7*S*,8*R*)-8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)-*N*-(2,2,2-trifloetyl)xyclopentanamin;

(3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanon O-xyclopropylmetyl oxim;

(3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanon O-2- (metylsulfonyl)etyl oxim;

(3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanon O-xyclobutylmetyl oxim;

1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(4,4-dimetylxyclohexyloxy)-2-etylxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-metoxyetansulfonamit;

N-((3*R*,5*R*)-1-axetyl-5- (6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-yl)xyclopropansulfonamit;

1-((3*S*,4*R*)-1- (xyclopropylmetylsulfonyl)-4-etylpyrolidin-3-yl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

Axit 2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetic;

N-xyclopropyl-2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetamit;

3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanon O-tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl oxim;

1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(3,3-difloazetidin-1-yl)-2-etylxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-etylxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin;

Este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit dimetyl-carbamic;

{3-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentylamino]-oxetan-3-yl}-axetonitril;

xyanometyl-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit xyclopropansulfonic;

1-[(3*R*,4*S*)-4-etyl-1- (2-morpholin-4-yl-etyl)-pyrolidin-3-yl]-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl;

[(3*R*,5*R*)-1- (2,2-diflo-etyl)-5- (6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-3-yl]-amit của axit xyclopropansulfonic;

1-[(3*R*,4*S*)-4-etyl-1- (3,3,3-triflo-propan-1-sulfonyl)-pyrolidin-3-yl]-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl;

3-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyloxy]-propionitril;

1-[(3*R*,4*S*)-4-etyl-1- (3,3,3-triflo-propyl)-pyrolidin-3-yl]-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl;

2-xyclopropyl-1-[(3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-yl]-etanon;

1-[(3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-yl]-2- (tetrahydro-pyran-4-yl)-etanon;

xyclopropylmetyl-amit của axit (3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-carboxylic;

[(3*R*,5*R*)-1-etyl-5- (6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-3-yl]-metyl-amit của axit xyclopropansulfonic;

(tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-amit của axit (3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-carboxylic;

[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit 3,3-diflo-xyclobutansulfonic;

[(1*S*,4*S*)-3,3-dimetyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit xyclopropansulfonic;

[(1*R*,4*R*)-3,3-dimetyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit xyclopropansulfonic;

1-[(1*S*,2*R*,4*R*)-4- (4,4-diflo-xyclohexyloxy)-2-etyl-xyclopentyl]-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl;

1-[(1*R*,2*R*,4*R*)-4- (4,4-diflo-xyclohexyloxy)-2-etyl-xyclopentyl]-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl;

6-[(3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-yl]-nicotinonitril;

1-[(3*R*,4*S*)-1- (3,3-diflo-xyclobutansulfonyl)-4-etyl-pyrolidin-3-yl]-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl;

[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-bis- (4,4,4-triflo-butyl)-amin;

1-[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-etyl-4- (4-triflometyl-xyclohexyloxy)-xyclopentyl]-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl;

4-[(3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-ylmetyl]-benzonitril;

3-[(3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-yl]-3-oxo-propionitril;

1-[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-etyl-4- (4-triflometyl-xyclohexyloxy)-xyclopentyl]-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl;

1-[(1*R*,2*R*,4*R*)-2-etyl-4- (4-triflometyl-xyclohexyloxy)-xyclopentyl]-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl;

1-[(1*R*,2*R*,4*R*)-2-etyl-4- (4-triflometyl-xyclohexyloxy)-xyclopentyl]-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl;

{3-[(3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-yl]-oxetan-3-yl}-axetonitril;

3-[(1*S*,3*R*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyloxy]-propionitril;

3-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyloxy]-propionitril;

(2-xyano-etyl)-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit xyclopropansulfonic;

4-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyloxy]-xyclohexancarbonitril;

4-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyloxy]-xyclohexancarbonitril;

1-((3*R*,4*S*)-1-xyclopropansulfonyl-4-etyl-pyrolidin-3-yl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl;

N-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-N- (4,4,4-triflo-butyl)-axetamit;

Este (1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl este của axit xyclopropyl-carbamic;

Este (1R,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit 3,3-diflo-azetidin-1-carboxylic;

Este (1R,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit xyanometyl-carbamic;

N-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-N- (tetrahydro-pyran-4-ylmetyl)-axetamit;

3-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-1,1-dimetyl-ure;

Este (1R,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit dimetyl-carbamic;

(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-1- (morpholin-4-sulfonylmetyl)-4- (6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentanol;

(1*R*,3*R*,4*R*)-3-etyl-1- (morpholin-4-sulfonylmetyl)-4- (6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentanol;

(1*S*,3*R*,4*R*)-3-etyl-1- (morpholin-4-sulfonylmetyl)-4- (6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentanol;

N-xyclopropylmetyl-N-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-axetamit;

1-[(1*S*,3*R*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-2-metyl-propan-2-ol;

1-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-2-metyl-propan-2-ol;

1-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-2-metyl-propan-2-ol;

1-[(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(3-xyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmetyl)-2-etyl-xyclopentyl]-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl;

1-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(3-xyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmetyl)-2-etyl-xyclopentyl]-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl;

1-[(1*S*,2*R*,4*R*)-4-(3-xyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmetyl)-2-etyl-xyclopentyl]-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl;

1-[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-etyl-4- (5-metyl-isoxazol-3-ylmetoxy)-xyclopentyl]-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl;

Este (1R,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit 0xetan-3-yl-carbamic;

Este (1R,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit xyclobutyl-carbamic;

[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit xyclopropansulfonic;

{3-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentylamino]-oxetan-3-yl}-axetonitril;

este isopropyl của axit [(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-carbamic;

[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-oxetan-3-yl-amin;

1-((3*R*,4*S*)-1-Benzyl-4-isopropyl-pyrolidin-3-yl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl;

[(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit 3-flo-propan-1-sulfonic;

[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]- (3-metyl-oxetan-3-yl)-amin;

1-[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-etyl-4- (2-morpholin-4-yl-etoxy)-xyclopentyl]-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl;

este (1R,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit carbamoylmetyl-carbamic;

este (1R,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit 4-hydroxy-piperidin-1-carboxylic;

este (1R,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit (2,2,2-triflo-etyl)-carbamic;

Xyclopropylmetyl-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-oxetan-3-yl-amin;

[(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit pentan-2-sulfonic;

[(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit 3-phenyl-propan-1-sulfonic;

[(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit 4,4,4-triflo-butan-1-sulfonic;

[(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit 2-etyl-xyclopropansulfonic;

[(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit 2-metyl-propan-1-sulfonic;

[(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit 2-phenyl-etansulfonic;

C-xyclohexyl-N-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-metansulfonamit;

[(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit butan-1-sulfonic;

[(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit propan-2-sulfonic;

N-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-C-phenyl-metansulfonamit;

[(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit propan-1-sulfonic;

[(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit 3-metyl-butan-1-sulfonic;

N-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-C,C-diflo-metansulfonamit;

[(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit 4-xyano-butan-1-sulfonic;

[(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit 2-etoxy-etansulfonic;

N-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-C- (tetrahydro-furan-2-yl)-metansulfonamit;

[(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit tetrahydro-pyran-4-sulfonic;

[(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit 3-xyano-propan-1-sulfonic;

N-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-C- (5-metyl-isoxazol-3-yl)-metansulfonamit;

N-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-C-(tetrahydro-pyran-2-yl)-metansulfonamit;

[(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit 2-pyridin-2-yl-etansulfonic;

C- (2,2-diclo-xyclopropyl)-N-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-metansulfonamit;

xyclobutylamit của axit (3*S*,4*R*)-3-isopropyl-4- (6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-carboxylic;

(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-1-metyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentanol;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-[6- (toluen-4-sulfonyl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl]-xyclopentyl este 4-nitro-phenyl của axit carbonic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit xyclobutyl-carbamic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit 4-hydroxy-piperidin-1-carboxylic;

3- (xyclopropylmetyl-amino)-4-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentylamino]-xyclobut-3-en-1,2-dion;

3-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentylamino]-4- (oxetan-3-ylamino)-xyclobut-3-en-1,2-dion;

3-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentylamino]-4-(3,3,3-triflo-propylamino)-xyclobut-3-en-1,2-dion;

[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-metyl-oxetan-3-yl-amin;

[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]- (3-metyl-oxetan-3-ylmetyl)-amin;

3-xyclopropylamino-4-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentylamino]-xyclobut-3-en-1,2-dion;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit xyanometyl-carbamic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit xyclopropyl-carbamic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit)(2,2,2-triflo-etyl)-carbamic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit 3,3-diflo-azetidin-1-carboxylic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit 4-xyano-piperidin-1-carboxylic;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-carboxylic;

(1-xyano-xyclopropyl)-amit của axit (3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-carboxylic;

xyclobutylamit của axit (3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-carboxylic;

xyclobutylamit của axit (3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-carboxylic;

(3-metyl-isothiazol-5-yl)-amit của axit (3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-carboxylic;

(3-metyl-isothiazol-5-yl)-amit của axit (3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-carboxylic;

xyanometyl-amit của axit (3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-carboxylic;

xyanometyl-amit của axit (3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-carboxylic;

(2-xyclopropyl-etyl)-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-oxetan-3-yl-amin;

xyclopropylmetyl-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]- (3-metyl-oxetan-3-yl)-amin;

(oxazol-4-ylmetyl)-amit của axit (3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-carboxylic;

(oxazol-4-ylmetyl)-amit của axit(3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-carboxylic;

(2,2,2-triflo-etyl)-amit của axit (3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-carboxylic;

(2,2,2-triflo-etyl)-amit của axit (3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-carboxylic;

(2-xyclopropyl-etyl)-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]- (3-metyl-oxetan-3-yl)-amin;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit 3-xyano-azetidin-1-carboxylic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit benzyl-carbamic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit oxetan-3-yl-carbamic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit)(1-xyano-xyclopropyl)-carbamic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit)(3-metyl-oxetan-3-yl)-carbamic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit)(*R*)-3-hydroxy-pyrolidin-1-carboxylic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit)(*S*)-3-hydroxy-pyrolidin-1-carboxylic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit 4-flo-piperidin-1-carboxylic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit)(2,2-diflo-etyl)-carbamic;

(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-[(3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-yl]-metanon;

1-[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-etyl-4- (pyrazol-1-yloxy)-xyclopentyl]-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl;

(3,3-diflo-azetidin-1-yl)-[(3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-yl]-metanon;

{2-[(3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-yl]-4,5-dihydro-oxazol-4-yl}-metanol;

oxetan-3-ylamit của axit (3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-carboxylic;

oxetan-3-ylamit của axit (3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-carboxylic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit 3-flo-azetidin-1-carboxylic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit (1-metyl-xyclobutyl)-carbamic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit (1-hydroxy-xyclopropylmetyl)-carbamic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit metyl-oxetan-3-yl-carbamic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit (3-metyl-oxetan-3-ylmetyl)-carbamic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit phenyl-carbamic;

[(3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-yl]-((*R*)-3-hydroxy-pyrolidin-1-yl)-metanon;

[(3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-yl]-((*R*)-3-hydroxy-pyrolidin-1-yl)-metanon;

(1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentancarbonitril;

[(3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-yl]-((*S*)-3-hydroxy-pyrolidin-1-yl)-metanon;

[(3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-yl]-((*S*)-3-hydroxy-pyrolidin-1-yl)-metanon;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit *tert*-Butyl-carbamic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit (2,2-dimetyl-propyl)-carbamic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit (2-metoxy-etyl)-carbamic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit (3,5-bis-triflometyl-benzyl)-carbamic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit (2-dimetylamino-etyl)-metyl-carbamic; hợp chất với axit triflo-axetic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit (3-dimetylamino-propyl)-metyl-carbamic; hợp chất với axit triflo-axetic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit benzyl-isopropyl-carbamic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit (*R*)-3-hydroxy-piperidin-1-carboxylic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit 4-metyl-piperazin-1-carboxylic; hợp chất với axit triflo-axetic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit 4-axetyl-piperazin-1-carboxylic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit 4- (2-flo-phenyl)-piperazin-1-carboxylic; hợp chất với axit triflo-axetic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit pyridin-2-ylmetyl-carbamic; hợp chất với axit triflo-axetic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit pyridin-3-ylmetyl-carbamic; hợp chất với axit triflo-axetic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit pyridin-4-ylmetyl-carbamic; hợp chất với axit triflo-axetic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit isobutyl-carbamic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit [(*S*)-1- (tetrahydro-furan-2-yl)metyl]-carbamic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit [(*R*)-1- (tetrahydro-furan-2-yl)metyl]-carbamic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit (2-xyano-etyl)-xyclopropyl-carbamic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit diisobutyl-carbamic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit azetidin-1-carboxylic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit (2-metoxy-etyl)-metyl-carbamic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit morpholin-4-carboxylic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit thiomorpholin-4-carboxylic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit (2-dimetylamino-etyl)-carbamic; hợp chất với axit triflo-axetic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit (3-dimetylamino-propyl)-carbamic; hợp chất với axit triflo-axetic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit (2-pyrolidin-1-yl-etyl)-carbamic; hợp chất với axit triflo-axetic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit (3-pyrolidin-1-yl-propyl)-carbamic; hợp chất với axit triflo-axetic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit (2-piperidin-1-yl-etyl)-carbamic; hợp chất với axit triflo-axetic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit (3-piperidin-1-yl-propyl)-carbamic; hợp chất với axit triflo-axetic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit (2-morpholin-4-yl-etyl)-carbamic; hợp chất với axit triflo-axetic;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit (3-morpholin-4-yl-propyl)-carbamic; hợp chất với axit triflo-axetic;

1-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4- (2,2-diflo-etoxy)-2-etyl-xyclopentyl]-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl;

1-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyloxy]-2-metyl-propan-2-ol;

(2-xyclopropyl-etyl)-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]- (2,2,2-triflo-etyl)-amin;

xyclopropylmetyl-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]- (2,2,2-triflo-etyl)-amin;

xyclopropylmetyl-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]- (2,2,2-triflo-etyl)-amin;

1-((7*S*,8*R*)-8-etyl-1,4-dioxa-spiro[4.4]non-7-yl)-6- (toluen-4-sulfonyl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl;

1-[(1*R*,3*R*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-2-metyl-propan-2-ol;

este (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl của axit axetic;

xyclopropylmetyl-amit của axit (3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-sulfonic;

xyclopropylmetyl-amit của axit (3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-sulfonic;

(2-xyclopropyl-etyl)-amit của axit (3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-carboxylic;

(2-xyclopropyl-etyl)-amit của axit (3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-carboxylic;

oxetan-3-ylamit của axit (3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-sulfonic;

oxetan-3-ylamit của axit (3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-sulfonic;

[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-oxetan-3-yl- (4,4,4-triflo-butyl)-amin;

xyclopropylamit của axit (3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentansulfonic;

2-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-etanol;

2-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-etanol;

xyclobutylamit của axit (3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-sulfonic;

xyclobutylamit của axit (3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-sulfonic;

1-[(1*S*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4-(3-metoxymetyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmetyl)-xyclopentyl]-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl;

Amit của axit (3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-sulfonic;

Amit của axit (3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-sulfonic;

4-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-butyronitril;

4-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-butyronitril;

[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-axetonitril;

[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-axetonitril;

[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]- (5-metyl-isoxazol-3-ylmetyl)-oxetan-3-yl-amin;

{5-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentylmetyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl}-metanol;

1-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(3-xyclopropyl-pyrazol-1-yl)-2-etyl-xyclopentyl]-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl;

1-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4- (5-xyclopropyl-pyrazol-1-yl)-2-etyl-xyclopentyl]-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl;

(2,2,2-triflo-etyl)-amit của axit (3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-sulfonic;

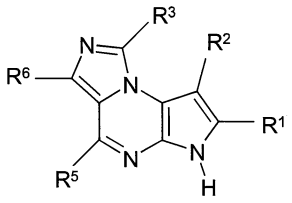
(2,2,2-triflo-etyl)-amit của axit (3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-pyrolidin-1-sulfonic;

1-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4-(3-xyclopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-2-etyl-xyclopentyl]-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl;

1-[(1*S*,2*R*,4*S*)-4- (5-xyclopropyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-2-etyl-xyclopentyl]-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl; hoặc

[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl]-oxetan-3-yl- (3,3,3-triflo-propyl)-amin.

Theo phương án thứ 15, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 1 đến 12, trong đó T là CR^6, U là N, X là CR^3 và Y là N và tạo thành hợp chất có công thức (Ib)



Công thức (Ib)

Theo phương án thứ 16, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ 15, trong đó hợp chất này là

((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (2,4-diflophenyl)metanon;

((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (4- (triflometyl)phenyl)metanon;

((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (pyridin-3-yl)metanon;

((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (3- (triflometyl)phenyl)metanon;

((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (pyrazin-2-yl)metanon;

((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (pyrimidin-5-yl)metanon;

1-((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)-2-xyclopropyletanon;

((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (phenyl)metanon;

1-((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)-2-xyclobutyletanon;

1-((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)-3-xyclobutylpropan-1-on;

((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (1*H*-pyrazol-4-yl)metanon;

((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (1*H*-pyrazol-3-yl)metanon;

1-((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)propan-1-on;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(3- (3-hydroxypropyl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

1-((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-carbonyl)xyclopropancarbonitril;

3-((3*S*,4*S*)-4-etyl-3- (6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-yl)-3-oxopropannitril;

3-((3*R*,4*R*)-4-etyl-3- (6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-yl)-3-oxopropannitril;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(3- (hydroxymetyl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(3- (2-hydroxyetyl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metanon;

((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (pyridin-4-yl)metanon;

1-((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)-2- (3-metylisoxazol-5-yl)etanon;

1-((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)-2- (2,4-diflophenyl)etanon;

6-((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)pyridazin-3-carbonitril;

5-((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)pyrazin-2-carbonitril;

2-((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)thiazol-5-carbonitril;

6-((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)nicotinonitril;

((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (pyrolidin-1-yl)metanon;

1-((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-carbonyl)azetidin-3-carbonitril;

(cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-*N*,*N*,4-trimetylpiperidin-1-carboxamit;

1-((cis)-1- (xyclopropylsulfonyl)-4-metylpiperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin;

(cis)-*N*- (xyanometyl)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxamit;

((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (isoxazol-5-yl)metanon;

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)-3,3,3-triflopropan-1-on;

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)-3-hydroxy-3-metylbutan-1-on;

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)-2-metoxyetanon;

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)-3-metoxypropan-1-on;

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)pent-4-yn-1-on;

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)-2- (4-clophenyl)etanon;

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)-2- (3-clophenyl)etanon;

4-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-carbonyl)benzonitril;

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)-3-(3-cloisoxazol-5-yl)propan-1-on;

3- (2-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)-2-oxoetyl)benzonitril;

4- (2-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)-2-oxoetyl)benzonitril;

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)-2- (1*H*-pyrrol-2-yl)etanon;

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)-2- (pyrazin-2-yl)etanon;

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)-2- (tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)etanon;

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)-2- (pyrimidin-2-yl)etanon;

5-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylxyclopentylamino)pyrazin-2-carbonitril;

N- (4- (3-allyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)xyclopropansulfonamit;

N- (1- (6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-yl)xyclopropansulfonamit;

N- (4- (3-propyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)xyclopropansulfonamit;

2-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)thiazol-5-carbonitril;

N- (4- (3- (2,3-dihydroxypropyl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)xyclopropansulfonamit;

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-carbonyl)pyrolidin-3-carbonitril;

(3*R*,4*R*)-*N*- (4- (xyanometyl)phenyl)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxamit;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)(morpholino)metanon;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)(4-metylpiperazin-1-yl)metanon;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)(piperidin-1-yl)metanon;

(3*R*,4*R*)-*N*- (2,4-diflophenyl)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxamit;

(3*R*,4*R*)-*N*- (3-xyanophenyl)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxamit;

(*R*)-1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-carbonyl)pyrolidin-2-carbonitril;

(*S*)-1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-carbonyl)pyrolidin-2-carbonitril;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)((*R*)-2- (triflometyl)pyrolidin-1-yl)metanon;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)((*S*)-2- (triflometyl)pyrolidin-1-yl)metanon;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)(3,3-difloazetidin-1-yl)metanon;

2-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)benzo[d]oxazole;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(3- (2- (metylsulfonyl)etyl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (azetidin-1-yl)metanon;

(3*R*,4*R*)-*N*- (4-xyanophenyl)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxamit;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) ((*R*)-3-flopyrolidin-1-yl)metanon;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (3,3-diflopyrolidin-1-yl)metanon;

1-((3*R*,4*R*)-4-metyl-1- (pyrolidin-1-ylsulfonyl)piperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin;

(*R*)-*N*- (1- (6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-yl)xyclopropansulfonamit;

(*S*)-*N*-(1-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-yl)xyclopropansulfonamit;

3-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-(triflometyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropannitril;

3-((3*S*,4*S*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-(triflometyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropannitril;

N- (3-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)-3-oxopropyl)axetamit;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (tetrahydrofuran-2-yl)metanon;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (tetrahydrofuran-3-yl)metanon;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (3-metoxyxyclohexyl)metanon;

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)-3-hydroxypropan-1-on;

1-((3*R*,4*R*)-1-benzyl-4-metylpiperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin;

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)-4,4,4-triflobutan-1-on;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metanon;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)metanon;

4-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)-4-oxobutannitril;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metanon;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)((*R*)-2- (hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl)metanon;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)(3-metylpyrolidin-1-yl)metanon;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)(3-floazetidin-1-yl)metanon;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)((*S*)-3-flopyrolidin-1-yl)metanon;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)((*R*)-2-metylpyrolidin-1-yl)metanon;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)((*R*)-morpholin-3-yl)metanon;

1-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)-3- (metylsulfonyl)propan-1-on;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (1,4-dioxan-2-yl)metanon;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (tetrahydrothiophen-3-yl-1,1-dioxit)metanon;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (3,3-difloxyclobutyl)metanon;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylxyclopentyl)anilin;

N-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylxyclopentyl)anilin;

3-bromo-1-xyclohexyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin;

(*R*)-(3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-yl) (3,3-difloazetidin-1-yl)metanon;

(*R*)-(3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-yl) (3,3-diflopyrolidin-1-yl)metanon;

(*R*)-(3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-yl) (4,4-diflopiperidin-1-yl)metanon;

(*R*)-1-(3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)azetidin-3-carbonitril;

(3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metyl-*N*- (pyrimidin-2-yl)piperidin-1-carboxamit;

(3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metyl-*N*- (pyridin-2-yl)piperidin-1-carboxamit;

(3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metyl-*N*- (pyrimidin-4-yl)piperidin-1-carboxamit;

(3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metyl-*N*- (pyrazin-2-yl)piperidin-1-carboxamit;

1-xyclohexyl-3-phenyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin;

N-((3*S*,5*R*)-1- (6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-5-metylpyrolidin-3-yl)xyclopropansulfonamit;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (1-metylpyrolidin-3-yl)metanon;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (1-metylpiperidin-4-yl)metanon;

(3*R*,4*R*)-phenyl 3- (6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat;

((*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-yl) ((*R*)-2-(triflometyl)pyrolidin-1-yl)metanon;

(*R*)-1- (1-(pyrolidin-1-ylsulfonyl)piperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin;

(*R*)- (3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-yl) (pyrolidin-1-yl)metanon;

3- (1-xyclohexyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-3-yl)propanoic axit;

(*S*)-1-((*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)pyrolidin-3-carbonitril;

(*R*)-xyclopentyl 3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat;

(E)-*N*-(((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (pyrolidin-1-yl)metylen)cyanamit;

4-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)benzonitril;

(*R*)-(3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-yl) (3,3-difloxyclobutyl)metanon;

5-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)pyrazin-2-carbonitril;

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3-bromo-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (4,4-difloxyclohexyl)metanon;

(*R*)-(3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-yl) (3,3-dimetylpyrolidin-1-yl)metanon;

(*R*)-(3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-yl) (3,3-diflopiperidin-1-yl)metanon;

(*R*)-1-(3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)piperidin-4-carbonitril;

(R)-(3-(6*H*-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)piperidin-1-yl) (thiomorpholino-1,1-dioxit)metanon;

((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl) (azepan-1-yl)metanon;

(*R*)-(3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-yl) (4,4-dimetylpiperidin-1-yl)metanon;

(*R*)-(3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-yl) (4-clopiperidin-1-yl)metanon;

5-(((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metylamino)pyrazin-2-carbonitril;

5-(((1*S*,3*S*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metylamino)pyrazin-2-carbonitril;

1-((*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)piperidin-3-carbonitril;

N-((3*S*,5*R*)-5-etyl-1- (6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-yl)xyclopropansulfonamit;

1- (3,3-difloxyclobutyl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin;

N- (1- (6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-yl)xyclopropansulfonamit;

(E)-3- (1-xyclohexyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-3-yl)acrylic axit;

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3-clo-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

4-(((cis)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclobutoxy)metyl)benzonitril;

5-((3*S*,5*R*)-5-etyl-1- (6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-ylamino)pyrazin-2-carbonitril;

N-((3*S*,5*R*)-5-etyl-1- (6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-yl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit;

4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)benzonitril;

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylxyclopentyl)-1-metylxyclopropan-1-sulfonamit;

1-((1*S*,4*S*)-5- (3,3,3-triflopropylsulfonyl)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin;

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylxyclopentyl)-3,3-difloazetidin-1-sulfonamit;

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylxyclopentyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit;

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylxyclopentyl)-3,3-diflopyrolidin-1-sulfonamit;

(*S*)-*N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylxyclopentyl)-2- (triflometyl)pyrolidin-1-sulfonamit;

N-(((1*S*,3*S*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metyl)xyclopropansulfonamit;

N-(((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit;

N-(((1*S*,3*S*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit;

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylxyclopentyl)-1-etylxyclopropan-1-sulfonamit;

1-((3a*R*,6a*S*)-5- (3,3,3-triflopropylsulfonyl)hexahydropyrolo[3,4-*c*]pyrrol-2 (1*H*)-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin;

1- (6-flo-4-(3,3,3-triflopropylsulfonyl)-1,4-diazepan-1-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin;

4- ([4- (6*H*-imidazo[1,5-*a*]ppyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)cubanyl]metoxy)benzonitril;

N-((3*R*,4*S*)-4-metyl-1- (3,3,3-triflopropylsulfonyl)piperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-amin;

1- (2- (3,3,3-triflopropylsulfonyl)-2,5-diazaspiro[3.5]nonan-5-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin;

1-((3a*S*,7a*R*)-4-(3,3,3-triflopropylsulfonyl)octahydro-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin;

1- (7-metyl-4-(3,3,3-triflopropylsulfonyl)-1,4-diazepan-1-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin;

1- (5- (3,3,3-triflopropylsulfonyl)-2,5-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin;

N- (1- (6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-3-yl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit;

1-((1*R*,5*S*)-2- (3,3,3-triflopropylsulfonyl)-2,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-6-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin;

1-xyclohexyl-3- (4- (metylsulfonyl)phenyl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin;

N-(4-(1-xyclohexyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-3-yl)phenyl)metansulfonamit;

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylxyclopentyl)-3-clobenzensulfonamit;

[(1S,3R,4R)-3-etyl-4-(3-triflometyl-6H-2,5,6,8b-tetraaza-as-indacen-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit xyclopropansulfonic;

[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(3-triflometyl-6*H*-2,5,6,8b-tetraaza-as-indacen-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit xyclopropansulfonic;

1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-xyclopropansulfonylamino-2-etyl-xyclopentyl)-6*H*-2,5,6,8b-tetraaza-as-indacen-3-carboxylic axit;

Axit 1-((1*R*,2*R*,4*S*)-4-xyclopropansulfonylamino-2-etyl-xyclopentyl)-6*H*-2,5,6,8b-tetraaza-as-indacen-3-carboxylic;

[(1S,3R,4S)-3-metyl-4-(3-triflometyl-6H-2,5,6,8b-tetraaza-as-indacen-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit xyclopropansulfonic;

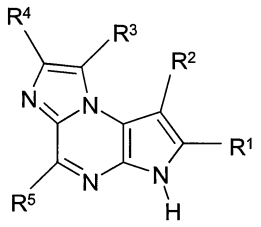
1-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(3-triflometyl-6*H*-2,5,6,8b-tetraaza-as-indacen-1-yl)-xyclopentyl]-2-metyl-propan-2-ol;

{ (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-[3- (2,2,2-triflo-etyl)-6*H*-2,5,6,8b-tetraaza-as-indacen-1-yl]-xyclopentyl}-amit của xyclopropansulfonic axit;

Este etyl của axit [(1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(3-triflometyl-6*H*-2,5,6,8b-tetraaza-as-indacen-1-yl)-xyclopentyl]-axetic hoặc

1-[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-etyl-4-(3-metoxymetyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmetyl)-xyclopentyl]-3-triflometyl-6*H*-2,5,6,8b-tetraaza-as-indacen.

Theo phương án phương án thứ 17, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 1 đến 12 trong đó T là N, U là CR^4, X là CR^3 và Y là N và tạo ra hợp chất có công thức (Ic)



Công thức (Ic)

Theo phương án thứ 18, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ 17, trong đó hợp chất này là

3-((3*S*,4*S*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)-3-oxopropannitril;

5-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-yl)pyrazin-2-carbonitril;

(*S*)-1-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-carbonyl)xyclopropancarbonitril;

N-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-etyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

N-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-etyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

(*S*)-6-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-yl)nicotinonitril;

(*R*)-6-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-yl)nicotinonitril;

(*S*)-2-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carbonitril;

(*R*)-2-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carbonitril;

(*R*)-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-yl) (3,3-difloazetidin-1-yl)metanon;

(*S*)-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-yl) (3,3-difloazetidin-1-yl)metanon;

5-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentylamino)pyrazin-2-carbonitril;

5-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentylamino)pyrazin-2-carbonitril;

5-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentylamino)pyrazin-2-carbonitril;

5-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentylamino)pyrazin-2-carbonitril;

N-(4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)xyclopropansulfonamit;

(*R*)-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-yl) (3,3-difloxyclobutyl)metanon;

(*R*)-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-yl) (3,3-diflopyrolidin-1-yl)metanon;

(*R*)-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-yl) (4,4-diflopiperidin-1-yl)metanon;

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit;

N-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit;

N-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit;

N-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit;

((*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-yl) ((*R*)-2-(triflometyl)pyrolidin-1-yl)metanon;

N-((3*S*,5*R*)-5-etyl-1-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)pyrolidin-3-yl)xyclopropansulfonamit;

1-xyclohexyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin;

N-((3*S*,5*R*)-5-etyl-1- (3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)pyrolidin-3-yl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit;

3- (3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentanamin;

N-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit;

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)-3,3-difloazetidin-1-sulfonamit;

3-clo-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)-4-flobenzensulfonamit;

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentyl)-3,3-difloazetidin-1-sulfonamit;

N-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)metyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit;

N-(((1*R*,3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)metyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit;

N-(((1*S*,3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)metyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit;

N-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)metyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit;

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentyl)morpholin-4-sulfonamit;

[(2S,4S,5R)-4-metyl-5-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-tetrahydro-furan-2-ylmetyl]-amit của axit 3,3,3-triflo-propan-1-sulfonic;

[(2R,4R,5S)-4-metyl-5-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-tetrahydro-furan-2-ylmetyl]-amit của axit 3,3,3-triflo-propan-1-sulfonic;

metyl-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-xyclopentyl]-amit của axit 3,3,3-triflo-propan-1-sulfonic;

[(1S,3R,4S)-3-metyl-4-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-xyclopentyl]-amit của axit azetidin-1-sulfonic;

{3-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-xyclopentylamino]-oxetan-3-yl}-axetonitril;

[(1S,3R,4S)-3-metyl-4-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-xyclopentyl]-amit của axit 3,3-diflo-xyclobutansulfonic;

8-[(1*S*,2*R*,4*S*)-2-metyl-4-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-xyclopentyl]-3*H*-3,4,6,8a-tetraaza-as-indacen;

8-[(1*R*,2*R*)-2-metyl-4-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-xyclopentyl]-3*H*-3,4,6,8a-tetraaza-as-indacen;

[(1S,3R,4S)-3-metyl-4-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-xyclopentyl]-amit của axit 3-flo-azetidin-1-sulfonic;

[(1S,3R,4S)-3-metyl-4-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-xyclopentyl]-amit của axit 3-flo-propan-1-sulfonic;

[(1S,3R,4S)-3-metyl-4-(7-metyl-3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-xyclopentyl]-amit của axit xyclopropansulfonic;

[(1*R*,3*S*,4*R*)-3-metyl-4-(7-metyl-3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-xyclopentyl]-amit của axit xyclopropansulfonic;

2-xyano-N-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-xyclopentyl]-axetamit;

8-[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-metyl-4-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-xyclopentyl]-3*H*-3,4,6,8a-tetraaza-as-indacen;

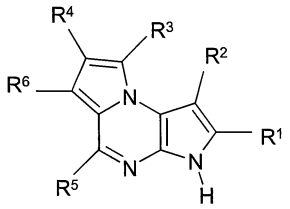
(2-xyclopropyl-etyl)-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-xyclopentyl]-oxetan-3-yl-amin;

Xyclopropylmetyl-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-xyclopentyl]-oxetan-3-yl-amin;

(2,2,2-triflo-etyl)-amit của axit (3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-pyrolidin-1-carboxylic; hoặc

(2,2,2-triflo-etyl)-amit của axit (3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-pyrolidin-1-carboxylic.

Theo phương án thứ 19, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 1 đến 12, trong đó T là CR^6, U là CR^4, X là CR^3 và Y là N và tạo ra hợp chất có công thức (Id)

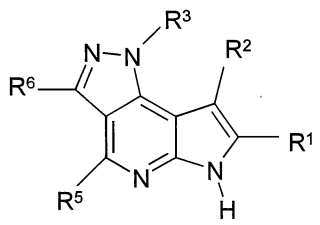


Công thức (Id)

Theo phương án thứ 20, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ 19, trong đó hợp chất này là

N-(4-(3*H*-dipyrolo[1,2-*a*:2',3'-*e*]pyrazin-8-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)xyclopropansulfonamit.

Theo phương án thứ 21, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 1 đến 12, trong đó T là CR^6, U là N, X là NR^3 và Y là C và tạo ra hợp chất có công thức (Ie)



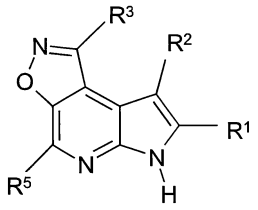
Công thức (Ie)

Theo phương án thứ 22, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ 21, trong đó hợp chất này là

(*R*)-1-(3-(pyrazolo[3,4-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1 (6*H*)-yl)piperidin-1-carbonyl)xyclopropancarbonitril; hoặc

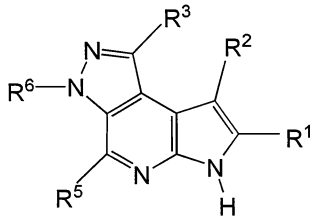
(*S*)-1-(3-(pyrazolo[3,4-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1 (6*H*)-yl)piperidin-1-carbonyl)xyclopropancarbonitril.

Theo phương án thứ 23, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 1 đến 12, trong đó T là O, U là N, X là CR^3 và Y là C và tạo ra hợp chất có công thức (If)



Công thức (If)

Theo phương án thứ 24, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 1 đến 12, trong đó T là NR^6, U là N, X là CR^3 và Y là C và tạo ra hợp chất có công thức (Ig)



Công thức (Ig)

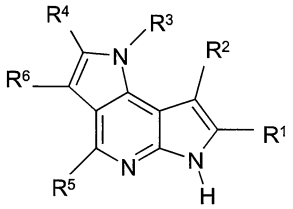
Theo phương án thứ 25, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ 24, trong đó hợp chất này là

1-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)-3,6-dihydropyrazolo[4,3-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin;

1-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)-3,6-dihydropyrazolo[4,3-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin; hoặc

N-(4-(3,6-dihydropyrazolo[4,3-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)xyclopropansulfonamit.

Theo phương án thứ 26, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 1 đến 12, trong đó T là CR^6, U là CR^4, X là NR^3 và Y là C và tạo ra hợp chất có công thức (Ih)



Công thức (Ih)

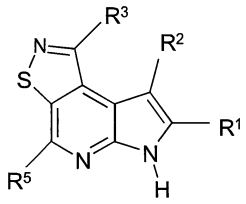
Theo phương án thứ 27, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ 26, trong đó hợp chất này là

1-xyclohexyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin;

1-xyclohexyl-2-metyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin; hoặc

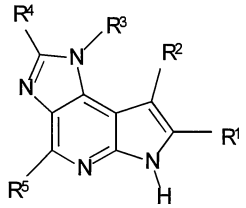
1-xyclohexyl-2- (triflometyl)-1,6-dihydroimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin.

Theo phương án thứ 28, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 1 đến 12, trong đó T là S, U là N, X là CR^3 và Y là C và tạo ra hợp chất có công thức (Ii)



Công thức (Ii)

Theo phương án thứ 29, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 1 đến 12, trong đó T là N, U là CR^4, X là NR^3 và Y là C và tạo ra hợp chất có công thức (Ij)



Công thức (Ij)

Theo phương án thứ 30, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ 29, trong đó hợp chất này là

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(imidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1 (6*H*)-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(imidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1 (6*H*)-yl)-4-metylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2-xyclopropylimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1 (6*H*)-yl)-4-metylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(2-metylimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1 (6*H*)-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit;

[(1S,3R,4S)-3-metyl-4-(2-triflometyl-imidazo[4,5-d]pyrolo[2,3-b]pyridin-1 (6H)-yl)-xyclopentyl]-amit của axit xyclopropansulfonic;

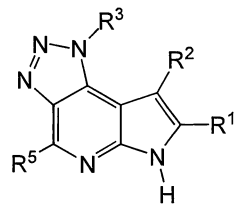
[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(2-triflometyl-imidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1 (6*H*)-yl)-xyclopentyl]-amit của axit xyclopropansulfonic;

[(1*S*,3*S*,4*R*)-3- (2-diflometyl- imidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1 (6*H*)-yl)-4-etyl-xyclopentyl]-amit của axit xyclopropansulfonic;

[(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4- (2-metyl- imidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1 (6*H*)-yl)-xyclopentyl]-amit của xyclopropansulfonic;

[(1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2-amino-imidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1 (6*H*)-yl)-4-etyl-xyclopentyl]-amit của axit xyclopropansulfonic.

Theo phương án thứ 31, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ 1 đến 12 trong đó là N, U là N, X là NR^3 và Y là C và tạo ra hợp chất có công thức (Ik)

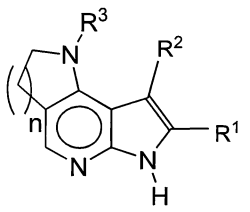


Công thức (Ik)

Theo phương án thứ 32, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ 31, trong đó hợp chất này là

[(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(*6H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl)-xyclopentyl]-amit của axit xyclopropansulfonic.

Theo phương án thứ 33, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II) trong đó hợp chất này là



Công thức (II)

muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa có hoạt tính sinh học, chất đồng phân lập thể và các chất đồng phân của nó, trong đó:

R^1, và R^2 độc lập là hydro, đoteri, -N (R^a) (R^b), halogen, -OR^a, -SR^a, -S (O)R^a, -S $(O)_2R^a$, -NO_2, -C (O)OR^a, -CN, -C (O)N (R^a) (R^b), -N (R^a)C (O) (R^b), -C (O)R^a, -C (OH)R^aR^b, -N (R^a)S $(O)_2$-R^b, -S $(O)_2$N (R^a) (R^b), -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alkyl tùy ý được thế, (C_2-C_6)alkenyl tùy ý được thế, (C2-C6)alkynyl tùy ý được thế, (C3-C10)xycloalkyl tùy ý được thế, (C1-C10)heteroaryl tùy ý được thế, (C1-C10) heteroxyclyl tùy ý được thế, hoặc (C6-C10)aryl tùy ý được thế;

trong đó trong một gốc chứa -N (R^a) (R^b), nitơ, R^a và R^b có thể tạo ra một vòng sao cho -N (R^a) (R^b) là (C2-C10)heteroxyclyl tùy ý được thế hoặc (C1-C10)heteroaryl tùy ý được thế được liên kết qua nitơ;

R^3 là hydro, (C5-C12)xycloalkyl được tạo cầu tùy ý được thế, (C2-C10)heteroxyclyl được tạo cầu tùy ý được thế, (C1-C8)alkyl tùy ý được thế, (C3-C10)xycloalkyl tùy ý được thế, (C3-C8)xycloalkenyl tùy ý được thế, (C6-C10)aryl tùy ý được thế, (C1-C10)heteroaryl tùy ý được thế, (C2-C10)heteroxyclyl tùy ý được thế; hoặc

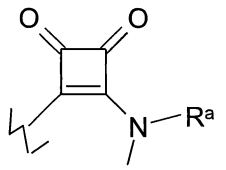
R^3 là -A-D-E-G, trong đó:

A là một liên kết, -C (O)-, (C1-C6)alkylen tùy ý được thế, (C2-C6)alkenylen tùy ý được thế, (C2-C6)alkynylen tùy ý được thế, (C3-C12)xycloalkylen tùy ý được thế, (C2-C6)heteroxyclylen tùy ý được thế, -C (O)N (R^a)-R^e-, -N (R^a)C (O)-R^e-, -O-R^e-, -N

(R^a)-R^e-, -S-R^e-, -S ($O)_2$-R^e-, -S (O)R^e-, -C (O-R^a) (R^b)-R^e-, -S ($O)_2$N (R^a)-R^e-, -N (R^a)S ($O)_2$-R^e- hoặc -N (R^a)C (O)N (R^b)-R^e-;

D là (C1-C8)alkylen tùy ý được thế, (C5-C12)xycloalkylen được tạo cầu tùy ý được thế, (C3-C10)xycloalkylen tùy ý được thế, (C5-C10)xycloalkenylen được tạo cầu tùy ý được thế, (C3-C10)xycloalkenylen tùy ý được thế, (C6-C10)arylen tùy ý được thế, (C1-C10)heteroarylen tùy ý được thế, (C2-C10)heteroxyclylen tạo cầu tùy ý được thế hoặc (C2-C10)heteroxyclylen tùy ý được thế;

E là một liên kết, -R^e-, -R^e-C (=NCN)-R^e-, -R^e-C (O)-R^e-, -R^e-C (O)C (O)-R^e-, -R^e-C (O)O-R^e-, -R^e-C (O)C (O)N (R^a)-R^e-, -R^e-N (R^a)-C (O)C (O)-R^e-, -R^e-O-R^e-, -R^e-S ($O)_2$-R^e-, -R^e-S (O)-R^e-, -R^e-S-R^e-, -R^e-N (R^a)-R^e-, =N-R^e-, -R^e-N (R^a)C (O)-R^e-, -R^eC (O)N (R^a)R^e-, -R^e-OC (O)N (R^a)-R^e-, -R^e-N (R^a)C (O)OR^e-, -R^e-OC (O)-R^e, -R^e-OC (O)-O-R^e, -R^e-N (R^a)C (O)N (R^b)-R^e-, -R^e-N (R^a)S ($O)_2$-R^e-, -R^e-S ($O)_2$N (R^a)-R^e-, hoặc -R^e-N (R^a)S ($O)_2$N (R^a)-R^e-; hoặc

E là 

;

trong tất cả các trường hợp, E được liên kết với hoặc nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ trong D;

G là hydro, đơteri, -N (R^a) (R^b), halogen, -OR^a, -SR^a, -S (O)R^a, -S ($O)_2R^a$, -NO_2, -C (O)OR^a, -CN, -C (O)N (R^a) (R^b), -N (R^a)C (O)R^b, -N (R^a)C (O)OR^b, -OC (O)N (R^a), -N (R^a)C (O)N ($R^b)_2$, -C (O-R^a) ($R^b)_2$, -C (O)R^a, -CF_3, -OCF_3, -N (R^a)S ($O)_2R^b$, -S ($O)_2$N (R^a) (R^b), -S ($O)_2$N (R^a)C (O)R^b, - (C1-C6)alkyl tùy ý được thế, - (C2-C6)alkenyl tùy ý được thế, - (C2-C6)alkynyl tùy ý được thế, - (C3-C10)xycloalkyl tùy ý được thế, - (C1-C10)heteroaryl tùy ý được thế, - (C1-C10) heteroxyclyl tùy ý được thế, - (C6-C10)aryl tùy ý được thế;

trong đó trong một gốc chứa -N (R^a) (R^b), nitơ, R^a và R^b có thể tạo ra một vòng sao cho -N (R^a) (R^b) là (C2-C10)heteroxyclyl tùy ý được thế hoặc (C1-C10) heteroaryl tùy ý được thế được liên kết qua nitơ;

R^a và R^b mỗi nhóm độc lập là hydro, đơteri, CN, (C1-C10)alkyl tùy ý được thế, (C2-C10)alkenyl tùy ý được thế, (C2-C10)alkynyl tùy ý được thế, (C1-C10)alkyl-O-(C1-C10)alkyl tùy ý được thế, (C3-C10)xycloalkyl tùy ý được thế, (C6-C10)aryl tùy ý được thế, (C1-C10)heteroaryl tùy ý được thế, (C1-C10)heteroxyclyl tùy ý được thế, -(C1-C6)alkylen- (C3-C10)xycloalkyl tùy ý được thế, - (C1-C6)alkylen- (C6-C10)aryl tùy ý được thế, - (C1-C6)alkylen- (C1-C10)heteroaryl tùy ý được thế, hoặc - (C1-C6)alkylen- (C1-C10)heteroxyclyl tùy ý được thế; và

R^e với mỗi lần xuất hiện độc lập là một liên kết, (C1-C10)alkylen tùy ý được thế, (C2-C10)alkenylen tùy ý được thế, (C2-C10)alkynylen tùy ý được thế, nhóm -(C1-C10)alkylen-O-(C1-C10)alkylen tùy ý được thế, (C3-C10)xycloalkylen tùy ý được thế, (C6-C10)arylen tùy ý được thế, (C1-C10)heteroarylen tùy ý được thế, hoặc (C1-C10)heteroxyclylen tùy ý được thế.

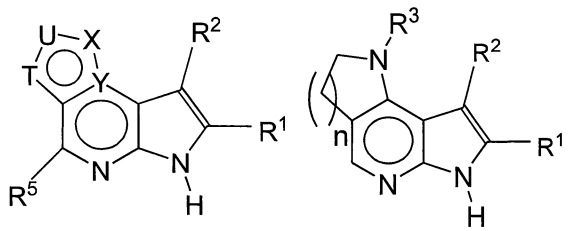
Theo phương án thứ 34, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án thứ 33, trong đó hợp chất này là

1-xyclohexyl-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-pyrolo[2,3-*h*][1,6]naphthyridin;

[(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(3,6,7,8-tetrahydro-3,4,9-triaza-xyclopenta[a]naphthalen-9-yl)-xyclopentyl]-amit của axit xyclopropansulfonic; hoặc

[(1S,3S,4R)-3-(3,6-dihydro-2H-dipyrolo[2,3-b;2',3'-d]pyridin-1-yl)-4-etyl-xyclopentyl]-amit của axit xyclopropansulfonic.

Theo phương án thứ 35, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) như xác định bởi phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên



Công thức (I) , Công thức (II)

chất mang dược dụng và tá dược và tác nhân điều trị thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm các dược chất chống viêm ức chế xytokin, các kháng thể kháng hoặc chất đối

kháng của các xytokin ở người hoặc các yếu tố tăng trưởng khác, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-21, IL-23, interferon, EMAP-II, GM-CSF, FGF, PDGF, CTLA hoặc các phối tử của chúng bao gồm CD154, HUMIRA™, REMICADE™, SIMPONI™ (golimumab), CIMZIA™, ACTEMRA™, CDP 571, thụ thể TNF p55 hoặc p75 tan được, ENBREL™, Lenercept, các chất ức chế enzym chuyển TNFα, các chất ức chế IL-1, Interleukin 11, chất đối kháng IL-18, chất đối kháng IL-12, các kháng thể IL-12, các thụ thể IL-12 tan được, các protein gắn kết IL-12, các chất ức chế FK506 kháng CD4 không gây tan máu, rapamyxin, mycophenolat mofetil, leflunomit, NSAID, ibuprofen, corticosteroit, các chất ức chế phosphodiesteaza, chất đối kháng adensosin, tác nhân chống huyết khối, các chất ức chế bổ thể, tác nhân giải phóng adrenalin, các chất ức chế enzym chuyển IL-1β, các chất ức chế kinaza truyền tín hiệu tế bào T, các chất ức chế metalloproteinaza, sulfasalazin, 6-mercaptopurin, các dẫn xuất p75TNFRIgG, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R, celecoxib, hydroxycloquin sulfat, rofecoxib, infliximab, naproxen, valdecoxib, sulfasalazin, meloxicam, axetat, vàng natri thiomalat, aspirin, triamcinolon axetonit, propoxyphen napsylat/apap, folat, nabumeton, diclofenac, piroxicam, etodolac, diclofenac natri, oxaprozin, oxycodon HCl, hydrocodon bitartrat/apap, diclofenac natri/misoprostol, fentanyl, anakinra, tramadol HCl, salsalat, sulindac, xyanocobalamin/fa/pyridoxin, axetaminophen, alendronat natri, morphin sulfat, lidocain clohydric, indomethaxin, glucosamin sulf/chondroitin, amitriptylin HCl, sulfadiazin, oxycodon HCl/axetaminophen, olopatadin HCl misoprostol, naproxen natri, omeprazol, xyclophosphamit, rituximab, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, kháng IL-12, kháng IL15, VX-740, Roflumilast, IC-485, CDC-801, chất đối kháng S1P1, FTY720, các chất ức chế họ PKC, Ruboxistaurin, AEB-071, Mesopram, metotrexat, leflunomit, corticosteroit, budenosit, dexamethason, sulfasalazin, axit 5-aminosalicylic, olsalazin, các chất ức chế enzym chuyển IL-1β, IL-1ra, chất ức chế truyền tín hiệu tế bào T, các chất ức chế tyrosin kinaza, 6-mercaptopurin, IL-11, mesalamin, prednison, azathioprin, mercaptopurin, infliximab, metylprednisolon natri sucxinat, diphenoxylat/atrop sulfat, loperamit clohydric, omeprazol, folat, ciprofloxaxin/dextroza-nước, hydrocodon, bitartrat/apap, tetraxyclin clohydric, fluocinonit, metronidazol, thimerosal/axit boric, cholestyramin/sucroza, ciprofloxaxin clohydric, hyoscyamin sulfat, meperidin clohydric, midazolam clohydric, oxycodon HCl/axetaminophen, promethazin clohydric, natri phosphat,

sulfamethoxazol/trimethoprim, polycarbophil, propoxyphen napsylat, hydrocortison, multivitamin, balsalazit dinatri, codein phosphat/apap, colesevelam HCl, xyanocobalamin, axit folic, levofloxaxin, natalizumab, interferon-gama, metylprednisolon, azathioprin, xyclophosphamit, xyclosporin, metotrexat, 4-aminopyridin, tizanidin, interferon-β1a, AVONEX®, interferon-β1b, BETASERON®, interferon α-n3, interferon-α, interferon β1A-IF, Peginterferon α 2b, Copolymer 1, COPAXON®, oxy tỷ trọng cao, globulin miễn dịch trong tĩnh mạch, cladribin, xyclosporin, FK506, mycophenolat mofetil, leflunomit, NSAID, corticosteroit, prednisolon, các chất ức chế phosphodiesteaza, chất đối kháng adensosin, tác nhân chống huyết khối, các chất ức chế bổ thể, tác nhân giải phóng adrenalin, xytokin kháng viêm, interferon-β, IFNβ1a, IFNβ1b, copaxon, corticosteroit, các chất ức chế caspaza, các chất ức chế caspaza-1, các kháng thể kháng phối tử CD40 và CD80, alemtuzumab, dronabinol, daclizumab, mitoxantron, xaliproden clohydric, fampridin, glatiramer axetat, natalizumab, sinnabidol, α-immunokin NNSO3, ABR-215062, AnergiX.MS, chất đối kháng thụ thể chemokin, BBR-2778, calagualin, CPI-1189, mitoxantron bao nang liposom, THC.CBD, chất đối kháng cannabinoit, MBP-8298, mesopram, MNA-715, kháng thể kháng thụ thể IL-6, neurovax, pirfenidon allotrap 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, talampanel, teriflunomit, TGF-beta2, tiplimotit, chất đối kháng VLA-4, chất đối kháng interferon gama, chất đối kháng IL-4, diclofenac, misoprostol, naproxen, meloxicam, indomethaxin, diclofenac, metotrexat, azathioprin, minoxyclin, prednison, etanercept, rofecoxib, sulfasalazin, naproxen, leflunomit, metylprednisolon axetat, indomethaxin, hydroxycloquin sulfat, prednison, sulindac, betametason diprop cộng, infliximab, metotrexat, folat, triamcinolon axetonit, diclofenac, dimetylsulfoxit, piroxicam, diclofenac natri, ketoprofen, meloxicam, metylprednisolon, nabumeton, tolmetin natri, calcipotrien, xyclosporin, diclofenac natri/misoprostol, fluocinonit, glucosamin sulfat, vàng natri thiomalat, hydrocodon bitartrat/apap, risedronat natri, sulfadiazin, thioguanin, valdecoxib, alefacept, và efalizumab, diclofenac, naproxen, ibuprofen, piroxicam, indomethaxin, các chất ức chế COX2, rofecoxib, valdecoxib, hydroxycloquin, steroit, prednisolon, budenosit, dexamethason, độc tố tế bào, azathioprin, xyclophosphamit, mycophenolat mofetil, các chất ức chế PDE4, chất ức chế tổng hợp purin, sulfasalazin, axit 5-aminosalicylic, olsalazin, Imuran®, CTLA-4-IgG, các kháng thể kháng họ B7, các kháng thể kháng họ PD-1, các kháng thể kháng

xytoxin, fonotolizumab, kháng thể kháng IFNg, các kháng thể kháng thụ thể, kháng thể kháng thụ thể IL-6, các kháng thể kháng các phân tử bề mặt tế bào B, LJP 394, Rituximab, kháng thể kháng CD20 và lymphostat-B.

Mô tả chi tiết sáng chế

Protein kinaza là một nhóm rộng và nhiều, của trên 500 enzym, bao gồm các gen gây ung thư, các thụ thể yếu tố tăng trưởng, chất trung gian truyền tín hiệu, kinaza liên quan đến sự chết tế bào theo chương trình và các kinaza phụ thuộc xyclin. Chúng chịu trách nhiệm về sự chuyển nhóm phosphat đến gốc axit amin tyrosin, serin hoặc threonin cụ thể, và được phân nhóm một cách rộng là tyrosin và serin/threonin kinaza là do tính đặc hiệu với cơ chất của chúng.

Kinaza họ Jak (Jak1, Jak2, Jak3 và Tyk2) là các tyrosin kinaza bào tương liên kết với màng gắn kết thụ thể xytokin. Sự gắn kết xytokin với các thụ thể của nó sẽ khởi động sự hoạt hóa Jak kinaza qua các quy trình chuyển phosphoryl và phosphoryl hóa. Các gốc Jak kinaza phosphorylat hoạt hóa trên các thụ thể xytokin tạo ra các vị trí gắn kết phosphotyrosin đối với khu vực SH2 chứa các protein như các yếu tố STAT (Signal transduction Activators of Transcript- STAT – chất hoạt hóa sự truyền tín hiệu để sao chép) và các chất điều hòa tín hiệu để sao chép khác như chất ức chế các protein truyền tín hiệu xytokin (SOCS) và các khu vực SH2 chứa inositol 5'- phosphataza (SHIP). Sự hoạt hóa các yếu tố STAT qua quy trình này dẫn đến sự dime hóa chúng, sự chuyển đoạn trong nhân và sự sao chép mARN mới sẽ gây ra sự biểu hiện của tăng sinh miễn dịch tế bào và các yếu tố sống sót cũng như các xytokin bổ sung, chemokin và các phân tử bẫy tế bào (xem *Journal of Immunology*, 2007, 178, trang 2623). Jak kinaza tải nạp các tín hiệu cho nhiều họ xytokin khác nhau và do đó có khả năng đóng vai trò trong các bệnh với nguyên nhân bệnh rất khác nhau bao gồm, nhưng không giới hạn ở các ví dụ sau. Cả Jak1 và Jak3 đều kiểm soát sự truyền tín hiệu của yếu tố gọi là các xytokin chuỗi gama nói chung (IL2, IL4, IL7, IL9, IL15 và IL21), do đó sự ức chế đồng thời cả Jak1 và Jak3 có thể dự đoán được là ảnh hưởng đến các bệnh qua trung gian Th1 như viêm khớp dạng thấp bằng cách phong bế sự truyền tín hiệu IL2, IL7 và IL15. Mặt khác, gần đây sự truyền tín hiệu IL2 đã được chỉ ra là cần thiết cho sự phát triển và sự ổn định nội mô các tế bào T-điều hòa (Malek TR *et al.*, *Immunity*, **2002**, *17* (2), p.167-78). Do đó, dựa vào các dữ liệu di truyền, dự đoán rằng việc phong bế truyền tín hiệu

IL2 đơn độc gây ra tính tự miễn (Yamanouchi J *et al.*, *Nat Genet.*, **2007**, *39* (3), p.329-37, và Willerford DM *et al.*, *Immunity*, **1995**, *3* (4), p. 521-30). Th2 gián tiếp gây ra các bệnh như hen hoặc viêm da cơ địa thông qua việc phong bế sự truyền tín hiệu IL4 và IL9. Jak1 và Tyk2 làm trung gian sự truyền tín hiệu của IL13 (xem Int. Immunity, 2000, 12, p. 1499). Do đó, sự phong bế chúng cũng có thể được dự đoán là có hiệu quả điều trị trong bệnh hen. Hai kinaza này cũng được cho rằng là trung gian cho sự truyền tín hiệu interferon Typ I; do đó có thể dự đoán rằng sự ức chế chúng sẽ làm giảm độ trầm trọng của lupus ban đỏ toàn thân (SLE). Tyk2 và Jak2 làm trung gian cho sự truyền tín hiệu của IL12 và IL23. Thực tế, sự ức chế các xytokin này bằng các kháng thể đơn dòng có hiệu quả trong điều trị bệnh vảy nến. Do đó, có thể dự đoán rằng việc ức chế con đường này bằng cách sử dụng các chất ức chế các kinaza này cũng có hiệu quả trong bệnh vảy nến. Tóm lại, sáng chế mô tả các hợp chất phân tử nhỏ ức chế, điều hòa và/hoặc điều biến hoạt tính kinaza họ Jak là yếu tố then chốt cho nhiều cơ chế được cho là quyết định với tiến trình bệnh tự miễn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, viêm khớp dạng thấp (RA), lupus ban đỏ toàn thân (SLE), bệnh xơ cứng rải rác (MS), bệnh Crohn, bệnh vảy nến và bệnh hen.

Một số xytokin gây bệnh đáng kể truyền tín hiệu chỉ thông qua Jak1 (Guschin D, *et al.*, *EMBO J.* 1995 Apr 3;14 (7):1421-9; Parganas E, *et al.*, *Cell.* 1998 May 1;93 (3):385-95; Rodig S.J., *et al.*, *Cell.* 1998 May 1; 93 (3):373-83). Sự phong bế một trong số chúng, IL6, sử dụng kháng thể trung hòa IL6R, đã thể hiện là cải thiện có ý nghĩa các chỉ số của bệnh ở các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp là người (Nishimoto N. *et al.*, *Ann Rheum Dis.*, 2007, 66 (9), p.1162-7). Tương tự, sự phong bế truyền tín hiệu GCSF, cũng qua trung gian là Jak1 đơn độc, bằng cách sử dụng các kháng thể đơn dòng hoặc loại bỏ gen đích, sẽ bảo vệ chuột khỏi bệnh viêm khớp thực nghiệm (Lawlor K.E. *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 2004, 101 (31), trang 11398-403). Theo đó, việc xác định các hợp chất phân tử nhỏ ức chế, điều hòa và/hoặc điều biến sự tải nạp tín hiệu của kinaza, như Jak1, là một phương thức mong muốn để phòng hoặc điều trị các bệnh tự miễn hoặc các bệnh khác liên quan đến chức năng Jak1 bất thường.

Jak2 cũng được hoạt hóa trong một loạt các bệnh ung thư ở người như tuyến tiền liệt, trực tràng, ung thư vú và buồng trứng, u melanin, bệnh bạch cầu và các bệnh máu ác tính khác. Ngoài ra, các đột biến điểm soma của gen Jak2 đã được xác định là có liên quan mật thiết với các bệnh tăng sinh tủy xương kinh điển (MPD) và hiếm khi có liên

quan trong các bệnh tủy sống khác. Sự hoạt hóa liên tục hoạt tính Jak2 cũng là do sự chuyển đoạn nhiễm sắc thể trong các bệnh máu ác tính. Cũng chỉ ra rằng sự ức chế con đường Jak/STAT, và cụ thể là ức chế hoạt tính Jak2, gây ra các hiệu quả chống tăng sinh và tiền-chết tế bào theo chương trình phần lớn là do sự ức chế phosphoryl hóa STAT. Hơn nữa, sự điều biến hoặc ức chế về mặt dược lý hoạt tính Jak2 có thể ức chế hiệu quả sự phát triển khối u và gây ra sự chết tế bào theo chương trình bằng cách làm giảm sự phosphoryl hóa STAT trong môi trường nuôi cấy tế bào và ghép ngoại lai khối u ở người *in vivo*. Do đó, mong muốn việc xác định các hợp chất phân tử nhỏ mà ức chế, điều hòa và/hoặc điều biến sự tải nạp tín hiệu kinaza, cụ thể là Jak2, là phương pháp để điều trị hoặc phòng bệnh và các tình trạng bệnh liên quan đến ung thư.

Jak kinaza cũng truyền các tín hiệu điều hòa các quy trình sinh lý thiết yếu có thể bị ức chế không mong muốn. Ví dụ, Jak2 làm trung gian truyền tín hiệu của Erythropoetin (Epo) và yếu tố kích thích Bạch cầu hạt/khuẩn lạc-bạch cầu đơn nhân to (GM-CSF). Các cá thể mắc chứng thiếu hụt gen, bẩm sinh hoặc mắc phải trong các con đường truyền tín hiệu của chúng có thể làm tăng các tai biến có thể đe dọa mạng sống như thiếu máu và loạn chức năng bạch cầu trung tính. Do đó, theo một khía cạnh không nhằm giới hạn của sáng chế cũng đề cập đến phương pháp xác định hợp chất có thể có profil an toàn được ưu tiên do tính chọn lọc của chúng có thể tránh được sự ức chế Jak2.

Họ protein kinaza C là một nhóm serin/threonin kinaza bao gồm 12 đồng enzym liên quan. Các protein của nó được mã hóa bởi các gen khác nhau và được phân nhóm nhỏ theo yêu cầu hoạt hóa của chúng. Enzym cổ điển (cPKC-classical PKC) đòi hỏi có diaxylglyxerol (DAG), phosphatidylserin (PS) và canxi để hoạt hóa. Các PKC mới (nPKC – novel PKC) đòi hỏi DAG và PS nhưng độc lập với canxi. Các PKC không điển hình (aPKC – atypical PKC) không đòi hỏi canxi hoặc DAG.

PKCtheta là thành viên thuộc họ phụ nPKC (Baier, G., *et al., J. Biol. Chem.,* 1993, 268, 4997). Nó có mô hình biểu hiện hạn chế, được tìm thấy chủ yếu là trong các tế bào T và cơ xương (Mischak, H. *et al., FEBS Lett.,* 1993, 326, p. 51), với một số biểu hiện được báo cáo trong các tế bào mast (Liu, Y. *et al., J. Leukoc. Biol.,* 2001, 69, p. 831) và tế bào nội mô (Mattila, P. *et al., Life Sci.*, 1994, 55, p. 1253).

Khi hoạt hóa tế bào T, phức hợp hoạt hóa siêu phân tử (SMAC) tạo ra ở vị trí tiếp xúc giữa tế bào T và tế bào trình diện kháng nguyên (APC). PKCtheta là isoform

PKC duy nhất được tìm thấy định vị ở SMAC (Monks, C. *et al., Nature,* 1997, 385, 83), đặt nó ở gần với các enzym truyền tín hiệu khác làm trung gian cho các quy trình hoạt hóa tế bào T.

Trong nghiên cứu khác, (Baier-Bitterlich, G. *et al., Mol. Cell. Biol.*, 1996, 16, 842) vai trò của PKCtheta trong sự hoạt hóa AP-1, một yếu tố phiên mã quan trọng trong sự hoạt hóa gen IL-2, được khẳng định. Trong các tế bào T chưa được kích thích, PKCtheta hoạt hóa cơ định sẽ kích thích hoạt tính AP-1 trong khi trong các tế bào mà có PKCtheta âm tính trội, sẽ không gây ra hoạt tính AP-1 khi hoạt hóa bởi PMA.

Các nghiên cứu khác chỉ ra rằng PKCtheta, thông qua sự hoạt hóa IκB kinaza beta, gián tiếp hoạt hóa NF-κB gây ra bởi sự đồng kích thích thụ thể tế bào T/CD28 (N. Coudronniere *et al., Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 2000, 97, p. 3394; và Lin, X. *et al., Mol. Cell. Biol.*, 2000, 20, trang 2933).

Sự tăng sinh các tế bào T ngoại vi từ chuột bị bất hoạt (knockout) PKCtheta, đáp ứng với sự kích thích thụ thể tế bào T (TCR)/CD28 bị giảm nhiều so với tế bào T từ chuột kiểu dại. Ngoài ra, lượng IL-2 giải phóng từ tế bào T cũng bị giảm đáng kể (Sun, Z. *et al., Nature*, 2000, 404, p. 402). Cũng chỉ ra rằng chuột thiếu hụt PKCtheta thể hiệu sự viêm phổi suy yếu và sự đáp ứng quá mức đường thở (AHR) trong mô hình bệnh hen ở chuột phụ thuộc Th2, không giảm độ thanh thải virut và chức năng gây độc tế bào T phụ thuộc Th1 (Berg-Brown, N.N. *et al., J. Exp. Med.*, 2004, 199, p. 743; Marsland, B.J. *et al., J. Exp. Med.*, 2004, 200, p. 181). Đáp ứng tế bào Th2 suy yếu gây ra các mức giảm của IL-4 và globulin miễn dịch E (IgE), góp phần vào sinh lý bệnh học của AHR và bệnh viêm. Mặt khác, chuột bị bất hoạt PKCtheta dường như bình thường và sinh sản tốt.

Cũng tồn tại các bằng chứng PKCtheta tham gia vào đáp ứng qua trung gian thụ thể IgE (FcεRI) trong các tế bào mast (Liu, Y. *et al., J. Leukoc. Biol.*, 2001, 69, p. 831). Trong các tế bào mast được nuôi cấy ở người (HCMC), đã chứng minh rằng hoạt tính PKC kinaza được định vị nhanh chóng đến màng sau khi liên kết chéo FcεRI (Kimata, M. *et al., Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, 257 (3), p. 895). Nghiên cứu gần đây kiểm tra hoạt tính *in vitro* của tế bào mast tủy xương (BMMC) có nguồn gốc từ chuột kiểu dại và chuột thiếu hụt PKCtheta chỉ ra rằng khi liên kết chéo FceRI, các BMMC từ chuột thiếu hụt PKCtheta làm giảm các mức IL-6, yếu tố alpha gây hoại tử khối u

(TNFα) và IL-13 so với BMMC từ chuột kiểu dại, gợi ý về vai trò tiềm năng của PKCtheta trong sự sản xuất xytokin tế bào mầm ngoài sự hoạt hóa tế bào T (Ciarletta, A.B. *et al.*, trình bày trên áp phích vào năm 2005 tại American Thoracic Society International Conference).

Các nghiên cứu viện dẫn trên và các nghiên cứu khác khẳng định vai trò then chốt của PKCtheta trong sự hoạt hóa T và trong việc truyền tín hiệu tế bào mast (MC). Do đó, chất ức chế PKCtheta sẽ có lợi ích chữa bệnh trong việc điều trị các bệnh miễn dịch và các bệnh khác gián tiếp do sự hoạt hóa tế bào T và sự truyền tín hiệu MC không thích hợp.

Nhiều kinaza, hoặc tyrosin kinaza kiểu thụ thể hoặc không phải thụ thể hoặc S/T kinaza đã được phát hiện là có liên quan trong các con đường truyền tín hiệu tế bào trong một số tình trạng bệnh lý, bao gồm điều biến miễn dịch, viêm, hoặc các bệnh tăng sinh như ung thư.

Nhiều bệnh tự miễn và bệnh liên quan đến bệnh viêm mãn tính, cũng như các đáp ứng cấp tính, kết hợp cùng với sự sản sinh hoặc hoạt hóa quá mức hoặc không điều hòa một hoặc nhiều xytokin.

Các hợp chất theo sáng chế cũng hữu dụng trong việc điều trị các bệnh tim mạch, như nhồi máu cơ tim cấp tính, hội chứng mạch vành cấp, suy tim mãn tính, nhồi máu cơ tim, xơ vữa động mạch, viêm cơ tim do virut, thải loại cấy ghép tim, và loạn chức năng tim liên quan đến nhiễm trùng. Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế cũng hữu dụng để điều trị các rối loạn hệ thần kinh trung ương như viêm màng não mô cầu, bệnh Alzheimer và bệnh Parkinson.

Các hợp chất theo sáng chế cũng hữu dụng trong việc điều trị các bệnh mắt, ung thư, khối u rắn, sacôm, sacôm xơ, u xương, u melanin, u nguyên bào võng mạc, sacôm cơ vân, u nguyên bào đệm, u nguyên bào thần kinh, teratocarcinoma, các phản ứng quá mẫn, các bệnh tăng vận động, viêm phổi quá mẫn, tăng huyết áp, các bệnh giảm vận động, phình mạch ngoại biên và phình mạch chủ, đánh giá trục hồi hải mã-tuyến yên-tuyến thượng thận (hypothalamic-pituitary-adrenal axis evaluation), phẫu tích động mạch chủ, tăng huyết áp động mạch, xơ cứng động mạch, rò động tĩnh mạch, mất điều hòa cơ, thoái hóa dây sống tiểu não, viêm cơ liên cầu khuẩn, tổn thương cấu trúc tiểu não, viêm não xơ hóa bán cấp tiến triển, chứng ngất, bệnh giang mai của hệ tim mạch,

sốc phản vệ toàn thân, hội chứng đáp ứng viêm toàn thân, viêm khớp dạng thấp khởi phát hệ thống thiếu niên, ALL tế bào T hoặc FAB, chứng giãn mao mạch, viêm mạch tạo huyết khối nghẽn, cấy ghép, chấn thương/xuất huyết, phản ứng quá mẫn kiểu III, chứng quá mẫn kiểu IV, đau thắt ngực ổn định, ure huyết, nhiễm khuẩn niệu, mày đay, bệnh van tim, chứng căng giãn tĩnh mạch, viêm mạch, bệnh tĩnh mạch, huyết khối tĩnh mạch, chứng rung tâm thất, nhiễm virut và nấm, viêm não/viêm màng não vô khuẩn, hội chứng thực huyết bào nguy cấp, hội chứng Wernicke-Korsakoff, bệnh Wilson, thải loại ghép cơ quan hoặc mô bất kỳ, phản ứng cấy ghép tim, loạn sắc tố máu, sự thẩm tách máu, hội chứng tan huyết ure huyết/ban xuất huyết giảm tiểu cầu tan huyết khối, xuất huyết, xơ hóa phổi tự phát, chứng gây độc tế bào qua kháng thể, Suy nhược, loạn dưỡng cơ đốt sống trẻ em, viêm động mạch chủ, cúm A, phơi nhiễm phóng xạ ion hóa, viêm mống mắt thể mi/viêm màng mạch nho/viêm dây thần kinh thị giác, loạn dưỡng cơ đốt sống thể trưởng thành, u lymphô, u tủy, ung thư bạch cầu, cổ trướng ác tính, ung thư tạo máu, bệnh đái tháo đường như bệnh tăng nhãn áp hội chứng đái tháo dường phụ thuộc insulin, bệnh võng mạc đái tháo đường hoặc bệnh mao mạch, bệnh thiếu máu hồng cầu liềm, bệnh viêm mãn tính, viêm thận tiểu cầu, phản ứng từ chối ghép, bệnh Lyme, bệnh von Hippel Lindau, dạng pemphigut, bệnh Paget, xơ hóa, bệnh sacoit, xơ gan, viêm tuyến giáp, hội chứng tăng độ nhớt, bệnh Osler-Weber-Rendu, bệnh tắc phổi mãn tính, bệnh hen hoặc phù sau bỏng, chấn thương, phóng xạ, đột quỵ, chứng giảm oxy không khí thở vào, chứng thiếu máu cục bộ, hội chứng tăng kích thích buồng trứng, hội chứng tái tưới máu, hội chứng sau bơm máu, hội chứng mở tim sau MI, tiền sản giật, đa kinh kéo dài, bệnh lạc nội mạc tử cung, tăng huyết áp phổi, u mạch máu thể trẻ con, hoặc nhiễm Herpes sinh dục, bệnh giời leo (Herpes Zoster), virut gây suy giảm miễn dịch ở người, virut Poxviridae, động vật nguyên sinh hoặc bệnh do toxoplasma, chứng liệt trên nhân tiến triển, tăng huyết áp phổi nguyên phát, trị liệu phóng xạ, hiện tượng Raynaud, bệnh Raynaud, bệnh Refsum, chứng nhịp tim nhanh QRS hẹp thông thường, tăng huyết áp mạch thận, bệnh hẹp tim mạch, sacôma, chứng múa giật tuổi già, chứng sa sút trí tuệ tuổi già của dạng thể Lewy, sốc, ghép da cùng loài, hội chứng đổi da, phù đốm trắng hoặc mắt, bệnh tạo mới mạch máu ở mắt, viêm củng mạc, phẫu thuật mổ giác mạc quay, viêm màng mạch nho, viêm thủy tinh thể, cận thị, hốc mắt, bong võng mạc mãn tính, các biến chứng sau khi điều trị laze, viêm kết mạc, bệnh Stargardt, bệnh Eales, bệnh võng mạc, thoái hóa điểm vàng, chứng tái phát hẹp van tim, chứng thiếu máu cục bộ/tổn

thương tái tưới máu, đột quỵ thiếu máu cục bộ, chứng đóng mạch, bệnh tắc động mạch cảnh, viêm ruột kết mạn loét, bệnh viêm ruột, tiểu đường, hội chứng tiểu đường, hội chứng tiểu đường phụ thuộc insulin, bệnh dị ứng, viêm da cứng bì, bệnh thể chủ chống lại cơ quan ghép, thải loại cơ quan ghép (bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tủy xương và thải loại cơ quan rắn), bệnh miễn dịch cấp tính hoặc mãn tính liên quan đến sự cấy ghép cơ quan, bệnh sacoit, chứng đông máu trong mạch rải rác, bệnh Kawasaki, hội chứng hư thận, hội chứng mệt mỏi mãn tính, bệnh u hạt Wegener, chứng nổi ban xuất huyết Henoch-Schoenlein, viêm mạch vi mô ở thận, viêm gan hoạt động mãn tính, sốc nhiễm khuẩn, hội chứng sốc nhiễm độc, hội chứng nhiễm khuẩn, chứng suy mòn, các bệnh viêm, bệnh ký sinh trùng, hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải, viêm tủy ngang cấp tính, Chứng múa giật Huntington, đột quỵ, viêm gan mật nguyên phát, thiếu máu tan máu, bệnh ác tính, bệnh Addison, bệnh Addison tự phát, bệnh đơn phát, chứng thiếu hụt đa tuyến typ I và chứng thiếu hụt đa tuyến typ II, hội chứng Schmidt, hội chứng suy hô hấp cấp thể trưởng thành (cấp tính), chứng rụng tóc, chứng rụng tóc từng vùng, bệnh khớp huyết thanh âm tính, bệnh khớp, bệnh Reiter, bệnh khớp vảy nến, bệnh khớp viêm ruột kết mạn loét, viêm màng hoạt dịch do ruột non, bệnh khớp liên quan đến chlamydia, yersinia và salmonella, bệnh vữa động mạch/xơ cứng động mạch, dị ứng lạc chỗ, bệnh bọng tự miễn, phemphigut thông thường, phemphigut tróc, dạng pemphigut, bệnh IgA tuyết tính, thiếu máu tan huyết tự miễn, thiếu máu tan huyết dương tính Coombs, thiếu máu ác tính mắc phải, thiếu máu ác tính thể thiếu niên, bệnh mạch ngoại vi, viêm màng bụng, thiếu máu ác tính, viêm màng não nhược cơ/bệnh Royal Free (tên khác: viêm màng não tủy cơ lành tính), bệnh nấm candida niêm mạc da mãn tính, viêm động mạch tế bào lớn, viêm gan xơ cứng nguyên phát, viêm gan tự miễn căn nguyên ẩn, hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải, bệnh liên quan đến suy giảm miễn dịch mắc phải, viêm gan A, viêm gan B, viêm gan C, chứng bó nhịp His, bệnh nhiễm HIV/bệnh thần kinh HIV, suy giảm miễn dịch biến đổi nói chung (giảm gamaglobulin máu biến đổi nói chung), bệnh giãn cơ tim, vô sinh nữ giới, suy buồng trứng, suy buồng trứng sớm, bệnh xơ phổi, lành vết thương mãn tính, viêm phế nang xơ hóa nguồn gốc ẩn, bệnh kẽ phổi sau viêm, viêm phổi kẽ, viêm phổi do *Pneumocystis carinii*, viêm phổi, bệnh mô liên kết liên quan đến bệnh phổi, bệnh mô liên kết hỗn hợp, bệnh phổi đi kèm, xơ cứng toàn thân đi kèm với bệnh phổi kẽ, viêm khớp dạng thấp đi kèm bệnh phổi kẽ, lupus ban đỏ toàn thân đi kèm bệnh phổi, viêm da cơ/viêm đa cơ đi kèm bệnh phổi,

bệnh Sjögren đi kèm bệnh phổi, viêm đốt sống dạng thấp đi kèm bệnh phổi, bệnh phổi lan tỏa mạch, chứng nhiễm hemosideri đi kèm bệnh phổi, bệnh phổi kẽ do chất gây nghiện, xơ hóa phóng xạ, viêm tắc phế quản, viêm phổi ưu eosin mãn tính, bệnh phổi thâm nhiễm lympho bào, bệnh phổi kẽ sau viêm nhiễm, viêm khớp do bệnh gút, viêm gan tự miễn, viêm gan tự miễn typ 1 (viêm gan tự miễn hoặc luput cổ điển), viêm gan tự miễn typ 2 (viêm gan kháng thể kháng LKM), giảm glucoza huyết qua trung gian tự miễn, chứng kháng insulin typ B với chứng dày lớp gai đen, giảm năng tuyến cận giáp, bệnh miễn dịch cấp tính đi kèm với sự cấy ghép cơ quan, bệnh miễn dịch mãn tính đi kèm với sự cấy ghép cơ quan, viêm khớp xương mãn tính, viêm đường mật xơ cứng nguyên phát, bệnh vảy nến typ 1, bệnh vảy nến typ 2, giảm bạch cầu tự phát, giảm bạch cầu trung tính tự miễn, bệnh thận NOS, viêm thận-tiểu cầu, viêm vi mạch thận, bệnh Lyme, luput ban đỏ hình đĩa, vô sinh nam giới tự phát hoặc NOS, tự miễn tinh trùng, bệnh xơ cứng rải rác (tất cả các kiểu phụ), viêm mắt đồng cảm, tăng huyết áp phổi thứ phát sau bệnh mô liên kết, đau cấp tính và mãn tính (các dạng khác nhau của đau), hội chứng Goodpasture, bệnh biểu hiện phổi của khối viêm đa động mạch, bệnh thấp khớp cấp, viêm đốt sống dạng thấp, bệnh Still, xơ cứng toàn thân, hội chứng Sjögren, bệnh Takayasu/viêm động mạch, chứng giảm lượng tiểu cầu tự miễn, độc tế bào, cấy ghép, và các bệnh liên quan đến chứng tạo mạch không đúng ví dụ bệnh võng mạc đái tháo đường, bệnh võng mạc do đẻ non, sự tạo mới mạch máu màng mạch do thoái hóa điểm vàng tuổi già, và u mạch máu thể trẻ con ở người. Ngoài ra, hợp chất này có thể hữu dụng để điều trị các bệnh như cổ trướng, tràn dịch, và dịch rỉ, bao gồm ví dụ phù giác, phù não, tổn thương phổi cấp tính, hội chứng hô hấp nguy cấp (ARDS) thể trưởng thành, các rối loạn tăng sinh như chứng tái phát hẹp van tim, bệnh xơ như xơ gan và xơ vữa động mạch, các rối loạn tăng sinh tế bào màng nâng cuộn mao mạch như bệnh thận do đái tháo đường, xơ cứng thận ác tính, hội chứng mao mạch huyết khối, và bệnh tiểu cầu thận, tạo mạch tim mạch, mạch vành và bàng hệ não, bệnh tạo mạch do thiếu máu cục bộ chi, chứng thiếu máu cục bộ/tổn thương tái tưới máu, bệnh liên quan đến loét dạ dày do Helicobacter, bệnh liên quan đến tạo mạch do virut, tiền sản giật, rong kinh kéo dài, bệnh sốt mèo cào, chứng đỏ da, bệnh tăng nhãn áp mạch mới và bệnh võng mạc như các bệnh đi kèm bệnh võng mạc đái tháo đường, bệnh võng mạc thể non, hoặc thoái hóa điểm vàng do tuổi. Ngoài ra, hợp chất này có thể được sử dụng là tác nhân hoạt tính chống lại các bệnh tăng sinh như tăng sản tuyến giáp (cụ thể là bệnh Grave), và nang

(như sự đa mạch của chất đệm buồng trứng đặc trưng của hội chứng buồng trứng đa u nang (hội chứng Stein-Leventhal) và bệnh thận đa u nang do các bệnh này đòi hỏi sự tăng sinh của tế bào mạch máu để phát triển và/hoặc di căn.

Các hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) theo sáng chế có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với một tác nhân bổ trợ, ví dụ, tác nhân điều trị, tác nhân bổ trợ này được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này theo mục đích sử dụng của nó. Ví dụ, tác nhân bổ trợ có thể là tác nhân điều trị trong lĩnh vực đã được biết là hữu dụng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều trị bởi hợp chất theo sáng chế. Tác nhân bổ trợ cũng có thể là tác nhân đem lại đặc tính có lợi cho chế phẩm điều trị ví dụ, tác nhân tác động đến độ nhớt của chế phẩm.

Cũng hiểu thêm rằng các hỗn hợp có thể được bao gồm trong sáng chế là các hỗn hợp hữu dụng theo mục đích dự tính của nó. Các tác nhân được nêu trên là chỉ nhằm mục đích minh họa, mà không nhằm làm giới hạn phạm vi của nó. Các hỗn hợp, nằm trong sáng chế, có thể là các hợp chất theo sáng chế và ít nhất một tác nhân bổ trợ được chọn từ nhóm nêu sau đây. Hỗn hợp cũng có thể bao gồm nhiều hơn một tác nhân bổ trợ, ví dụ, hai hoặc ba tác nhân bổ trợ nếu hỗn hợp này tạo ra chế phẩm có chức năng dự tính của nó.

Các hỗn hợp được tốt hơn là (các) dược chất chống viêm không steroit cũng được gọi là NSAID bao gồm các dược chất như ibuprofen. Các hỗn hợp được ưu tiên khác là corticosteroit bao gồm prednisolon; các tác dụng phụ đã biết rõ của steroit có thể giảm bớt hoặc thậm chí loại bỏ bằng cách giảm liều steroit yêu cầu khi điều trị cho các bệnh nhân khi kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ không giới hạn về tác nhân điều trị cho bệnh viêm khớp dạng thấp mà hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) theo sáng chế có thể kết hợp với nó bao gồm các chất được chọn từ nhóm sau: dược chất chống viêm ức chế xytokin (CSAID); các kháng thể kháng hoặc chất đối kháng của các xytokin ở người hoặc các yếu tố tăng trưởng khác, ví dụ, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-21, IL-23, interferon, EMAP-II, GM-CSF, FGF, và PDGF. Các hợp chất theo sáng chế có thể kết hợp với các kháng thể kháng phân tử bề mặt tế bào như CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD90, CTLA hoặc các phối tử của chúng bao gồm CD154 (gp39 hoặc CD40L).

Các hỗn hợp được ưu tiên của tác nhân điều trị có thể tác động lên các điểm khác nhau trong dòng thác tự miễn và dòng thác viêm sau đó; các ví dụ được ưu tiên bao gồm chất đối kháng TNF như các kháng thể TNF khảm, được làm giống như của người hoặc của người, D2E7 (Patent Mỹ số 6,090,382, HUMIRA™), CA2 (REMICADE™), SIMPONI™ (golimumab), CIMZIA™, ACTEMRA™, CDP 571, và thụ thể TNF p55 hoặc p75 tan được, các dẫn xuất của nó, (p75TNFR1gG (ENBREL™) hoặc p55TNFR1gG (Lenercept), và cũng bao gồm các chất ức chế enzym chuyển TNFα (TACE); các chất ức chế IL-1 tương tự (các chất ức chế enzym chuyển Interleukin-1-, IL-1RA v.v.) có thể có hiệu quả vì lý do đó. Các hỗn hợp được ưu tiên khác bao gồm Interleukin 11. Các hỗn hợp được ưu tiên khác là các chất đóng vai trò then chốt khác của đáp ứng tự miễn mà nó có thể hoạt động song song, phụ thuộc hoặc phối hợp với chức năng IL-18; đặc biệt tốt hơn là chất đối kháng IL-12 bao gồm các kháng thể IL-12 hoặc các thụ thể IL-12 tan được, hoặc các protein gắn kết IL-12. Đã chỉ ra rằng IL-12 và IL-18 có chức năng trùng lặp nhau nhưng cũng riêng biệt và hỗn hợp chứa chất đối kháng kháng cả hai thụ thể này có thể có hiệu quả nhất. Hỗn hợp được ưu tiên khác nữa là các chất ức chế kháng CD4 không gây tan máu. Các hỗn hợp được ưu tiên khác nữa bao gồm chất đối kháng của CD80 (B7.1) hoặc CD86 (B7.2) trong con đường đồng kích thích bao gồm các kháng thể, các thụ thể tan được hoặc các phối tử đối kháng.

Hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) theo sáng chế cũng có thể được kết hợp với các tác nhân, như metotrexat, 6-mercaptopurin, azathioprin sulphasalazin, mesalazin, olsalazin cloquinin/ hydroxycloquin, penximlamin, aurothiomalat (trong cơ và qua miệng), azathioprin, cochixin, corticosteroit (qua đường miệng, hít và tiêm tại chỗ), chất chủ vận thụ thể adreno beta-2 (salbutamol, terbutalin, salmeteral), xanthin (theophyllin, aminophyllin), cromoglycat, nedocromil, ketotifen, ipratropium và oxitropium, xyclosporin, FK506, rapamyxin, mycophenolat mofetil, leflunomit, NSAID, ví dụ, ibuprofen, corticosteroit như prednisolon, các chất ức chế phosphodiesteaza, chất đối kháng adensosin, tác nhân chống huyết khối, các chất ức chế bổ thể, tác nhân giải phóng adrenalin, các tác nhân gây nhiễu sự truyền tín hiệu bởi các xytokin tiền viêm như TNFα□ hoặc IL-1 (ví dụ, NIK, IKK, các chất ức chế p38 hoặc MAP kinaza), các chất ức chế enzym chuyển IL-1β, các chất ức chế truyền tín hiệu tế bào T như các chất ức chế kinaza, các chất ức chế metalloproteinaza, sulfasalazin, 6-mercaptopurin, các chất ức chế enzym chuyển angiotensin, các thụ thể xytokin tan được

và các dẫn xuất của nó (ví dụ thụ thể TNF p55 hoặc p75 tan được và các dẫn xuất p75TNFRIgG (Enbrel™) và p55TNFRIgG (Lenercept), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), xytokin kháng viêm (ví dụ IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 và TGFβ), celecoxib, axit folic, hydroxycloquin sulfat, rofecoxib, etanercept, infliximab, naproxen, valdecoxib, sulfasalazin, metylprednisolon, meloxicam, metylprednisolon axetat, vàng natri thiomalat, aspirin, triamcinolon axetonit, propoxyphen napsylat/apap, folat, nabumeton, diclofenac, piroxicam, etodolac, diclofenac natri, oxaprozin, oxycodon HCl, hydrocodon bitartrat/apap, diclofenac natri/misoprostol, fentanyl, anakinra, tramadol HCl, salsalat, sulindac, xyanocobalamin/fa/pyridoxin, axetaminophen, alendronat natri, prednisolon, morphin sulfat, lidocain clohydric, indomethaxin, glucosamin sulf/chondroitin, amitriptylin HCl, sulfadiazin, oxycodon HCl/axetaminophen, olopatadin HCl misoprostol, naproxen natri, omeprazol, xyclophosphamit, rituximab, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, kháng IL-12, Kháng IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, Roflumilast, IC-485, CDC-801, chất đối kháng S1P1 (như FTY720), các chất ức chế họ PKC (như Ruboxistaurin hoặc AEB-071) và Mesopram. Các hỗn hợp được ưu tiên bao gồm metotrexat hoặc leflunomit và trong các trường hợp viêm khớp dạng thấp nặng hoặc trung bình, xyclosporin và các kháng thể kháng TNF như được nêu trên.

Các ví dụ không giới hạn về tác nhân điều trị bệnh viêm ruột có thể kết hợp với hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) theo sáng chế bao gồm: budenosit; yếu tố tăng trưởng biểu mô; corticosteroit; xyclosporin, sulfasalazin; aminosalicylat; 6-mercaptopurin; azathioprin; metronidazol; các chất ức chế lipoxyaza; mesalamin; olsalazin; balsalazit; chất chống oxy hóa; các chất ức chế thromboxan; chất đối kháng thụ thể IL-1; các kháng thể đơn dòng kháng IL-1β; các kháng thể đơn dòng kháng IL-6; các yếu tố tăng trưởng; các chất ức chế elastaza; các hợp chất pyridinyl-imidazol; các kháng thể kháng hoặc chất đối kháng của xytokin ở người hoặc các yếu tố tăng trưởng khác, ví dụ, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-23, EMAP-II, GM-CSF, FGF, và PDGF; các phân tử bề mặt tế bào như CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 hoặc các phối tử của chúng; metotrexat; xyclosporin; FK506; rapamyxin; mycophenolat mofetil; leflunomit; NSAID, ví dụ, ibuprofen; corticosteroit như prednisolon; các chất ức chế phosphodiesteaza; chất chủ vận adenosin; tác nhân chống huyết khối; các chất ức chế bổ

thể; tác nhân giải phóng adrenalin; tác nhân gây cản trở sự truyền tín hiệu bởi xytokin tiền viêm như TNFα hoặc IL-1 (ví dụ các chất ức chế NIK, IKK, hoặc MAP kinaza); các chất ức chế enzym chuyển IL-1β; các chất ức chế enzym chuyển TNFα ; các chất ức chế truyền tín hiệu tế bào T như các chất ức chế kinaza; các chất ức chế metalloproteinaza; sulfasalazin; azathioprin; 6-mercaptopurin; các chất ức chế enzym chuyển angiotensin; các thụ thể xytokin tan được và các dẫn xuất của nó (ví dụ thụ thể TNF p55 hoặc p75 tan được, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) và xytokin kháng viêm (ví dụ IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 và TGFβ). Các ví dụ ưu tiên về các tác nhân điều trị bệnh Crohn có thể kết hợp với hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) bao gồm: chất đối kháng, ví dụ, các kháng thể kháng TNF, D2E7 (Patent Mỹ số 6,090,382, HUMIRA™), CA2 (REMICADE™), CDP 571, các cấu trúc TNFR-Ig, các chất ức chế (p75TNFRIgG (ENBREL™) và p55TNFRIgG (LENERCEPT™) và các chất ức chế PDE4. Hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) có thể được kết hợp với corticosteroit, ví dụ, budenosit và dexamethason; sulfasalazin, axit 5-aminosalicylic; olsalazin; và tác nhân gây cản trở sự tổng hợp hoặc sự hoạt động của các xytokin tiền viêm như IL-1, ví dụ, các chất ức chế enzym chuyển IL-1β và IL-1ra; chất ức chế truyền tín hiệu tế bào T, ví dụ, các chất ức chế tyrosin kinaza; 6-mercaptopurin; IL-11; mesalamin; prednison; azathioprin; mercaptopurin; infliximab; metylprednisolon natri sucxinat; diphenoxylat/atrop sulfat; loperamit clohydric; metotrexat; omeprazol; folat; ciprofloxaxin/dextroza-nước; hydrocodon bitartrat/apap; tetraxyclin clohydric; fluocinonit; metronidazol; thimerosal/axit boric; cholestyramin/sucroza; ciprofloxaxin clohydric; hyoscyamin sulfat; meperidin clohydric; midazolam clohydric; oxycodon HCl/axetaminophen; promethazin clohydric; natri phosphat; sulfamethoxazol/trimethoprim; celecoxib; polycarbophil; propoxyphen napsylat; hydrocortison; multivitamin; balsalazit dinatri; codein phosphat/apap; colesevelam HCl; xyanocobalamin; axit folic; levofloxaxin; metylprednisolon; natalizumab và interferon-gama.

Ví dụ không nhằm giới hạn về các tác nhân điều trị bệnh xơ cứng rải rác có thể kết hợp với hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) theo sáng chế bao gồm: corticosteroit; prednisolon; metylprednisolon; azathioprin; xyclophosphamit; xyclosporin; metotrexat; 4-aminopyridin; tizanidin; interferon-β1a (AVONEX®;

Biogen); interferon-β1b (BETASERON®; Chiron/Berlex); interferon α-n3) (Interferon Sciences/Fujimoto), interferon-α (Alfa Wassermann/J&J), interferon β1A-IF (Serono/Inhale Therapeutics), Peginterferon α 2b (Enzon/Schering-Plough), Copolymer 1 (Cop-1; COPAXON®; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); oxy tỷ trọng cao; globulin miễn dịch trong tĩnh mạch; cladribin; các kháng thể kháng hoặc chất đối kháng của các xytokin người hoặc các yếu tố tăng trưởng khác và các thụ thể của nó, ví dụ, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-23, IL-15, IL-16, EMAP-II, GM-CSF, FGF, và PDGF. Hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) có thể được kết hợp với các kháng thể kháng các phân tử bề mặt tế bào như CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80, CD86, CD90 hoặc các phối tử của chúng. Hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) cũng có thể được kết hợp với các tác nhân như metotrexat, xyclosporin, FK506, rapamyxin, mycophenolat mofetil, leflunomit, chất chủ vận S1P1, NSAID, ví dụ, ibuprofen, corticosteroit như prednisolon, các chất ức chế phosphodiesteaza, chất đối kháng adensosin, tác nhân chống huyết khối, các chất ức chế bổ thể, tác nhân giải phóng adrenalin, tác nhân gây cản trở sự truyền tín hiệu bởi các xytokin tiền viêm như TNFα□ hoặc IL-1 (ví dụ, NIK, IKK, p38 hoặc MAP kinaza các chất ức chế), các chất ức chế enzym chuyển IL-1β, các chất ức chế TACE, các chất ức chế sự truyền tín hiệu tế bào T như các chất ức chế kinaza, các chất ức chế metalloproteinaza, sulfasalazin, azathioprin, 6-mercaptopurin, các chất ức chế enzym chuyển angiotensin, các thụ thể xytokin tan được và các dẫn xuất của nó (ví dụ thụ thể TNF p55 hoặc p75 tan được, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) và xytokin kháng viêm (ví dụ IL-4, IL-10, IL-13 và TGFβ).

Các ví dụ ưu tiên về tác nhân điều trị bệnh xơ cứng rải rác có thể kết hợp với hợp chất có công thức (I) hoặc Công thức (II) theo sáng chế bao gồm interferon-β, ví dụ, IFNβ1a và IFNβ1b; copaxon, corticosteroit, các chất ức chế caspaza, ví dụ các chất ức chế caspaza-1, chất ức chế IL-1, chất ức chế TNF, và các kháng thể kháng phối tử CD40 và CD80.

Hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) cũng có thể được kết hợp với các tác nhân, như alemtuzumab, dronabinol, daclizumab, mitoxantron, xaliproden clohydric, fampridin, glatiramer axetat, natalizumab, sinnabidol, α-immunokin NNSO3, ABR-215062, AnergiX.MS, chất đối kháng thụ thể chemokin, BBR-2778, calagualin, CPI-

1189, LEM (mitoxantron bao nang liposom), THC.CBD (chất chủ vận cannabinoit), MBP-8298, mesopram (chất ức chế PDE4), MNA-715, kháng thể kháng thụ thể IL-6, neurovax, pirfenidon allotrap 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, talampanel, teriflunomit, TGF-beta2, tiplimotit, chất đối kháng VLA-4 (ví dụ, TR-14035, VLA4 Ultrahaler, Antegran-ELAN/Biogen), chất đối kháng interferon gama và chất đối kháng IL-4.

Ví dụ không nhằm giới hạn về các tác nhân điều trị bệnh viêm đốt sống dạng thấp có thể kết hợp với hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) theo sáng chế bao gồm: ibuprofen, diclofenac, misoprostol, naproxen, meloxicam, indomethaxin, diclofenac, celecoxib, rofecoxib, sulfasalazin, metotrexat, azathioprin, minoxyclin, prednison, và các kháng thể kháng TNF, D2E7 (Patent Mỹ 6,090,382; HUMIRA™), CA2 (REMICADE™), CDP 571, cấu trúc TNFR-Ig, (p75TNFRIgG (ENBREL™) và p55TNFRIgG (LENERCEPT™)

Ví dụ không nhằm giới hạn về các tác nhân điều trị bệnh hen có thể kết hợp với hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) theo sáng chế bao gồm: albuterol, salmeterol/fluticason, montelukast natri, fluticason propionat, budesonit, prednison, salmeterol xinafoat, levalbuterol HCl, albuterol sulfat/ipratropium, prednisolon natri phosphat, triamcinolon axetonit, beclomethason dipropionat, ipratropium bromua, azithromyxin, pirbuterol axetat, prednisolon, theophylin khan, metylprednisolon natri sucxinat, clarithromyxin, zafirlukast, formoterol fumarat, vacxin virut cúm, amoxicillin trihydrat, flunisolit, thuốc tiêm chống dị ứng, cromolyn natri, fexofenadin clohydric, flunisolit/mentol, amoxicillin/clavulanat, levofloxaxin, thiết bị hỗ trợ hít, guaifenesin, dexamethason natri phosphat, moxifloxaxin HCl, doxyxyclin hyclat, guaifenesin/d-methorphan, p-ephedrin/cod/clophenir, gatifloxaxin, cetirizin clohydric, mometason furoat, salmeterol xinafoat, benzonatat, cephalexin, pe/hydrocodon/chlorphenir, cetirizin HCl/pseudoephedrin, phenylephedrin/cod/promethazin, codein/promethazin, cefprozil, dexamethason, guaifenesin/pseudoephedrin, clopheniramin/hydrocodon, nedocromil natri, terbutalin sulfat, epinephrin, metylprednisolon, kháng thể kháng IL-13, và metaproterenol sulfat.

Ví dụ không giới hạn về các tác nhân điều trị COPD có thể kết hợp với hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) theo sáng chế bao gồm: albuterol sulfat/ipratropium, ipratropi bromua, salmeterol/fluticason, albuterol, salmeterol

xinafoat, fluticason propionat, prednison, theophylin khan, metylprednisolon natri sucxinat, montelukast natri, budesonit, formoterol fumarate, triamcinolon axetonit, levofloxaxin, guaifenesin, azithromyxin, beclometason dipropionat, levalbuterol HCl, flunisolit, ceftriaxon natri, amoxicillin trihydrat, gatifloxaxin, zafirlukast, amoxicillin/clavulanat, flunisolide/mentol, clopheniramin/hydrocodon, metaproterenol sulfat, metylprednisolon, mometason furoat, p-ephedrin/cod/clophenir, pirbuterol axetat, p-ephedrine/loratadin, terbutalin sulfat, tiotropi bromua, (R,R)-formoterol, TgAAT, cilomilast và roflumilast.

Ví dụ không nhằm giới hạn về các tác nhân điều trị HCV có thể kết hợp với hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) theo sáng chế bao gồm: Interferon-alpha-2α, Interferon-alpha-2β, Interferon-alpha con1, Interferon-alpha-n1, interferon-alpha-2α pegyl hóa, interferon-alpha-2β pegyl hóa, ribavirin, peginterferon alfa-2b + ribavirin, axit ursodeoxycholic, axit glycyrrhizic, thymalfasin, Maxamin, VX-497 và hợp chất bất kỳ được sử dụng để điều trị HCV thông qua can thiệp với các đích sau: HCV polymeraza, HCV proteaza, HCV helicaza, và HCV IRES (vị trí đi vào ribosom bên trong).

Ví dụ không nhằm giới hạn về các tác nhân điều trị xơ hóa phổi tự phát có thể kết hợp với hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) theo sáng chế bao gồm: prednison, azathioprin, albuterol, colchicin, albuterol sulfat, digoxin, gama interferon, metylprednisolon natri sucxinat, lorazepam, furosemit, lisinopril, nitroglyxerin, spironolacton, xyclophosphamit, ipratropium bromua, actinomyxin d, alteplaza, fluticasone propionat, levofloxaxin, metaproterenol sulfat, morphin sulfat, oxycodon HCl, kali clorua, triamcinolon axetonit, tacrolimus khan, canxi, interferon-alpha, metotrexat, mycophenolat mofetil và interferon-gama-1β.

Ví dụ không nhằm giới hạn về các tác nhân điều trị nhồi máu cơ tim có thể kết hợp với hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) theo sáng chế bao gồm: aspirin, nitroglyxerin, metoprolol tartrate, enoxaparin natri, heparin natri, clopidogrel bisulfat, carvedilol, atenolol, morphin sulfat, metoprolol sucxinat, warfarin natri, lisinopril, isosorbide mononitrat, digoxin, furosemit, simvastatin, ramipril, tenecteplaza, enalapril maleat, torsemide, retavaza, losartan kali, quinapril clohydric/magie cacbonat, bumetanid, alteplaza, enalaprilat, amiodaron clohydric, tirofiban HCl m-hydrat,

diltiazem clohydric, captopril, irbesartan, valsartan, propranolol clohydric, fosinopril natri, lidocain clohydric, eptifibatid, cefazolin natri, atropin sulfat, axit aminocaproic, spironolacton, interferon, sotalol clohydric, kali clorua, docusat natri, dobutamin HCl, alprazolam, pravastatin natri, atorvastatin canxi, midazolam clohydric, meperidin clohydric, isosorbid dinitrat, epinephrin, dopamin clohydric, bivalirudin, rosuvastatin, ezetimib/simvastatin, avasimib, và cariporid.

Ví dụ không nhằm giới hạn về các tác nhân điều trị bệnh vảy nến có thể kết hợp với hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) theo sáng chế bao gồm: calcipotrien, clobetasol propionat, triamcinolon axetonit, halobetasol propionat, tazaroten, metotrexat, fluocinonit, betametason diprop gia tăng, flocinolon axetonit, acitretin, tar shampoo, betametason valerat, mometason furoat, ketoconazol, pramoxin/flocinolon, hydrocortison valerat, flurandrenolid, ure, betametason, clobetasol propionat/emoll, fluticason propionat, azithromyxin, hydrocortison, công thức tạo ẩm, axit folic, desonid, pimecrolimus, hắc ín than đá, diflorason diaxetat, etanercept folat, axit lactic, methoxsalen, hc/bismuth subgal/znox/resor, metylprednisolon axetat, prednison, sunscreen, halcinonid, axit salicylic, anthralin, clocortolon pivalat, bùn than, hắc ín than đá/axit salicylic, hắc ín than đá/axit salicylic /lưu huỳnh, desoximtason, diazepam, emollient, fluocinonit/emollient, dầu khoáng/dầu thầu dầu/na lact, dầu khoáng/dầu lạc, dầu mỏ/isopropyl myristat, psoralen, axit salicylic, xà phòng/tribromsalan, thimerosal/axit boric, celecoxib, infliximab, xyclosporin, alefacept, efalizumab, tacrolimus, pimecrolimus, PUVA, UVB, sulfasalazin, ABT-874 và ustekinamab.

Ví dụ không nhằm giới hạn về các tác nhân điều trị viêm khớp vảy nến có thể kết hợp với hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) theo sáng chế bao gồm: metotrexat, etanercept, rofecoxib, celecoxib, axit folic, sulfasalazin, naproxen, leflunomit, metylprednisolon axetat, indomethaxin, hydroxycloquin sulfat, prednison, sulindac, betametason cộng diprop, infliximab, metotrexat, folat, triamcinolon axetonit, diclofenac, dimetylsulfoxit, piroxicam, diclofenac natri, ketoprofen, meloxicam, metylprednisolon, nabumeton, tolmetin natri, calcipotrien, xyclosporin, diclofenac natri/misoprostol, fluocinonit, glucosamin sulfat, vàng natri thiomalat, hydrocodon bitartrat/apap, ibuprofen, risedronat natri, sulfadiazin, thioguanin, valdecoxib, alefacept, D2E7 (Patent Mỹ số 6,090,382, HUMIRA^{TM}), và efalizumab.

Ví dụ không nhằm giới hạn về các tác nhân điều trị chứng tái phát hẹp van tim có thể kết hợp với hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) theo sáng chế bao gồm: sirolimus, paclitaxel, everolimus, tacrolimus, ABT-578, và axetaminophen.

Ví dụ không nhằm giới hạn về các tác nhân điều trị chứng đau thần kinh hông có thể kết hợp với hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) theo sáng chế bao gồm: hydrocodon bitartrat/apap, rofecoxib, xyclobenzaprin HCl, metylprednisolon, naproxen, ibuprofen, oxycodon HCl/axetaminophen, celecoxib, valdecoxib, metylprednisolon axetat, prednison, codein phosphat/apap, tramadol hcl/axetaminophen, metaxalon, meloxicam, methocarbamol, lidocain clohydric, diclofenac natri, gabapentin, dexamethason, carisoprodol, ketorolac tromethamin, indomethaxin, axetaminophen, diazepam, nabumeton, oxycodon HCl, tizanidin HCl, diclofenac natri/misoprostol, propoxyphen n-pap, asa/oxycod/oxycodon ter, ibuprofen/hydrocodon bit, tramadol HCl, etodolac, propoxyphen HCl, amitriptylin HCl, carisoprodol/codein phos/asa, morphin sulfat, multivitamin, naproxen natri, orphenadrin xitrat, và temazepam.

Ví dụ ưu tiên về các tác nhân điều trị SLE (Lupus) có thể kết hợp với hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) theo sáng chế bao gồm: NSAID, ví dụ, diclofenac, naproxen, ibuprofen, piroxicam, indomethaxin; các chất ức chế COX2, ví dụ, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib; thuốc chống sốt rét, ví dụ, hydroxycloquin; steroit, ví dụ, prednison, prednisolon, budenosit, dexamethason; độc tố tế bào, ví dụ, azathioprin, xyclophosphamit, mycophenolat mofetil, metotrexat; các chất ức chế PDE4 hoặc chất ức chế tổng hợp purin, ví dụ Cellcept®. Hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) cũng có thể được kết hợp với các tác nhân như sulfasalazin, axit 5-aminosalicylic, olsalazin, Imuran® và tác nhân gây cản trở tổng hợp, sản xuất hoặc hoạt động của các xytokin tiền viêm như IL-1, ví dụ, các chất ức chế caspaza như các chất ức chế enzym chuyển IL-1β và IL-1ra. Hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) cũng có thể được sử dụng với chất ức chế truyền tín hiệu tế bào T, ví dụ, các chất ức chế tyrosin kinaza; hoặc các phân tử có đích là các phân tử hoạt hóa tế bào T, ví dụ, CTLA-4-IgG hoặc các kháng thể kháng họ B7, các kháng thể kháng họ PD-1. Hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) có thể được kết hợp với IL-11 hoặc các kháng thể kháng xytoxin, ví dụ, fonotolizumab (kháng thể kháng IFNg), hoặc các kháng thể kháng thụ thể, ví dụ, kháng thể kháng thụ thể IL-6 và các kháng thể kháng các phân tử bề mặt tế bào B. Hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) cũng có thể được sử dụng với LJP 394 (abetimus), tác

nhân làm yếu hoặc bất hoạt tế bào B, ví dụ, Rituximab (kháng thể kháng CD20), lymphostat-B (kháng thể kháng BlyS), chất đối kháng TNF, ví dụ, kháng TNF các kháng thể, D2E7 (Patent Mỹ số 6,090,382; HUMIRA™), CA2 (REMICADE™), CDP 571, cấu trúc TNFR-Ig, (p75TNFRIgG (ENBREL™) và p55TNFRIgG (LENERCEPT™).

Trong sáng chế, các định nghĩa sau đây có thể áp dụng:

"Lượng có hiệu quả điều trị" là lượng của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) hoặc hỗn hợp chứa hai hoặc nhiều các hợp chất này, ức chế, hoàn toàn hoặc một phần, sự tiến triển của tình trạng bệnh hoặc làm thuyên giảm, ít nhất là một phần, một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng bệnh. Lượng có hiệu quả điều trị cũng có thể là lượng có hiệu quả phòng bệnh. Lượng có hiệu quả điều trị sẽ phụ thuộc vào kích cỡ của bệnh nhân và giới tính, tình trạng bệnh cần điều trị, mức độ nặng của bệnh và kết quả mong muốn. Với một bệnh nhân cụ thể, lượng có hiệu quả điều trị có thể được xác định bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

"Muối dược dụng" để chỉ các muối vẫn giữ được hiệu quả và đặc điểm sinh học của các bazơ tự do và chúng thu được bằng phản ứng với các axit vô cơ, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, và axit phosphoric hoặc các axit hữu cơ như axit sulfonic, axit carboxylic, axit phosphoric hữu cơ, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit xitric, axit fumaric, axit maleic, axit sucxinic, axit benzoic, axit salicylic, axit lactic, axit tartaric (ví dụ (+) hoặc axit (-)-tartaric hoặc hỗn hợp của chúng), axit amin (ví dụ axit (+) hoặc (-)-amin hoặc hỗn hợp của chúng), và tương tự. Các muối này có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) nhất định có các phần tử thế axit có thể tồn tại là các muối với các bazơ dược dụng. Sáng chế bao gồm các muối như vậy. Ví dụ về các muối như vậy bao gồm muối natri, muối kali, muối lysin và muối arginin. Các muối này có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Một số hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) và muối của nó có thể tồn tại ở một hoặc nhiều dạng tinh thể và sáng chế bao gồm mỗi dạng tinh thể và hỗn hợp của chúng.

Một số hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) và muối của chúng cũng có thể tồn tại ở dạng solvat, ví dụ hydrat, và sáng chế bao gồm mỗi solvat và hỗn hợp của chúng.

Một số hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) có thể chứa một hoặc nhiều tâm bất đối xứng xứng, và tồn tại ở các dạng hoạt động quang học khác nhau. Khi các hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) chứa một hoặc nhiều tâm bất đối xứng, các hợp chất tồn tại ở hai dạng đồng phân đối ảnh và sáng chế bao gồm cả đồng phân đối ảnh và hỗn hợp các đồng phân đối ảnh, như hỗn hợp raxemic. Đồng phân đối ảnh có thể được phân giải bằng các phương pháp đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, ví dụ bằng cách tạo ra muối đồng phân không đối quang có thể được tách, ví dụ, bằng cách kết tinh; tạo các dẫn xuất đồng phân không đối quang hoặc phức có thể được tách, ví dụ, bằng cách kết tinh, sắc ký lỏng hoặc khí - lỏng; phản ứng chọn lọc của một đồng phân đối ảnh với một thuốc thử đặc hiệu với đồng phân đối ảnh, ví dụ este hóa bằng enzym; hoặc sắc ký lỏng hoặc khí - lỏng trong môi trường bất đối xứng, ví dụ trên chất nền bất đối xứng, ví dụ silic oxit với phối tử bất đối xứng được gắn vào hoặc trong sự có mặt của dung dịch bất đối xứng. Rõ ràng là khi đồng phân đối ảnh mong muốn được chuyển thành một chất hóa học khác bởi một trong các quy trình phân tách được mô tả trên, đòi hỏi thêm một bước là giải phóng dạng đồng phân đối ảnh mong muốn. Theo cách khác, đồng phân đối ảnh cụ thể có thể được tổng hợp bằng cách tổng hợp không đối xứng bằng cách sử dụng các thuốc thử hoạt động quang học, cơ chất, chất xúc tác hoặc dung môi, hoặc bằng cách chuyển một đồng phân đối ảnh thành đồng phân khác bằng cách biến đổi không đối xứng.

Khi hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) chứa nhiều hơn một tâm bất đối xứng, nó có thể tồn tại ở dạng đồng phân không đối quang. Các hợp chất đồng phân không đối quang có thể được tách bằng các phương pháp đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, ví dụ sắc ký hoặc kết tinh và đồng phân đối ảnh riêng biệt có thể được tách như mô tả trên. Sáng chế bao gồm mỗi đồng phân không đối quang của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), và hỗn hợp của chúng.

Các hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) nhất định có thể tồn tại ở dạng tautome khác nhau hoặc là các đồng phân hình học khác nhau, và sáng chế bao gồm mỗi tautome và/hoặc đồng phân hình học của các hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) và hỗn hợp của chúng.

Một số hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) có thể tồn tại ở các dạng cấu hình ổn định khác nhau có thể tách được. Tính không đối xứng xoắn do sự quay hạn chế ở gần liên kết đơn bất đối, ví dụ do sự cản trở không gian hoặc mạch vòng, có thể cho phép sự tách các chất tạo cấu hình khác nhau. Sáng chế bao gồm mỗi đồng phân cấu hình của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) và hỗn hợp của chúng.

Một số hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) có thể tồn tại ở dạng ion lưỡng tính và sáng chế bao gồm mỗi dạng ion lưỡng tính của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) và hỗn hợp của chúng.

Như sử dụng ở đây, thuật ngữ "tiền dược chất" để chỉ tác nhân được chuyển hóa thành dược chất gốc *in vivo* bởi một số quy trình hóa học sinh lý (ví dụ, một tiền dược chất khi đưa đến độ pH sinh lý thì chuyển thành dạng dược chất mong muốn). Tiền dược chất thường là hữu dụng do, trong một số trường hợp, chúng có thể dễ dàng sử dụng hơn dược chất gốc. Ví dụ, chúng có thể có mức sinh khả dụng bằng cách sử dụng qua đường miệng trong khi dược chất gốc thì không. Tiền dược chất cũng có thể có độ tan cải thiện trong các chế phẩm dược lý so với dược chất gốc. Ví dụ, không nhằm giới hạn, của tiền dược chất là hợp chất theo sáng chế trong đó nó được sử dụng là este ("tiền dược chất") để thuận lợi cho sự truyền qua màng tế bào trong khi độ tan trong nước là không thuận lợi, nhưng sau đó nó được thủy phân theo cách chuyển hóa thành axit carboxylic khi ở bên trong tế bào khi đó độ tan trong nước là có lợi.

Tiền dược chất có nhiều đặc tính hữu dụng. Ví dụ, tiền dược chất có thể tan trong nước nhiều hơn dược chất cuối cùng, bằng cách đó thuận lợi cho việc sử dụng trong tĩnh mạch của dược chất. Tiền dược chất cũng có thể có mức sinh khả dụng qua đường miệng cao hơn so với dược chất cuối cùng. Sau khi sử dụng, tiền chất được tách bằng enzym hoặc hóa học để cho ra dược chất cuối cùng trong máu hoặc mô.

Các tiền dược chất ví dụ khi tách giải phóng axit tự do tương ứng, và các gốc tạo este có thể thủy phân được của hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phần tử thế của axit carboxylic trong đó hydro tự do được thay thế bằng (C_1-

C_4)alkyl, (C_1-C_{12})alkanoyloxymetyl, (C_4-C_9)1-(alkanoyloxy)etyl, 1-metyl-1-(alkanoyloxy)-etyl có từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon, alkoxycarbonyloxymetyl có từ 3 to 6 nguyên tử cacbon, 1- (alkoxycarbonyloxy)etyl có từ 4 đến 7 nguyên tử cacbon, 1-metyl-1- (alkoxycarbonyloxy)etyl có từ 5 đến 8 nguyên tử cacbon, N-(alkoxycarbonyl)aminometyl có từ 3 đến 9 nguyên tử cacbon, 1- (N-(alkoxycarbonyl)amino)etyl có từ 4 đến 10 nguyên tử cacbon, 3-phtalidyl, 4-crotonolactonyl, gama-butyrolacton-4-yl, di-N,N- (C_1-C_2)alkylamino (C_2-C_3)alkyl (như β-dimetylaminoetyl), carbamoyl- (C_1-C_2)alkyl, N,N-di (C_1-C_2)-alkylcarbamoyl- (C_1-C_2)alkyl và piperidino-, pyrolidino- hoặc morpholino (C_2-C_3)alkyl.

Ví dụ khác về tiền dược chất có công thức (I) hoặc công thức (II) giải phóng rượu trong đó hydro tự do của phần tử thế hydroxyl (ví dụ, nhóm R chứa hydroxyl) được thay thế bởi (C_1-C_6)alkanoyloxymetyl, 1-((C_1-C_6)alkanoyloxy)etyl, 1-metyl-1-((C_1-C_6)alkanoyloxy)etyl, (C_1-C_{12})alkoxycarbonyloxymetyl, N- (C_1-C_6)alkoxycarbonylamino-metyl, sucxinoyl, (C_1-C_6)alkanoyl, α-amino (C_1-C_4)alkanoyl, arylactyl và α-aminoaxyl, hoặc α-aminoaxyl-α-aminoaxyl trong đó các gốc α-aminoaxyl này độc lập là các L-axit amin có trong tự nhiên trong các protein, P (O) $(OH)_2$, -P (O) (O (C_1-C_6)alkyl)$_2$ hoặc glycosyl (gốc này có được là do việc tách hydroxyl của bán axetal của hydrat cacbon).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "nhóm (C_5-C_{12}) xycloalkyl được tạo cầu" có nghĩa là nhóm hydrocacbon bão hòa hoặc không bão hòa, hai vòng hoặc nhiều vòng có hai hoặc ba vòng C_3-C_{10} xycloalkyl. Các xycloalkyl không được tạo cầu bị loại trừ. Hydrocacbon vòng được tạo cầu, có thể bao gồm như bixyclo[2.1.1]hexyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, bixyclo[2.2.2]octyl, bixyclo[3.2.1]octyl, bixyclo[4.3.1]decyl, bixyclo[3.3.1]nonyl, bornyl, bornenyl, norbornyl, norbornenyl, 6,6-dimetylbixyclo [3.1.1]heptyl, trixyclobutyl, và adamantyl.

Như sử dụng ở đây, thuật ngữ " (C_2-C_{10}) heteroxyclyl được tạo cầu " có nghĩa là nhóm aza-hydrocacbon tạo cầu hai vòng hoặc nhiều vòng và có thể bao gồm azanorbornyl, quinuclidinyl, isoquinuclidinyl, tropanyl, azabixyclo[3.2.1]octanyl, azabixyclo[2.2.1]heptany1, 2-azabixyclo[3.2.1]octanyl, azabixyclo[3.2.1]octanyl, azabixyclo[3.2.2]nonanyl, azabixyclo[3.3.0]nonanyl, và azabixyclo [3.3.1]nonanyl.

Thuật ngữ "dị vòng", "heteroxyclyl" hoặc "heteroxyclylen", như sử dụng ở đây, bao gồm các hệ vòng không thơm, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhân đơn vòng, hai vòng, ba vòng và vòng spiro, các chất này có thể hoàn toàn bão hòa hoặc có thể chứa một hoặc nhiều đơn vị không bão hòa, để tránh nhầm lẫn, mức không bão hòa này không tạo ra hệ nhân thơm) và có từ 5 đến 12 nguyên tử bao gồm ít nhất một dị nguyên tử, như nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh. Ví dụ, mà không nhằm làm giới hạn phạm vi của sáng chế, sau đây là các ví dụ về dị vòng: azepinyl, azetidinyl, indolinyl, isoindolinyl, morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrolidinyl, quinucludinyl, thiomorpholinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroindolyl, thiomorpholinyl và tropanyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" hoặc "heteroarylen" như sử dụng ở đây, bao gồm các hệ nhân thơm, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhân đơn vòng, hai vòng và ba vòng, và có từ 5 đến 12 nguyên tử bao gồm ít nhất một dị nguyên tử, như nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh. Ví dụ, mà không nhằm làm giới hạn phạm vi của sáng chế: azaindolyl, benzo (b)thienyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzoxadiazolyl, furanyl, imidazolyl, imidazopyridinyl, indolyl, indazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, pyrolo[2,3-d]pyrimidinyl, pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl, quinolinyl, quinazolinyl, triazolyl, thiazolyl, thiophenyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, hoặc thienyl.

Nhóm "heteroxycloalkyl", như sử dụng ở đây, là nhóm dị vòng được liên kết với hợp chất bằng nhóm béo có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon. Ví dụ, nhóm heteroxycloalkyl là nhóm morpholinometyl.

Như sử dụng ở đây, "alkyl", "alkylen" hoặc ký hiệu như " (C_1-C_8)" bao gồm các hydrocacbon mạch thẳng hoặc nhánh bão hòa hoàn toàn. Ví dụ về các alkyl là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, pentyl, hexyl và các chất đồng phân của nó. Như được sử dụng ở đây, "alkenyl", "alkenylen", "alkynylen" và "alkynyl" có nghĩa là C_2-C_8 và bao gồm các hydrocacbon mạch thẳng hoặc nhánh chứa một hoặc nhiều đơn vị không bão hòa, một hoặc nhiều liên kết đôi đối với alkenyl và một hoặc nhiều liên kết ba đối với alkynyl.

Như sử dụng ở đây, nhóm "thơm" (hoặc nhóm "aryl" hoặc "arylen") bao gồm hệ

nhân vòng cacbon thơm (ví dụ phenyl) và các hệ nhân thơm nhiều vòng ngưng tụ (ví dụ naphtyl, biphenyl và 1,2,3,4-tetrahydronaphtyl).

Như được sử dụng ở đây, "xycloalkyl" hoặc "xycloalkylen" có nghĩa là hydrocacbon C_3-C_{12} đơn vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, hai vòng, ba vòng, vòng spiro, v.v.) bão hòa hoàn toàn hoặc có một hoặc nhiều liên kết không bão hòa nhưng không tính là nhân thơm. Ví dụ về nhóm xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl và xyclohexenyl.

Như được sử dụng ở đây, nhiều gốc hoặc phần tử thế được gọi là "được thế" hoặc "tùy ý được thế". Khi một gốc được thay đổi thêm bởi một trong số các thuật ngữ này, trừ khi có quy định khác, nó ký hiệu rằng phần bất kỳ có thể thế của gốc này đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ là có thể thế có thể được thế, bao gồm một hoặc nhiều phần tử thế, khi đó nếu nhiều hơn một phần tử thế thì mỗi phần tử thế độc lập được chon. Các phương pháp như vậy đã được biết rõ trong lĩnh vực và/hoặc đã được nêu rõ trong phần ví dụ. Với mục đích làm ví dụ, mà không nhằm làm giới hạn phạm vi của sáng chế, một số ví dụ về các nhóm là phần tử thế là: nhóm (C_1-C_8)alkyl, nhóm (C_2-C_8)alkenyl, nhóm (C_2-C_8)alkynyl, nhóm (C_3-C_{10})xycloalkyl, halogen (F, Cl, Br hoặc I), nhóm)(C_1-C_8)alkyl halogen hóa (ví dụ nhưng không giới hạn ở $–CF_3$), nhóm -O- (C_1-C_8)alkyl, nhóm -OH, -S- (C_1-C_8)alkyl, -SH, nhóm -NH (C_1-C_8)alkyl, nhóm -N ((C_1-C_8)alkyl)$_2$, $-NH_2$, -C (O)NH_2, nhóm -C (O)NH (C_1-C_8)alkyl, -C (O)N ((C_1-C_8)alkyl)$_2$, -NHC (O)H, nhóm -NHC (O) (C_1-C_8)alkyl, nhóm -NHC (O) (C_3-C_8)xycloalkyl, -N ((C_1-C_8)alkyl)C (O)H, nhóm -N ((C_1-C_8)alkyl)C (O) (C_1-C_8)alkyl, -NHC (O)NH_2, nhóm -NHC (O)NH (C_1-C_8)alkyl, nhóm -N ((C_1-C_8)alkyl)C (O)NH_2, nhóm -NHC (O)N ((C_1-C_8)alkyl)$_2$, nhóm -N ((C_1-C_8)alkyl)C (O)N ((C_1-C_8)alkyl)$_2$, -N ((C_1-C_8)alkyl)C (O)NH ((C_1-C_8)alkyl), -C (O)H, nhóm -C (O) (C_1-C_8)alkyl, -CN, $-NO_2$, nhóm -S (O) (C_1-C_8)alkyl, nhóm -S (O)$_2$ (C_1-C_8)alkyl, nhóm -S (O)$_2$N ((C_1-C_8)alkyl)$_2$, nhóm -S (O)$_2$NH (C_1-C_8)alkyl, nhóm -S (O)$_2$NH (C_3-C_8)xycloalkyl, nhóm -S (O)$_2NH_2$, nhóm -NHS (O)$_2$ (C_1-C_8)alkyl, nhóm -N ((C_1-C_8)alkyl)S (O)$_2$ (C_1-C_8)alkyl, nhóm - (C_1-C_8)alkyl-O- (C_1-C_8)alkyl, nhóm -O- (C_1-C_8)alkyl-O- (C_1-C_8)alkyl, nhóm -C (O)OH, -C (O)O (C_1-C_8)alkyl, NHOH, nhóm NHO (C_1-C_8)alkyl, nhóm (C_1-C_8)alkyl được -O-halogen hóa (ví dụ, nhưng không nhằm giới hạn ở, $-OCF_3$), nhóm (C_1-C_8)alkyl được -S(O)$_2$-halogen hóa (ví dụ, nhưng không nhằm giới hạn ở $–S(O)_2CF_3$), nhóm (C_1-C_8)alkyl được -S-halogen hóa (ví dụ, nhưng không nhằm giới hạn ở $–SCF_3$), dị vòng -

(C_1-C_6) (ví dụ, nhưng không nhằm giới hạn ở pyrolidin, tetrahydrofuran, pyran hoặc morpholin), -(C_1-C_6) heteroaryl (ví dụ, nhưng không nhằm giới hạn ở, tetrazol, imidazol, furan, pyrazin hoặc pyrazol), -phenyl, nhóm -NHC (O)O- (C_1-C_6)alkyl, nhóm -N ((C_1-C_6)alkyl)C (O)O- (C_1-C_6)alkyl, nhóm -C (=NH)- (C_1-C_6)alkyl, nhóm -C (=NOH)- (C_1-C_6)alkyl, hoặc -C (=N-O- (C_1-C_6)alkyl)- (C_1-C_6)alkyl nhóm.

"◯" trong công thức (I) là để chỉ nhân thơm.

Một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cho bệnh nhân là người sử dụng trực tiếp hoặc ở dạng dược phẩm, trong đó chúng được phối hợp với các chất mang hoặc các tá dược thích hợp về mặt sinh học ở các liều để điều trị hoặc cải thiện bệnh hoặc tình trạng bệnh như mô tả ở đây. Hỗn hợp của các hợp chất này cũng có thể được sử dụng cho bệnh nhân là dạng hỗn hợp đơn giản hoặc trong các dược phẩm được tạo công thức thích hợp. Liều có hiệu quả điều trị là để chỉ liều của hợp chất hoặc các hợp chất vừa đủ để tạo ra sự bảo vệ hoặc làm thuyên giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh như được mô tả ở đây. Các kỹ thuật bào chế và sử dụng hợp chất theo ứng dụng ngay có thể được tìm thấy trong các tài liệu tham khảo đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ, như "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, latest edition.

Đường dùng thích hợp có thể, ví dụ, bao gồm đường dùng qua đường miệng, nhỏ mắt, trực tràng, qua niêm mạc, cục bộ, hoặc ngoài đường tiêu hóa; phân phối ngoài đường tiêu hóa, bao gồm trong cơ, dưới da, tiêm trong tủy, cũng như tiêm trong vỏ, trực tiếp trong tâm thất, trong tĩnh mạch, trong màng bụng, trong mũi, hoặc trong mắt.

Theo cách khác, có thể sử dụng hợp chất này theo cách tại chỗ hơn là sử dụng toàn thân, ví dụ, bằng cách tiêm hợp chất này trực tiếp vào vị trí phù, thường là ở dạng chế phẩm lưu giữ thuốc hoặc giải phóng duy trì.

Hơn nữa, có thể sử dụng dược chất trong hệ phân phối thuốc tại đích, ví dụ, trong liposom được bao các kháng thể đặc hiệu với tế bào nội mô.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sản xuất theo cách đã được biết rõ, ví dụ, bằng các quy trình phối hợp, hòa tan, tạo hạt, tạo kẹo thuốc, tán bột, nhũ hóa, bao nang, đặt bẫy hoặc đông khô thông dụng.

Do đó, dược phẩm để sử dụng phù hợp với sáng chế có thể được bào chế theo cách thông dụng bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý bao gồm các tá dược và chất phụ gia bào chế thuận lợi hợp chất hoạt tính thành các chế phẩm có thể sử dụng để chữa bệnh. Chế phẩm thích hợp phụ thuộc vào đường dùng được chọn.

Để tiêm, các tác nhân theo sáng chế có thể được bào chế trong các dung dịch nước, tốt hơn là trong các chất đệm tương thích về mặt sinh lý như dung dịch Hanks, dung dịch Ringer, hoặc đệm nước muối sinh lý. Để sử dụng qua niêm mạc, các chất gây thấm thích hợp để thấm qua hàng rào được sử dụng. Các chất gây thấm đã được biết trong lĩnh vực này.

Để sử dụng qua đường miệng, hợp chất có thể được bào chế dễ dàng bằng cách kết hợp hợp chất hoạt tính với chất mang dược dụng đã được biết rõ trong lĩnh vực. Các chất mang có thể giúp hợp chất theo sáng chế được bào chế thành viên nén, viên tròn, kẹo thuốc, viên nang, thuốc nước, gel, sirô, bột nhão, huyền phù và tương tự, để tiêu hóa qua đường miệng ở bệnh nhân được điều trị. Dược phẩm để sử dụng qua đường miệng có thể thu được bằng cách kết hợp hợp chất hoạt tính với tá dược rắn, tùy chọn nghiền hỗn hợp thu được, và xử lý hỗn hợp các hạt, sau khi bổ sung tá dược thích hợp, nếu muốn, để thu được viên nén hoặc lõi của kẹo thuốc. Các tá dược thích hợp cụ thể là, chất độn như đường, bao gồm lactoza, sucroza, manitol, hoặc sorbitol; các chế phẩm xenluloza như, ví dụ, tinh bột ngô, tinh bột lúa mỳ, tinh bột gạo, tinh bột khoai tây, gelatin, gôm tragacanth, metyl xenluloza, hydroxypropylmetyl-xenluloza, natri carboxymetylxenluloza, và/hoặc polyvinylpyrolidon (PVP). Nếu muốn, tác nhân làm rã có thể được bổ sung, như polyvinyl pyrolidon được liên kết chéo, aga, hoặc axit alginic hoặc muối của nó như natri alginat.

Lõi của kẹo thuốc được cung cấp với màng bao thích hợp. Với mục đích này, các dung dịch đường đặc được sử dụng, tùy chọn có thể chứa gôm arabic, talc, polyvinyl pyrolidon, carbopol gel, polyetylen glycol, và/hoặc titan dioxit, các dung dịch sơn, và dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp. Chất màu hoặc thuốc nhuộm có thể được bổ sung vào viên nén hoặc màng bao kẹo thuốc để xác định hoặc để xác định các hỗn hợp khác nhau chứa các liều hợp chất hoạt tính.

Dược phẩm có thể được sử dụng qua đường miệng bao gồm viên nang lắp khít được làm từ gelatin, cũng như viên nang mềm, đóng kín được làm từ gelatin và chất hóa dẻo, như glyxerol hoặc sorbitol. Viên nang lắp khít có thể chứa các thành phần hoạt tính trong hỗn hợp với chất độn như lactoza, chất gắn kết như tinh bột, và/hoặc chất gây trơn như talc hoặc magie stearat và, tùy chọn, chất ổn định. Trong viên nang mềm, hợp chất hoạt tính có thể được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chất lỏng thích hợp, như dầu béo, parafin lỏng, hoặc polyetylen glycol lỏng. Ngoài ra, chất ổn định có thể được bổ sung. Tất cả chế phẩm để sử dụng qua đường miệng sẽ ở các liều thích hợp cho đường dùng này.

Để sử dụng trong miệng, chế phẩm có thể ở dạng viên nén hoặc viên nén dài được bào chế theo cách thông dụng.

Để sử dụng bằng đường xông hít, hợp chất để sử dụng theo sáng chế được phân phối theo cách thông dụng ở dạng trình bày phun sol khí từ các gói điều áp hoặc máy khí dung, sử dụng chất đẩy thích hợp, ví dụ, diclodiflometan, tricloflometan, diclotetrafloetan, cacbon dioxit hoặc khí thích hợp khác. Trong trường hợp sol khí điều áp, đơn vị liều có thể được xác định bằng cách cung cấp van để phân phối các lượng định liều. Viên nang và thuốc đạn chứa gelatin ví dụ để sử dụng trong ống xịt hoặc khí cụ bơm có thể được bào chế chứa hỗn hợp bột của hợp chất và chất nền bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột.

Hợp chất có thể được bào chế để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bằng cách tiêm, ví dụ tiêm thể tích lớn hoặc truyền liên tục. Các chế phẩm để tiêm có thể được trình bày ở dạng liều đơn vị, ví dụ trong ống tiêm hoặc trong các vật chứa đa liều, với chất bảo quản bổ sung. Các chế phẩm có thể ở dạng như huyền phù, dung dịch hoặc nhũ tương trong các tá dược lỏng dầu hoặc nước, và có thể chứa các tác nhân tạo cấu trúc như tác nhân tạo huyền phù, làm ổn định và/hoặc phân tán.

Dược phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch nước chứa hợp chất hoạt tính ở dạng tan được trong nước. Ngoài ra, huyền phù chứa hợp chất hoạt tính có thể được bào chế là huyền phù trong dầu để tiêm thích hợp. Các dung môi hoặc chất dẫn ưa béo thích hợp bao gồm dầu béo như dầu vừng, hoặc este của axit béo tổng hợp, như etyl oleat hoặc triglyxerit, hoặc liposom. Huyền phù tiêm trong nước có thể chứa các chất làm tăng độ nhớt của huyền phù, như natri carboxymetyl xenluloza, sorbitol,

hoặc dextran. Tùy chọn, huyền phù cũng có thể chứa chất ổn định hoặc tác nhân thích hợp làm tăng độ tan của hợp chất cho phép điều chế các dung dịch có nồng độ cao.

Theo cách khác, thành phần hoạt tính có thể ở dạng bột cùng với chất dẫn lỏng thích hợp, ví dụ, nước vô khuẩn không có chất gây sốt, trước khi sử dụng.

Hợp chất cũng có thể được bào chế thành các chế phẩm dùng tại trực tràng như thuốc đạn hoặc thuốc xổ, ví dụ, chứa các chất nền của thuốc đạn thông thường như bơ ca cao hoặc các glyxerit khác.

Ngoài các chế phẩm được mô tả trên, hợp chất này cũng có thể được bào chế ở dạng chế phẩm dự trữ (depot preparation). Các chế phẩm tác dụng kéo dài như vậy có thể được sử dụng bằng cách cấy (ví dụ cấy dưới da hoặc trong cơ hoặc tiêm trong cơ). Do đó, ví dụ, hợp chất này có thể được bào chế với các nguyên liệu polyme hoặc kỵ nước thích hợp (ví dụ là nhũ tương trong dầu được chấp nhận) hoặc nhựa trao đổi ion, hoặc các dẫn xuất ít tan, ví dụ, muối ít tan.

Ví dụ về chất mang dược dụng cho hợp chất kỵ nước theo sáng chế là các hệ đồng dung môi bao gồm rượu benzylic, chất hoạt động bề mặt không phân cực, polyme hữu cơ có thể trộn lẫn với nước, và pha nước. Hệ đồng dung môi có thể là hệ đồng dung môi VPD. VPD là dung dịch chứa rượu benzylic với lượng 3% trọng lượng/thể tích, chất hoạt động bề mặt không phân cực polysorbat 80 với lượng 8% trọng lượng/thể tích, và polyetylen glycol 300 với lượng 65% trọng lượng/thể tích, tính thể tích trong etanol tuyệt đối. Hệ đồng dung môi VPD (VPD:5W) bao gồm VPD được pha loãng 1:1 với 5% dextroza trong dung dịch nước. Hệ đồng dung môi này hòa tan tốt các hợp chất kỵ nước, và tự nó tạo ra độ độc tế bào thấp khi sử dụng toàn thân. Một cách tự nhiên, các tỷ lệ của hệ đồng dung môi có thể thay đổi lớn mà không làm hỏng các đặc điểm về độ hòa tan và độc tính của nó. Hơn nữa, độ đồng nhất của các thành phần đồng dung môi có thể thay đổi: ví dụ, các chất hoạt động bề mặt không phân cực có độ độc tế bào thấp có thể được sử dụng thay cho polysorbat 80; kích thước phân đoạn của polyetylen glycol có thể thay đổi; các polyme tương thích về mặt sinh học khác có thể thay thế polyetylen glycol, ví dụ polyvinyl pyrolidon; và đường hoặc polysaccarit khác có thể thay thế cho dextroza.

Theo cách khác, các hệ phân phối khác đối với dược chất kỵ nước có thể được sử dụng. Liposom và nhũ tương là các ví dụ điển hình về các chất dẫn hoặc chất mang

phân phối đối với các dược chất kỵ nước. Các dung môi hữu cơ như dimetysulfoxit cũng có thể được sử dụng, mặc dù nó có độc tính cao hơn. Tùy chọn, hợp chất này có thể được phân phối bằng cách sử dụng hệ giải phóng liên tục, như hệ nền bán thấm bao gồm các polyme kỵ nước chứa tác nhân điều trị. Các nguyên liệu giải phóng kéo dài khác nhau đã được tạo ra và được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Viên nang giải phóng kéo dài có thể, phụ thuộc vào bản chất hóa học của chúng, giải phóng hợp chất trong vài giờ đến vài ngày. Phụ thuộc vào bản chất hóa học và độ ổn định sinh học thuốc thử điều trị, các chiến lược ổn định protein bổ sung có thể được sử dụng.

Dược phẩm cũng có thể bao gồm chất mang rắn hoặc pha gel thích hợp. Ví dụ về các chất mang hoặc tá dược thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, canxi cacbonat, canxi phosphat, đường khác nhau, tinh bột, các dẫn xuất xenluloza, gelatin, và polyme như polyetylen glycol.

Nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được cung cấp ở dạng muối với các đối ion tương thích về mặt dược lý. Muối tương thích về mặt dược lý có thể được tạo thành với nhiều axit, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, clohydric, sulfuric, axetic, lactic, tartaric, malic, sucxinic, v.v.. Muối có xu hướng tan nhiều hơn trong các dung môi nước hoặc sinh proton khác là các dạng bazơ tự do tương ứng.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng trong sáng chế bao gồm các chế phẩm trong đó thành phần hoạt tính được chứa với lượng có hiệu quả để đạt được mục đích dự tính. Cụ thể hơn, lượng có hiệu quả điều trị có nghĩa là lượng có hiệu quả để phòng sự phát triển hoặc để làm thuyên giảm triệu chứng đang có của bệnh nhân được điều trị. Việc xác định lượng có hiệu quả đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ.

Đối với hợp chất bất kỳ được sử dụng theo phương pháp của sáng chế, liều có hiệu quả điều trị ban đầu có thể được xác định từ các thử nghiệm tế bào. Ví dụ, liều có thể được tính trong mô hình tế bào và động vật để đạt được khoảng nồng độ trong tuần hoàn bao gồm giá trị IC_{50} như được xác định trong các thử nghiệm tế bào (tức là, nồng độ của hợp chất thử nghiệm đạt được sự ức chế bán tối đa cho hoạt tính protein kinaza đưa ra). Trong một số trường hợp, xác định giá trị IC_{50} trong sự có mặt của albumin huyết thanh từ 3 đến 5% là thích hợp do việc xác định này đánh giá sát các hiệu quả gắn kết của protein huyết tương trên hợp chất này. Các thông tin như vậy có thể được sử

dụng để xác định chính xác hơn liều hữu dụng ở người. Hơn nữa, hợp chất được ưu tiên nhất để sử dụng toàn thân sẽ ức chế hiệu quả sự truyền tính hiệu protein kinaza trong các tế bào nguyên vẹn ở mức độ mà có thể đạt được an toàn trong huyết tương.

Liều có hiệu quả điều trị để chỉ lượng của hợp chất cải thiện triệu chứng ở bệnh nhân. Hiệu quả gây độc tế bào và điều trị của hợp chất như vậy có thể được xác định bằng các quy trình dược học chuẩn trong môi trường nuôi cấy tế bào hoặc động vật thí nghiệm, ví dụ, để xác định liều dung nạp tối đa (MTD) và giá trị ED_{50} (liều hiệu quả cho đáp ứng 50% tối đa). Tỷ lệ liều giữa hiệu quả gây độc và điều trị là chỉ số điều trị và nó có thể được biểu thị là tỷ số giữa MTD và ED_{50}. Hợp chất ức chế các chỉ số điều trị cao sẽ được ưu tiên. Số liệu này thu được từ các thử nghiệm nuôi cấy tế bào và các nghiên cứu động vật có thể được sử dụng khi lập ra khoảng liều sử dụng cho người. Liều của hợp chất như vậy tốt hơn là dựa vào khoảng nồng độ tuần hoàn bao gồm giá trị ED_{50} không hoặc rất ít gây độc tính. Liều này có thể thay đổi trong khoảng phụ thuộc vào dạng liều sử dụng và đường dùng áp dụng. Chế phẩm chính xác, đường dùng và liều có thể được chọn bởi bác sỹ điều trị khi thăm khám tình trạng bệnh của bệnh nhân (ví dụ xem Fingl *et al.*, 1975, trong "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1 p. 1). Trong điều trị cơn bệnh, việc sử dụng liều lớn cấp tính hoặc phương pháp truyền, có thể đòi hỏi MTD để đạt được đáp ứng nhanh chóng.

Lượng liều và khoảng giãn liều có thể được điều chỉnh riêng biệt để đạt được mức huyết tương của gốc hoạt tính là đủ để duy trì hiệu quả điều biến kinaza, hoặc nồng độ hiệu quả tối thiểu (MEC - minimal effective concentration). MEC sẽ thay đổi theo mỗi hợp chất như có thể tính được từ số liệu *in vitro*; ví dụ nồng độ cần thiết để đạt được 50-90% ức chế protein kinaza bằng các thử nghiệm đã mô tả sau đây. Các liều cần thiết để đạt được MEC sẽ phụ thuộc vào các đặc điểm cá thể và đường dùng. Tuy nhiên, các thử nghiệm HPLC hoặc thử nghiệm sinh học có thể được sử dụng để xác định nồng độ trong huyết thanh.

Các khoảng giãn liều cũng có thể được xác định bằng giá trị MEC. Hợp chất cần được sử dụng theo chế độ để duy trì các mức trong huyết tương trên giá trị MEC trong 10-90% thời gian, tốt hơn là từ 30-90% và tốt nhất là từ 50-90% cho đến khi đạt được sự cải thiện mong muốn các triệu chứng. Trong trường hợp sử dụng tại chỗ hoặc hấp thu

có chọn lọc, nồng độ tại chỗ có hiệu quả của dược chất có thể không liên quan đến nồng độ huyết tương.

Lượng chế phẩm sử dụng sẽ, tất nhiên, phụ thuộc vào đối tượng được điều trị, vào thể trọng của đối tượng, mức độ trầm trọng của tổn thương, cách dùng và quyết định của bác sỹ kê đơn.

Chế phẩm này có thể, nếu muốn, được trình bày trong gói hoặc thiết bị phân chia có thể chứa một hoặc nhiều dạng liều đơn vị chứa thành phần hoạt tính. Gói này ví dụ có thể bao gồm các lá kim loại hoặc nhựa, như gói dập viên. Gói này hoặc thiết bị phân chia có thể có thêm hướng dẫn sử dụng. Các chế phẩm bao gồm hợp chất theo sáng chế được bào chế trong chất mang tương thích dược lý cũng có thể được điều chế, đặt trong vật chứa thích hợp, và dán nhãn sử dụng cho tình trạng bệnh được chỉ định.

Trong một số chế phẩm, có thể có lợi khi sử dụng hợp chất theo sáng chế ở dạng hạt có kích thước rất nhỏ, ví dụ thu được khi nghiền sử dụng năng lượng động.

Sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất dược phẩm được minh họa sau đây. Trong bản mô tả này, thuật ngữ "hợp chất hoạt tính" để chỉ hợp chất bất kỳ theo sáng chế nhưng cụ thể là hợp chất bất kỳ là sản phẩm cuối cùng của một trong các ví dụ sau.

a) Viên nang

Trong bào chế viên nang, 10 phần trọng lượng của hợp chất hoạt tính và 240 phần trọng lượng lactoza có thể được làm cho hết vón cục và trộn. Hỗn hợp này có thể được nạp vào viên nang gelatin cứng, mỗi viên nang chứa một liều đơn vị hoặc phần của liều đơn vị của hợp chất hoạt tính.

b) Viên nén

Viên nén có thể được bào chế, ví dụ, từ các thành phần sau.

	Phần trọng lượng
Hợp chất hoạt tính	10
Lactoza	190
Tinh bột ngô	22
Polyvinylpyrolidon	10

Magie stearat 3

Hợp chất hoạt tính, lactoza và một số tinh bột có thể được phân tán, trộn và hỗn hợp thu được có thể được tạo hạt với dung dịch polyvinylpyrolidon trong etanol. Hạt khô có thể được trộn với magie stearat và phần tinh bột còn lại. Hỗn hợp sau đó được dập trong máy tạo viên nén để tạo ra viên nén, mỗi viên chứa một liều đơn vị hoặc một phần của liều đơn vị của hợp chất hoạt tính.

c) Viên nén bao tan trong ruột

Viên nén có thể được bào chế bằng phương pháp được mô tả trong mục (b) ở trên. Viên nén này có thể được bao tan trong ruột theo cách thông thường bằng dung dịch 20% xenluloza axetat phtalat và 3% dietyl phtalat trong etanol:diclometan (1:1).

d) Thuốc đạn

Trong bào chế thuốc đạn, ví dụ, 100 phần trọng lượng là hợp chất hoạt tính có thể được đưa vào 1300 phần trọng lượng chất nền thuốc đạn triglyxerit và hỗn hợp được tạo thành thuốc đạn, mỗi viên chứa lượng có hiệu quả điều trị của thành phần hoạt tính.

Trong chế phẩm theo sáng chế, hợp chất hoạt tính có thể, nếu muốn, kết hợp với thành phần hoạt tính tương thích về mặt dược lý khác. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với tác nhân điều trị khác đã được biết là điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được mô tả trong đây. Ví dụ, với một hoặc nhiều dược chất bổ trợ ức chế hoặc ngăn cản sự tạo thành VEGF hoặc angiopoietin, làm giảm các đáp ứng nội bào với VEGF hoặc angiopoietin, phong bế sự tải nạp tín hiệu nội bào, ức chế sự tăng tính thấm mạch, làm giảm viêm, hoặc ức chế hoặc ngăn cản sự phù hoặc sự tạo mới mạch. Hợp chất theo sáng chế có thể được xác định trước, sau hoặc đồng thời với dược chất bổ trợ, bất cứ lúc nào thích hợp với giai đoạn sử dụng. Dược chất bổ trợ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, steroit chống phù, NSAID, chất ức chế ras, tác nhân kháng TNF, tác nhân kháng IL1, kháng histamin, chất đối kháng PAF, chất ức chế COX-1, chất ức chế COX-2, chất ức chế NO synthaza, chất ức chế Akt/PTB, chất ức chế IGF-1R, chất ức chế PKC, chất ức chế PI3 kinaza, chất ức chế calcineurin và chất ức chế miễn dịch. Hợp chất theo sáng chế và dược chất bổ trợ tác dụng theo cách bổ sung hoặc hiệp đồng. Do đó, việc sử dụng hỗn hợp các chất ức chế để ức chế tạo mạch, tăng tính thấm mạch và/hoặc ức chế sự hình thành chứng phù có thể làm giảm nhiều hơn các ảnh hưởng có hại của bệnh tăng sinh, tạo mạch, tăng tính thấm mạch hoặc phù so với sử dụng các chất

một cách đơn độc. Trong điều trị các bệnh mãn tính kết hợp hóa trị liệu chống tăng sinh hoặc độc tố tế bào hoặc chiếu xạ cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Sáng chế cũng bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) làm thuốc.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) hoặc muối của nó để sản xuất thuốc để điều trị sự tăng tính thấm thành mạch, các bệnh phụ thuộc vào sự tạo mạch, các bệnh tăng sinh và/hoặc rối loạn của hệ miễn dịch ở động vật có vú, cụ thể là người.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều trị sự tăng tính thấm thành mạch, sự tạo mạch mới không thích hợp, các bệnh tăng sinh và/hoặc rối loạn của hệ miễn dịch bao gồm việc sử dụng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II) cho động vật có vú, cụ thể là người, cần được điều trị.

Ký hiệu viết tắt

aa	Axit amin
Ac_2O	Anhydrit axetic
AcOH	Axit glacial axetic
ATP	Adenosin triphosphat
b.p.	Điểm sôi
BArF	*tetrakis*-[3,5-bis (triflometyl)phenyl]borat
Bn	Benzyl
Boc	*t*-Butoxycarbonyl
BOP-Cl	Bis (2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphonic clorua
BSA	Albumin huyết thanh bò
BuOH	Butanol
CAN	xeric amoni nitrat
Cbz	Carboxybenzyl
CDI	1,1'-carbonyldiimidazol

COD	1,5-xyclooctadien
concd	đặc
CT	Chụp cắt lớp máy tính
cym	*p*-xymen (4-isopropyltoluen)
CyPF*t*-Bu	1-dixyclohexylphosphino-2-di-*tert*-butylphosphinoetylferoxen
d	Doublet
DAST	Dietylaminosulfur triflorua
dba	Dibenzylidneaxeton
DBU	1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	Dixyclohexylcarbodiimit
DCE	Dicloetan
DCM	Diclometan (metylen clorua)
dd	Vạch đôi kép
DEAD	Dietyl azodicarboxylat
DIBAL-H	Diisobutylnhôm hydrua
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylat
DIEA	*N,N*-diisopropyletylamin
DMA	Dimetylaxetamit
DMAP	*N,N*-dimetylaminopyridin
DME	1,2-dimetoxyetan
DMEM	môi trường Eagle được điều chỉnh Dulbecco
DMF	*N,N*-dimetylformamit
DMS	Dimetylsulfit
DMSO	Dimetyl sulfoxit
DNP-HSA	Dinitrophenyl-human serum albumin

DPPA	Diphenyl phosphorazitate
dppf	1,1'-bis (diphenylphosphino)feroxen
dr	Đồng phân không đối quang ratio
DTT	Dithiothreitol
EDC•HCl	*N*- (3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit clohydric
EDTA	Axit etylen diamin tetraaxetic
EGTA	Axit etylen glycol tetraaxetic
equiv	(các) đương lượng
er	Tỷ lệ đồng phân không đối quang
Et_2NH	Dietylamin
EtOAc	Etyl axetat
Et_2O	ete dietyl
EtOH	Etanol
FBS	Huyết thanh bào thai bò
FLAG	Trình tự DYKDDDDK peptit
g	Gam
GST	Glutathion S-transferaza
h	giờ
H_2SO_4	Axit Sulfuric
HATU	*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrametyluronium hexaflophosphat
HEPES	Axit *N*-2-hydroxyetylpiperazin-*N*'-2-etansulfonic
HOBt	Hydroxybenzotriazol
HPLC	Sắc ký lỏng cao áp
Hz	Hertz
IBCF	Isobutylcloformat

i.d.	trong da
IFA	tá dược Freund không hoàn chỉnh
IPA	rượu isopropyl
KHMDS	Kali hexametyldisilazan
LAH	Lithi nhôm hydrua
LC	sắc ký lỏng
LDA	Lithi diisopropylamit
LHMDS	Lithi bis (trimetylsilyl)amit
$LiBH_4$	Lithi borohydrua
LiOH	Lithi hydroxit
m	nhiều vạch
M	Mol
m-CPBA	axit *meta*-cloperbenzoic
MeCN	Axetonitril
MeOH	rượu metylic
min	phút
mL	Millilit
mmHg	Millimet thủy ngân
mmol	Millimol
MOPS	Axit 3- (*N*-morpholino)-propansulfonic
MOPSO	Axit 3- (*N*-morpholino)-2-hydroxypropansulfonic
MS	Phổ khối lượng
MTBE	Metyl *tert*-butyl ether
n-	Bình thường (không phân nhánh)
n-BuLi	*n*-Butyl lithi

N	Bình thường
NaHMDS	Natri bis (trimetylsilyl)amit
NaOAc	Natri axetat
Na $(OAc)_3BH$	Natri triacetoxyborohydrua
NaO*t*-Bu	Natri *tert*-butoxit
NBS	*N*-Bromosuccinimit
NCS	*N*-Closuccinimit
ND	không xác định
NH_4OAc	Amoni axetat
NIS	*N*-Iodosuccinimit
NMM	*N*-metylmorpholin
NMP	*N*-metylpyrolidinon
NMR	Cộng hưởng từ hạt nhân
OD	Mật độ quang học
or	Góc quay quang
OVA	Ovalbumin
p-	Para
PBS	nước muối đệm phosphat
PFPAA	2,2,3,3,3-pentaflopropanoic Anhydrua
pH	$-\log[H^+]$
PMB	*p*-metoxybenzyl
pNAG	Nitrophenyl-*N*-axetyl-β-D-glucosaminit
P (*n*-Bu)$_3$	*tri*-*n*-Butyl phosphin
$POCl_3$	Phospho oxyclorua
PPh_3	Triphenylphosphin

ppm	Phần triệu
PrOH	Propanol
psi	pao/inch vuông
rcf	lực ly tâm tương ứng
RP-HPLC	sắc ký lỏng áp suất cao pha đảo
R_t	thời gian lưu
rt	nhiệt độ phòng
s	vạch đơn
SEM	2- (trimetylsilyl)etoxymetyl
SEM-Cl	2- (trimetylsilyl)etoxymetyl clorua
SFC	Sắc ký lỏng siêu tới hạn
SLM	số lít chuẩn/phút
t	ba vạch
t-	Tert-
TBDMS	*tert*-Butyldimetylsilyl
TBDMSCl))))	*tert*-Butyldimetylsilyl clorua
TBAB	Tetra-*n*-butylamoni bromua
TBAF	Tetra-*n*-butylamoni florua
TBAI	Tetra-*n*-butylamoni iodua
TEA	Trietylamin
tert-	Tertiary
TFA	Axit trifloaxetic
TFAA	Trifloaxetic anhydrit
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl

TLC	sắc ký lớp mỏng
TMA	Trimetyl nhôm
TMAD	*N,N,N',N'*-Tetrametylazodicarbonamit hoặc 1,1'-azobis (*N,N*-dimetylformamit) hoặc diamit [Sigma®]
TMOF	Trimetyl orthoformat
TMS	Trimetylsilyl
TPP	2,4,6-Tripropyl-[1,3,5,2,4,6]trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit
TsCl	*para*-toluensulfonyl clorua
TsOH	axit *para*-toluensulfonic
USP	Dược điển Mỹ
UV	tia cực tím
wt%	% theo trọng lượng
w/v	trọng lượng/thể tích

Các thử nghiệm

Hoạt tính Jak1 kinaza in vitro được đo bằng phương pháp truyền năng lượng hấp thụ huỳnh quang theo thời gian (trFRET-time-resolved fluorescence resonance energy transfer)

Các nồng độ khác nhau của chất ức chế được bổ sung vào các lỗ thử nghiệm chứa: enzym Jak1 (aa 845-1142; được biểu hiện trong tế bào SF9 ở dạng thể dung hợp GST và tinh chế bằng sắc ký ái lực Glutathion; 4nM), cơ chất peptit (biotin-TYR2, trình tự: Biotin- (Ahx)-AEEEYFFLFA-amit; 2μM), MOPSO độ pH =6,5) (50mM), $MgCl_2$ (10mM), $MnCl_2$ (2mM), DTT (2,5mM), BSA (0,01% trọng lượng/thể tích), Na_3VO_4 (0,1mM) và ATP (0,001mM). Sau khoảng 60 phút ủ ở nhiệt độ phòng, phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung EDTA (nồng độ cuối: 100mM) và hiện màu bằng cách bổ sung thuốc thử phát hiện (nồng độ gần cuối: HEPES 30mM độ pH =7,0, BSA 0,06%, Tween-20 0,006%, KF 0,24 M, PT66K 80ng/mL (kháng thể kháng phosphotyrosin được đánh dấu europi cat #61T66KLB Cisbio, Bedford, MA) và SAXL 3,12μg/mL (chất nhận Phycolink streptavidin-allophycoxyanin, cat #PJ52S, Prozyme, San Leandro,

CA). Phản ứng hiện màu được ủ trong bóng tối hoặc ở khoảng 4°C trong khoảng 14 giờ hoặc ở khoảng 60 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó đọc qua thiết bị phát hiện huỳnh quang phân giải theo thời gian (Rubystar, BMG) sử dụng tia laze bước sóng 337nm để kích thích và bước sóng phát xạ là 665nm. Trong khoảng tuyến tính của thử nghiệm, tín hiệu quan sát thấy ở bước sóng 665nm là liên quan trực tiếp đến sản phẩm phosphoryl hóa và được sử dụng để tính giá trị IC_{50}.

Hoạt tính Jak3 kinaza *in vitro* được đo bằng phương pháp truyền năng lượng hấp thụ huỳnh quang theo thời gian (trFRET)

Các nồng độ khác nhau của chất ức chế được bổ sung vào lỗ thử nghiệm chứa: enzym Jak3 (aa 811-1103; được biểu hiện trong tế bào SF9 ở dạng thể dung hợp GST và tinh chế bằng Sắc ký ái lực Glutathion; 3nM), cơ chất peptit (biotin-TYR2, Trình tự: Biotin- (Ahx)-AEEEYFFLFA-amit; 2μM),MOPSO độ pH =6,5)(50mM), $MgCl_2$ (10mM), $MnCl_2$ (2mM), DTT (2,5mM), BSA (0,01% trọng lượng/thể tích), Na_3VO_4 (0,1mM) và ATP (0,001mM). Sau khoảng 60 phút ủ ở nhiệt độ phòng, phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung EDTA (nồng độ cuối: 100mM) và hiện màu bằng cách bổ sung thuốc thử phát hiện (nồng độ gần cuối: HEPES 30mM độ pH =7,0, BSA 0,06%, Tween-20 0,006%, KF 0,24 M, PT66K 80ng/mL (kháng thể kháng phosphotyrosin được đánh dấu europi cat #61T66KLB Cisbio, Bedford, MA) và SAXL 0,8μg/mL (chất nhận Phycolink streptavidin-allophycoxyanin, cat #PJ52S, Prozyme, San Leandro, CA). Phản ứng hiện màu được ủ trong bóng tối ở khoảng 4°C trong khoảng 14 giờ hoặc trong khoảng 60 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó đọc qua thiết bị phát hiện huỳnh quang phân giải theo thời gian (Rubystar, BMG) sử dụng tia laze bước sóng 337nm để kích thích và bước sóng phát xạ là 665 nm. Trong khoảng tuyến tính của thử nghiệm, tín hiệu quan sát thấy ở 665 nm là liên quan trực tiếp đến sản phẩm phosphoryl hóa và sử dụng để tính giá trị IC50.

Hoạt tính Syk kinaza *in vitro* được đo bằng phương pháp truyền năng lượng hấp thụ huỳnh quang theo thời gian (trFRET)

Khu vực xúc tác Syk 0,3nM (aa356-635, tinh chế tại chỗ ở Abbott Bioreseach Center) được phối hợp với cơ chất peptit 0,1μM (biotin-TYR1, Trình tự: Biotin- (Ahx)-GAEEEIYAAFFA-COOH) ở các nồng độ khác nhau của chất ức chế trong đệm phản ứng: MOPSO 50mM độ pH =6,5, $MgCl_2$ 10mM, $MnCl_2$ 2mM, DTT 2,5mM, BSA

0,01%, Na_3VO_4 0,1mM và ATP 0,001mM. Sau khoảng 60 phút ủ ở nhiệt độ phòng, phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung EDTA (nồng độ cuối: 100mM) và hiện màu bằng cách bổ sung thuốc thử phát hiện (nồng độ gần cuối: HEPES 30mM độ pH =7,0, BSA 0,06%, Tween-20 0,006%, KF 0,24 M, PT66K 90ng/mL (kháng thể kháng phosphotyrosin được đánh dấu europi cat #61T66KLB Cisbio, Bedford, MA) và SAXL 0,6µg/mL (chất nhận streptavidin-allophycoxyanin Phycolink, cat #PJ52S, Prozyme, San Leandro, CA). Phản ứng hiện màu được ủ trong bóng tối ở khoảng 4°C trong khoảng 14 giờ hoặc trong khoảng 60 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó đọc qua thiết bị phát hiện huỳnh quang phân giải theo thời gian (Rubystar, BMG) sử dụng tia laze bước sóng 337nm để kích thích và bước sóng phát xạ là 665 nm. Trong khoảng tuyến tính của thử nghiệm, tín hiệu quan sát thấy ở 665 nm là liên quan trực tiếp đến sản phẩm phosphoryl hóa và sử dụng để tính giá trị IC50.

Các thử nghiệm kinaza *in vitro* khác được đo bằng phương pháp truyền năng lượng hấp thụ huỳnh quang theo thời gian (trFRET)

Các thử nghiệm kinaza khác được tiến hành bằng quy trình tương tự. Enzym Tyk2 tinh khiết bổ sung (aa 880-1185 với đuôi histidin ở đầu tận cùng N và đuôi FLAG ở đầu tận cùng C; tinh chế tại chỗ bằng sắc ký ái lực ion kim loại bất động), RET (aa 711-1072 với đuôi histidin ở đầu tận cùng N; tinh chế bằng sắc ký ái lực ion kim loại bất động), Syk (aa356-635 với đuôi histidin ở đầu tận cùng C; tinh chế bằng sắc ký ái lực ion kim loại bất động), và KDR (aa 792-1354 với đuôi histidin ở đầu tận cùng N; tinh chế tại chỗ bằng sắc ký ái lực ion kim loại bất động và sắc ký trao đổi ion) được biểu hiện trong tế bào SF9 và Aurora 1/B (aa1-344 với đuôi histidin ở đầu tận cùng N và tinh chế bằng sắc ký ái lực ion kim loại bất động) được biểu hiện trong *E. coli.* Enzym khác sử dụng là sẵn có từ các nhà cung cấp thương mại. Enzym được phối hợp với cơ chất biotin hóa ở các nồng độ khác nhau của chất ức chế trong các đệm phản ứng khác nhau (xem **Bảng A**). Sau khoảng 60 phút ủ ở nhiệt độ phòng, phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung EDTA và hiện màu bằng cách bổ sung thuốc thử phát hiện (nồng độ gần cuối: HEPES 30mM độ pH =7,0, BSA 0,06%, Tween-20 0,006%, KF 0,24 M, thay đổi lượng các kháng thể cho đánh dấu europi và allophycoxyanin chấp nhận được đánh dấu streptavidin (SAXL)). Phản ứng hiện màu được ủ trong bóng tối hoặc ở khoảng 4°C trong khoảng 14 giờ hoặc trong khoảng 60 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó

đọc trong thiết bị phát hiện huỳnh quang phân giải theo thời gian (Rubystar, BMG Labtech) như mô tả trên.

Bảng A. Các điều kiện cụ thể (trên 40µL phản ứng enzym) đối với các enzym khác nhau được mô tả chi tiết sau đây:

Enzym	Cấu trúc	Cơ chất	Đệm thử nghiệm	Nồng độ enzym (ng/lỗ)	Nồng độ cơ chất	Nồng độ ATP, (mM)	Nồng độ DMSO (%)	Thời gian phản ứng (phút)	Điều kiện phát hiện
Jak1	aa 845-1142	Biotin-TYR2	MOPSO	5	2µM	0,001	5	60	8ng/lỗ PT66K, 0,39µg/lỗ SAXL
Jak2	Millipore cat# 14-640	Biotin-TYR1	MOPSO	2,5	2µM	0,001	5	60	8ng/lỗ PT66K, 0,078µg/lỗ SAXL
Jak3	aa 811-1103	Biotin-TYR2	MOPSO	4,5	2µM	0,001	5	60	8ng/lỗ PT66K, 0,078 µg/lỗ SAXL
Tyk2	aa880-1185	Biotin-TYR1	MOPSO	9	2µM	0,001	5	60	8 ng/lỗ PT66K, 0,078µg/lỗ SAXL
Aurora 1/B	aa1-344	KinEASE S2	MOPS	20	0,5 µM	0,1	5	60	15ng/lỗ Eu-STK-Ab, 0,34µg/lỗ SAXL
KDR	aa789-1354	Biotin-TYR2	HEPES	10	2 µM	0,1	5	60	8ng/lỗ PT66K, 0,078µg/lỗ SAXL
JNK1	Millipore cat# 14-327	Biotin-ATF2-pep	MOPS	10	1 µM	0,01	5	60	2,58ng/lỗ Kháng pATF2-Eu, 0,6 µg/lỗ SAXL
JNK2	Millipore cat# 14-329	Biotin-ATF2-pep	MOPS	5	0,5 µM	0,01	5	60	2,58ng/lỗ Kháng pATF2-Eu, 0,6 µg/lỗ SAXL
RET	aa711-1072	Biotin-poly GluTyr	HEPES	4	10 ng/lỗ	0,01	5	60	8ng/lỗ PT66K, 0,078 µg/lỗ SAXL

Enzym	Cấu trúc	Cơ chất	Đệm thử nghiệm	Nồng độ enzym (ng/lỗ)	Nồng độ cơ chất	Nồng độ ATP, (mM)	Nồng độ DMSO (%)	Thời gian phản ứng (phút)	Điều kiện phát hiện
P70 S6 Kinaza	Millipore cat # 14-486	KinEASE S3	MOPS	0,5	0,25 µM	0,01	5	60	15ng/lỗ Eu-STK-Ab, 0,34µg/lỗ SAXL
PKN2	Invitrogen cat # PV3879	KinEASE S3	MOPS	0,7	0,5 µM	0,001	5	60	15 ng/lỗ Eu-STK-Ab, 0,34µg/lỗ SAXL
Syk	aa356-635	Biotin-TYR1	MOPSO	0,4	0,1 µM	0,001	5	60	6,8 ng/lỗ PT66K, 0, 045µg/lỗ SAXL
CDK2 / Xyclin A	Millipore cat # 14-448	Biotin-MBP	MOPS	50	2 µM	0,1	5	60	15ng/lỗ Kháng pMBP-Eu; 0,34µg/lỗ SAXL

Đệm phản ứng:

Đệm MOPSO chứa: MOPSO 50mM độ pH =6,5, $MgCl_2$ 10mM, $MnCl_2$ 2mM, DTT 2,5mM, BSA 0,01%, và 0,1mM Na_3VO_4

Đệm HEPES chứa: 50mM HEPES độ pH= 7,1, DTT 2,5mM, $MgCl_2$ 10mM, $MnCl_2$ 2mM, BSA 0,01%, và Na_3VO_4 0,1mM

Đệm MOPS chứa: MOPS 20mM độ pH =7,2, $MgCl_2$ 10mM, EGTA 5mM, Beta-phosphoglyxerol 5mM, Na_3VO_4 1mM, 0,01% Triton-X-100 và DTT 1mM

Cơ chất:

Trình tự biotin-ATF2-peptit: Biotin- (Ahx)-AGAGDQTPTPTRFLKRPR-amit

Trình tự biotin-TYR1-peptit: Biotin- (Ahx)-GAEEEIYAAFFA-COOH

Trình tự biotin-TYR2-peptit: Biotin- (Ahx)-AEEEYFFLFA-amit

Trình tự biotin-MBP-peptit: Biotin-(Ahx)-VHFFKNIVTPRTPPPSQGKGAEGQR-amit

Peptit biotin-polyGluTyr được mua từ Cisbio (cat #61GT0BLA, Bedford, MA)

Peptit KinEASE S2 và S3 được mua từ Cisbio (cat #62ST0PEB, Bedford, MA)

Thuốc thử phát hiện:

Kháng pATF2-Eu được đánh dấu theo yêu cầu khách hàng bởi Cisbio (Bedford, MA)

Kháng pMBP-Eu được đánh dấu theo yêu cầu khách hàng bởi Cisbio (Bedford, MA)

PT66K được mua từ Cisbio (cat #61T66KLB, Bedford, MA)

SAXL được mua từ Prozyme (cat #PJ25S, San Leandro, CA)

Thử nghiệm tế bào T-Blast IL-2 pSTAT5 người

Nguyên liệu:

T-blast Phytohemaglutinin (ngưng kết tố hồng cầu thực vật) được chuẩn bị từ Leukopacks do Biological Specialty Corporation, Colmar, PA 18915 cung cấp, và bảo quản đông lạnh trong DMSO 5%/môi trường trước khi thử nghiệm.

Đối với thử nghiệm này, các tế bào được làm tan trong môi trường thử nghiệm bằng chế phẩm sau: môi trường RPMI 1640 (Gibco 11875093) với L-glutamin 2mM (Gibco 25030-081), HEPES 10mM (Gibco 15630-080), Pen/Strep 100µg/mL (Gibco 15140-122), và 10% FBS bất hoạt bởi nhiệt (Gibco 10438026). Các nguyên liệu khác sử dụng trong thử nghiệm này: DMSO (Sigma D2650), đĩa pha loãng 96 lỗ (polypropylen) (Corning 3365), các đĩa thử nghiệm 96 lỗ (trắng, ½ diện tích, 96 lỗ) (Corning 3642), D-PBS (Gibco 14040133), IL-2 (R&D 202-IL-10 (10µg)), Kit Alphascreen pSTAT5 (Perkin Elmer TGRS5S10K) và kit Alphascreen protein A (Perkin Elmer 6760617M)

Phương pháp:

T-blast được làm tan và nuôi cấy trong khoảng 24 giờ không có IL-2 trước khi thử nghiệm. Hợp chất thử nghiệm hoặc đối chứng được hòa tan và pha loãng dần trong DMSO 100%. DMSO gốc sau đó được pha loãng theo tỷ lệ 1:50 trong môi trường nuôi cấy tế bào để tạo ra dung dịch gốc chứa hợp chất 4x (chứa 2% DMSO). Sử dụng đĩa Corning màu trắng 96 lỗ, diện tích đĩa ½, các tế bào được dàn lên đĩa với nồng độ $2x10^5$/10µl/lỗ trong 10µL môi trường sau đó bổ sung 5µL hợp chất thử nghiệm 4x thành hai bản sao. Các tế bào được ủ với hợp chất trong khoảng 0,5 giờ ở khoảng 37°C. Tiếp theo, 5µL IL-2 gốc được bổ sung ở nồng độ cuối 20ng/mL. IL-2 được bảo quản ở

dạng dung dịch gốc 4µg/mL, như được xác định bởi nhà sản xuất, ở khoảng –20°C thành các phần nhỏ và pha loãng theo tỷ lệ 1:50 với môi trường thử nghiệm (đến 80ng/mL) ngay trước khi sử dụng. Phần trong các lỗ được trộn bằng cách cạo kỹ các bên của đĩa nhiều lần sau đó ủ ở khoảng 37°C trong khoảng 15 phút. Thử nghiệm được kết thúc bằng cách bổ sung 5µL đệm phân giải 5x AlphaScreen và lắc trên máy lắc obital trong khoảng 10 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp hạt nhận alphascreen được hoàn nguyên theo quy trình Perkin Elmer. 30µL/lỗ hỗn hợp hạt nhận Alphascreen đã hoàn nguyên được bổ sung, bọc bằng các phiến sau đó lắc trên máy lắc obital trong khoảng 2 phút trên cao sau đó khoảng 2 giờ ở dưới thấp. Hỗn hợp hạt cho được hoàn nguyên theo quy trình Perkin Elmer's AlphaScreen; bổ sung 12µL/lỗ, phủ các phiến sau đó trong khoảng 2 phút trên cao và khoảng 2 giờ ở dưới thấp. Các đĩa được đọc trên máy đọc EnVision theo hướng dẫn thực hiện quy trình của Perkin Elmer's AlphaScreen.

Thử nghiệm tế bào TF-1 IL-6 pSTAT3

Nguyên liệu:

Tế bào TF-1 (ATCC #CRL-2003). Môi trường nuôi cấy: môi trường DMEM (Gibco 11960-044) với L-glutamin 2mM (Gibco 25030-081), HEPES 10mM (Gibco 15630-080), Pen/Strep 100µg/mL (Gibco 15140-122), natri bicacbonat 1,5g/L (Gibco 25080-094), natri pyruvat 1mM (Gibco 11360-070), FBS bất hoạt bởi nhiệt 10% (Gibco 10437-028), và GM-CSF 2ng/mL (R&D 215-GM-010). Nguyên liệu khác được sử dụng trong thử nghiệm này: DMSO (Sigma D2650), đĩa pha loãng 96 lỗ (polypropylen) (Corning 3365), các đĩa thử nghiệm 96 lỗ (trắng, ½ diện tích, 96 lỗ) (Corning 3642), D-PBS (Gibco 14040133), IL-6 (R&D 206-IL/CF-050 (50 µg)), kit Alphascreen pSTAT3 (Perkin Elmer TGRS3S10K) và kit Alphascreen protein A (Perkin Elmer 6760617M).

Phương pháp:

Trước khi thử nghiệm, tế bào được nuôi cấy trong khoảng 18 giờ trong môi trường nuôi cấy không có GM-CSF. Hợp chất thử nghiệm hoặc đối chứng được hòa tan và pha loãng dần trong DMSO 100%. DMSO gốc sau đó được pha loãng theo tỷ lệ 1:50 trong môi trường nuôi cấy tế bào để tạo ra dung dịch gốc chứa hợp chất 4x (chứa 2% DMSO). Sử dụng đĩa Corning trắng 96 lỗ, ½ diện tích, các tế bào được dàn lên đĩa với nồng độ $2x10^7$/10µL/lỗ trong 10µL môi trường sau đó bổ sung 5µL dung dịch gốc chứa

hợp chất thử nghiệm 4x thành hai bản sao. Các tế bào được ủ với hợp chất trong khoảng 0,5 giờ ở khoảng 37°C sau đó bổ sung 5µL chứa IL-6 400ng/mL. IL-6 được bảo quản thành các phần nhỏ 10µg/mL sử dụng D-PBS không có nội độc tố (0,1% BSA) ở khoảng –20°C. Trước khi thử nghiệm, IL-6 được pha loãng đến 400ng/mL trong môi trường nuôi cấy và áp dụng (5µL/lỗ) cho tất cả các lỗ, trừ các lỗ chứa đối chứng âm khi bổ sung 5µL/lỗ môi trường. Phần trong các lỗ được trộn kỹ bằng cách cạo các bên của đĩa nhiều lần. Các đĩa được ủ khoảng 37°C trong khoảng 30 phút. Các tế bào được phân giải bằng cách bổ sung 5µL đệm phân giải tế bào 5X AlphaScreen vào tất cả các lỗ, lắc trong khoảng 10 phút ở nhiệt độ phòng sau đó thử nghiệm. Theo cách khác, các đĩa thử nghiệm có thể được làm lạnh ở khoảng –80°C và sau đó được làm tan ở nhiệt độ phòng. Sử dụng kit thử nghiệm pSTAT3 SureFire (Perkin Elmer #TGRS3S10K), hỗn hợp hạt nhận được hoàn nguyên theo hướng dẫn quy trình Perkin Elmer's AlphaScreen. 30µL được bổ sung vào mỗi lỗ sau đó đĩa này được bọc bằng các tấm mỏng và lắc trên máy lắc orbital trong khoảng 2 phút trên cao, sau đó khoảng 2 giờ dưới thấp ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp hạt cho được hoàn nguyên theo hướng dẫn của quy trình Perkin Elmer's AlphaScreen. 12µL được bổ sung vào mỗi lỗ, sau đó bọc bằng các tấm mỏng và lắc trên máy lắc orbital trong khoảng 2 phút trên cao, sau đó trong khoảng 2 giờ dưới thấp ở khoảng 37°C. Các đĩa được đọc trên máy đọc đĩa EnVision theo hướng dẫn sử dụng của Perkin Elmer's AlphaScreen ở nhiệt độ phòng.

Thử nghiệm tế bào UT7/EPO pSTAT5

Nguyên liệu:

Các tế bào UT7/EPO được chuyển đoạn với erythropoietin (EPO), tách hai lần mỗi tuần và môi trường nuôi cấy mới được làm tan băng và bổ sung vào các thời điểm tách. Môi trường nuôi cấy: môi trường DMEM (Gibco 11960-044) với L-glutamin 2mM (Gibco 25030-081), HEPES 10mM (Gibco 15630-080), 100U/mL Pen/Strep (Gibco 15140-122), 10% FBS bất hoạt bởi nhiệt (Gibco 10437-028), EPO (5µL/mL = 7,1µL dung dịch gốc 7µg/mL trong mỗi mL môi trường). Môi trường thử nghiệm: DMEM, L-glutamin 2mM, 5% FBS, HEPES 10mM. Các nguyên liệu khác được sử dụng trong thử nghiệm này: DMSO (Sigma D2650), đĩa pha loãng 96 lỗ (polypropylen) (Corning 3365), các đĩa thử nghiệm 96 lỗ (trắng, ½ diện tích, 96 lỗ) (Corning 3642), D-

PBS (Gibco 14040133), IL-2 (R&D 202-IL-10 (10 μg)), Kit Alphascreen pSTAT5 (Perkin Elmer TGRS5S10K) và kit Alphascreen protein A (Perkin Elmer 6760617M).

Phương pháp:

Các tế bào nuôi cấy trong khoảng 16 giờ không có EPO trước khi chạy thử nghiệm. Hợp chất thử nghiệm hoặc đối chứng được hòa tan và pha loãng dần trong DMSO 100%. DMSO gốc sau đó được pha loãng theo tỷ lệ 1:50 trong môi trường nuôi cấy tế bào để tạo ra dung dịch gốc chứa hợp chất 4x (chứa 2% DMSO). Sử dụng đĩa Corning trắng 96 lỗ, ½ diện tích, các tế bào được dàn lên đĩa ở nồng độ $2x10^5$/10μL/lỗ trong 10μL môi trường sau đó bổ sung 5μL dung dịch gốc chứa hợp chất thử nghiệm 4x thành hai bản sao. Các tế bào được ủ với hợp chất trong khoảng 0,5 giờ ở khoảng 37°C. Sau khi ủ, 5μL EPO được bổ sung để tạo ra nồng độ cuối là 1nM EPO. Phần trong các lỗ được trộn bằng cách cạo kỹ các bên của đĩa nhiều lần sau đó ủ ở khoảng 37°C trong khoảng 20 phút. 5μL đệm phân giải 5x AlphaScreen được bổ sung, sau đó lắc trên máy lắc orbital trong khoảng 10 phút ở nhiệt độ phòng. 30μL/lỗ các hạt nhận được bổ sung vào sau khi hoàn nguyên theo quy trình Perkin Elmer's AlphaScreen, bọc bằng các tấm mỏng và lắc trên máy lắc orbital trong khoảng 2 phút trên cao, sau đó trong khoảng 2 giờ dưới thấp. Các hạt cho được hoàn nguyên theo hướng dẫn sử dụng của Perkin Elmer's AlphaScreen sau đó bổ sung 12 μL/lỗ, bọc bằng các tấm mỏng và lắc trên máy lắc orbital trong khoảng 2 phút trên cao, khoảng 2 giờ dưới thấp. Các đĩa được đọc trên máy đọc EnVision theo hướng dẫn sử dụng của Perkin Elmer's AlphaScreen.

Sự mất hạt do kháng nguyên của tế bào RBL-2H3:

Các tế bào RBL-2H3 được duy trì trong các bình T75 ở khoảng 37°C và 5% CO_2, và cấy chuyển mỗi 3-4 ngày một lần. Để thu hoạch tế bào, 20mL PBS được sử dụng để tráng bình một lần, và sau đó 3mL Trypsin-EDTA được bổ sung và ủ ở khoảng 37°C trong khoảng 2 phút. Các tế bào được chuyển vào ống có 20mL môi trường, lắc xuống với tốc độ 1000 RPM ở nhiệt độ phòng trong khoảng 5 phút và tạo huyền phù lại ở nồng độ 1 x 10^6 tế bào/mL. Tế bào được làm nhạy bằng cách bổ sung IgE chuột đặc hiệu DNP đến nồng độ cuối là 0,1μg/mL. 50μL tế bào được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa đáy phẳng 96 lỗ (50 x 10^3 tế bào/lỗ) và ủ qua đêm ở khoảng 37°C trong điều kiện 5% CO_2. Ngày hôm sau, hợp chất được điều chế trong DMSO 100% ở 10mM. Mỗi hợp chất sau đó được pha loãng dần theo tỷ lệ 1:4 sáu lần trong DMSO 100%. Mỗi nồng độ pha

loãng của hợp chất sau đó được pha loãng theo tỷ lệ 1:20 và sau đó theo tỷ lệ 1:25, cả hai nồng độ pha loãng này đều trong đệm Tyrode. Môi trường được hút từ các đĩa tế bào và tế bào được tráng hai lần bằng 100µL đệm Tyrode (làm ấm trước đến khoảng 37°C). 50µL hợp chất được pha loãng trong đệm Tyrode được bổ sung vào mỗi lỗ và các đĩa được ủ trong khoảng 15 phút ở khoảng 37°C trong điều kiện 5% CO_2. Sau đó, 50µL DNP-HSA 0,2µg/mL trong đệm Tyrode được bổ sung vào mỗi lỗ và các đĩa được ủ trong khoảng 30 phút ở khoảng 37°C trong điều kiện 5% CO_2. Nồng độ cuối của các thành phần khác nhau trong hỗn hợp ủ là 0,002 – 10µM hợp chất, DMSO 0,1%, và DNP-HAS 0,1µg/mL. Với đối chứng thứ nhất, 0,2% DMSO (không có hợp chất) trong đệm Tyrode được bổ sung vào các lỗ để xác định sự giải phóng được kích thích tối đa. Với đối chứng thứ hai, đệm Tyrode không có DNP-HSA được bổ sung vào các lỗ có chứa 0,2% DMSO không chứa hợp chất để xác định sự giải phóng không được kích thích. Mỗi điều kiện (hợp chất và đối chứng) được sắp đặt thành bộ ba lỗ. Khi kết thúc ủ 30 phút, 50µL phần dịch nổi được chuyển vào đĩa 96 lỗ mới. Phần dịch nổi còn lại trong các đĩa có lỗ được hút và thay thế bằng 50µL Triton X-100 0,1% trong đệm Tyrode để ly giải tế bào. Sau đó, 50µL 4-nitrophenyl N-axetyl-β-D-glucosaminit (pNAG) 1,8mM vừa điều chế được bổ sung vào mỗi lỗ chứa chất nổi và dịch ly giải tế bào và các đĩa được ủ trong khoảng 60 phút ở khoảng 37°C trong 5% CO_2. 100µL 7,5mg/mL natri bicacbonat được bổ sung vào mỗi lỗ để dừng phản ứng. Sau đó, các đĩa sau đó được đọc ở bước sóng 405nm trên máy đọc đĩa Molecular Devices SpectraMax 250.

Tính toán kết quả

1) Giá trị OD_{405} của đĩa gốc thu được từ các lỗ chứa đệm Tyrode và pNAG (không có chất nổi hoặc dịch ly giải) được trừ cho giá trị đọc OD_{405} của mỗi lỗ chứa chất nổi hoặc dịch ly giải.

2) Sự giải phóng đối với mỗi lỗ được thể hiện là phần trăm giải phóng tổng cộng đối với lỗ này, khi đó sự giải phóng tổng cộng là gấp đôi sự giải phóng trong chất nổi cộng với sự giải phóng trong dịch ly giải tế bào. Tính toán này hiệu chỉnh số tế bào biến đổi trong mỗi lỗ.

3) Đáp ứng tối đa là đáp ứng trung bình của các lỗ chứa DNP-HSA nhưng không có hợp chất.

4) Đáp ứng tối thiểu là đáp ứng trung bình của các lỗ không chứa DNP-HSA và không chứa hợp chất.

5) Đáp ứng trng mỗi lỗ chứa hợp chất được tính toán là phần trăm của đáp ứng tối đa (biểu diễn là % đối chứng) khi đáp ứng tối đa là 100% và đáp ứng tối thiểu là 0%.

6) Đường cong đáp ứng theo liều được vẽ đối với mỗi hợp chất và giá trị IC_{50} của đường cong được tính toán bằng phần mềm Prism GraphPad và phân tích hồi quy bình phương tối thiểu ko tuyến tính.

Đánh giá *in vivo* cấp tính sự ức chế JAK bởi hợp chất được đánh giá bằng:

Sự sản xuất xytokin do concanavalin A (Con A) ở chuột Lewis

Hợp chất thử nghiệm được bào chế trong chất dẫn trơ (ví dụ, nhưng không giới hạn ở, hydroxypropylmetyl xenluloza 0,5% (Sigma, cat # H3785)/Tween 80 0,02% (Sigma, cat # 4780) trong nước) ở nồng độ mong muốn để đạt được các liều trong khoảng từ 0,01- 100mg/kg. Chuột đực Lewis 6 tuần tuổi (125g-150g) (Charles River Laboratories) được dùng liều là hợp chất qua đường miệng, ở thời gian 0 (0 phút). Sau khoảng 30 phút, chuột được tiêm vào trong tĩnh mạch (i.v.) Concanavalin A 10mg/kg (Con A, AmershamBioscience, cat #17-0450-01) được hòa tan trong PBS (Invitrogen, cat # 14190). Khoảng 4 giờ sau, chuột được lấy máu ở tim và huyết tương của chúng được phân tích mức IL-2 (kit ELISA: R&D Systems cat #R2000) và IFN-γ (kit ELISA: R&D Systems cat #RIF00).

Đánh giá *in vivo* cấp tính sự ức chế truyền tín hiệu thụ thể Fcγ của hợp chất được đánh giá như sau:

Mô hình Arthus bị động thuận nghịch

Vào ngày 0, OVA được pha chế đến nồng độ 17,5mg/mL, trong PBS bằng cách lắc nhẹ cho đến khi tạo ra dung dịch. Sau đó, dung dịch xanh Evans 2% (Sigma Aldrich, cat # E2129) được bổ sung vào để làm tăng gấp đôi thể tích để nồng độ cuối OVA là 8,75mg/mL và thuốc nhuộm xanh Evans là 1%. Kháng thể kháng OVA (Abazyme), nồng độ gốc 10mg/mL, được làm tan băng và tạo ra dung dịch 400µg/100µL với PBS. Hợp chất được điều chế bằng cách bổ sung chất dẫn, HPMC 0,5% với Tween 80 0,02%, và quay trong khoảng 15 giây, sau đó đồng nhất trong tối thiểu là 2 phút ở tốc độ 28,000 rpm cho đến khi có huyền phù hạt nhỏ mà không còn các cục vón hợp chất. Chuột được

cân và dùng hợp chất ở thời điểm t-max được xác định trước dựa trên các nghiên cứu dược động học. Sau đó, chuột được đưa vào gây mê tổng quát bằng hỗn hợp 5% isofloran và oxy và cạo lông. Sử dụng xi lanh insulin 1/2mL, tiêm ở hai vị trí i.d., một vị trí với 100µL kháng thể kháng OVA 400µg/100µL, và một vị trí với 100µL PBS vô khuẩn. Mỗi vị trí sau đó được khoanh tròn bằng bút đánh dấu không phai để sau đó cấy mô. Ngay sau khi tiêm i.d., các con vật được tiêm 200µL hỗn hợp OVA (10mg/kg)/xanh Evans i.v., sử dụng xi lanh insulin 1/2mL. Khoảng 4 giờ sau khi tiêm, chuột được gây chết nhẹ nhàng, lấy máu qua lỗ chọc ở tim và máu được lấy bằng ống tách huyết tương. Các mẫu máu được bảo quản trên đá cho đến khi ly tâm (trong khoảng 2 giờ lấy máu). Lấy mỗi vị trí tiêm ra bằng ống dập sinh thiết dùng 1 lần (Acuderm Acu-Punch Disposable 12mm), cắt thành 4 mảnh và đặt trong các ống eppendorf 2mL đã được đánh dấu trước. Một mL DMF được bổ sung vào mỗi ống sinh thiết và đặt trong máy giữ nhiệt trong khoảng 24 giờ ở khoảng 50°C. Khoảng 24 giờ sau khi ủ 100µL mỗi mẫu được bổ sung vào đĩa đáy phẳng 96 lỗ. Các mẫu được đọc ở bước sóng 620nm trên máy đọc đĩa bằng phần mềm Softmax để đo mức thuốc nhuộm xanh Evan. Loại kết quả gốc bằng cách lấy giá trị OD của vị trí tiêm kháng OVA trừ đi giá trị OD từ vị trí tiêm PBS với đối với mỗi con vật riêng biệt.Các mẫu huyết tương được lắc xuống trong máy vi ly tâm trong khoảng 5 phút ở 16,1 rcf. 200µL huyết tương được đặt vào trong ống eppendorf 1,7mL để đo mức dược chất và các ống được bảo quản ở -80°C cho đến khi đánh giá.

Hiệu quả *in vivo* mãn tính của hợp chất trên mô hình bệnh viêm khớp anc được đo như sau:

Viêm khớp do tá dược (AIA) ở chuột Lewis

Chuột cái Lewis, (6 tuần tuổi, trọng lượng 125g-150g từ Charles River Laboratories) được gây miễn dịch qua da (i.d.) trong gót chân sau bên phải bằng 100µL huyền phù chứa dầu khoáng (Sigma, cat # M5905) và chứa 200µg *M. tuberculosis*, H37RA (Difco, cat # 231141). Sự viêm xuất hiện ở chân sau mặt bên phía ngoài (bên trái) bảy ngày sau khi gây miễn dịch lần đầu tiên. Bảy ngày sau khi gây miễn dịch, hợp chất được điều chế trong chất dẫn trơ (ví dụ, nhưng không giới hạn ở hydroxypropylmetyl xenluloza 0,5% (Sigma, cat #H3785)/Tween 80 0,02% (Sigma, cat # 4780) trong nước) và sử dụng qua đường miệng một lần hoặc hai lần hằng ngày trong

ít nhất 10 ngày. Thể tích chân ban đầu được đo vào ngày 0 bằng máy ghi thể tích chiếm của nước (Vgo Basile North America Inc. PA 19473, Model # 7140). Chuột được gây mê nhẹ bằng chất gây mê dạng hít (isofluran) và chân sau mặt bên phía ngoài (bên trái) được nhúng vào plethysmograph và thể tích chân được ghi lại. Chuột được ghi điểm mỗi ngày khác cho đến ngày thứ 17 sau khi gây miễn dịch. Vào ngày 17 sau khi gây miễn dịch, tất cả chuột bị rút máu bằng cách chích tim trong điều kiện gây mê isofluran, và chân sau bên trái được lấy để đánh giá sự ảnh hưởng trên sự ăn mòn xương bằng máy quét micro-CT (SCANCO Medical, Southeastern, PA, Model # µCT 40) ở cỡ voxel là 18µm, ngưỡng là 400, sigma-gauxơ 0,8, gauxơ hỗ trợ 1,0. Thể tích và mật độ xương được xác định trong tiêu bản dọc 360µm (200 lát) bao gồm tiêu bản xương cổ chân của chân. Tiêu bản 360µm được phân tích từ đáy khối xương bàn chân đến đỉnh của xương chày, với điểm đối chứng thấp hơn được cố định ở khớp của xương bàn chân đến xương chày. Sự tiếp xúc của dược chất được xác định trong huyết tương bằng LC/MS.

Hoặc:

Viêm khớp do colagen (CIA) ở chuột Lewis

Vào ngày -1, Colagen Typ II (CII), tan được từ khoang mũi của bò (Elastin Products, Cat #CN276) được cân cho liều 600µg/chuột, axit axetic 0,01M (150µL HOAc USP grade. J.T.Baker, order# 9522-03, và 250mL Milli Q Nước) được bổ sung vào để đạt nồng độ 4mg/mL. Ống thủy tinh được phủ bằng phiến nhôm và đặt trên bộ phận thăng bằng ở khoảng 4°C qua đêm. Vào ngày 0, dung dịch gốc colagen được pha loãng theo tỷ lệ 1:1 với tá dược Freund không hoàn chỉnh (IFA) (Difco labs, cat #263910) bằng xi lanh thủy tinh có khóa Hamilton luer (SGE Syringe Perfection VWR cat # 007230), nồng độ cuối 2mg/mL. Chuột cái Lewis (Charles River Laboratories) được để thích nghi trong 7 ngày ở thời điểm gây miễn dịch cân trọng lượng khoảng 150g được gây mê trong buồng gây mê bằng isofluran (5%) và oxy. Khi chuột đã gây mê hoàn toàn, chúng được chuyển vào buồng thở hình nón để duy trì gây mê trong khi tiêm. Chuột được cạo lông ở phía dưới của đuôi, 300µL colagen được tiêm i.d. trên mông của chuột, n=9 trong mỗi nhóm. 100µL ở 3 vị trí với xylanh có khóa 500µL leur và kim cỡ 27 g. Chuột đối chứng IFA được tiêm theo cùng cách đó (n=6). IFA là huyền phù theo tỷ lệ 1:1 với axit axetic 0,01M. Tiến hành tiêm tăng cường vào ngày 6 của nghiên cứu. Không cạo lông vào ngày này và tiến hành tiêm theo cùng cách như gây

miễn dịch. Sự viêm xuất hiện ở cả hai chân sau 10 ngày sau khi gây miễn dịch lần đầu tiên. 10 ngày sau khi gây miễn dịch, hợp chất này được pha chế trong chất dẫn trơ (ví dụ, nhưng không giới hạn ở, hydroxypropylmetyl xenluloza 0,5% (Sigma, cat # H3785)/Tween 80 0,02% (Sigma, cat # 4780) trong nước) và dùng qua đường miệng một hoặc hai lần mỗi ngày trong ít nhất 9 ngày. Thể tích chân ban đầu được đo vào ngày 7 bằng máy ghi thể tích chiếm chỗ của nước (Vgo Basile North America Inc. PA 19473, Model # 7140). Chuột được gây mê nhẹ bằng chất gây mê hít (isofluran) và cả hai chân sau được nhúng vào máy đo thể tích và thể tích của chân được ghi lại. Chuột được ghi điểm 2 đến 3 lần mỗi tuần đến ngày 18 sau khi gây miễn dịch. Vào ngày 18 sau khi gây miễn dịch, tất cả chuột bị hút máu bằng cách chích tim trong điều kiện gây mê isofluran, và lấy mẫu các chân sau để đánh giá ảnh hưởng lên sự ăn mòn xương bằng máy quét micro-CT (SCANCO Medical, Southeastern, PA, Model # µCT 40) ở cỡ voxel là 18µm, ngưỡng là 400, sigma-gauxơ 0,8, gauxơ hỗ trợ 1,0. Thể tích và mật độ xương được xác định đối với tiêu bản dọc 360µm (200 lát) bao gồm tiêu bản xương cổ chân của chân. Tiêu bản 360µm được phân tích từ đáy khối xương bàn chân đến đỉnh của xương chày, với điểm đối chứng thấp hơn cố định ở khớp của xương bàn chân đến xương chày. Sự tiếp xúc của dược chất được xác định trong huyết tương bằng LC/MS.

Hiệu quả *in vivo* mạn tính của hợp chất trên mô hình bệnh hen được đo bằng cách sau:

Mô hình bệnh hen ở chuột do OVA

Chuột cái Brown Norway (7-9 tuần tuổi) được gây mẫn cảm vào ngày 0 và 7 bằng 40µg ovalbumin (OVA) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) trong dung dịch 20mg/ml chứa Alum Imject (Pierce, Rockford, IL). Sau đó, chuột được dùng liều củng cố vào trong khí quản vào ngày 19 và 20 bằng 1,5µg OVA trong 50µL PBS. Việc chia liều chất ức chế bắt đầu vào ngày 18 và tiếp tục đến ngày 22. Vào ngày 22, 48 giờ sau khi kích thích lần thứ hai, chuột được đưa vào thử nghiệm chức năng phổi gây mê và bị kiềm chế. Chứng tăng đáp ứng đường thở (AHR) được đánh giá bằng cách đo biến đổi thể tích toàn bộ cơ thể. Ngắn gọn, gây mê bằng thiết bị phẫu thuật bằng cách tiêm trong màng bụng ketamin 60mg/kg và xylazin 5mg/kg (Henry Schein, Inc., Melville, NY). Ống thông khí quản được lồng bằng cách phẫu thuật vào giữa sụn khí quản thứ 3 và thứ 4. Sự thở tự phát được ngăn cản bằng cách tiêm tĩnh mạch cảnh 0,12mg/kg pancuroni bromua (Sigma-Aldrich, St Louis, MO). Động vật được đặt trong máy đo thể tích toàn

bộ cơ thể (Buxco Electronics, Inc., Wilmington, NC) và thông khí cơ học bằng không khí trong phòng 0,2mL với tốc độ 150 nhịp thở trên phút bằng bộ thông gió điều khiển thể tích (Harvard Apparatus, Framingham, MA). Áp suất trong phổi và dòng khí trong máy đo thể tích được đo bằng bộ cảm biến và sức chịu đựng của phổi được tính toán theo áp suất/dòng bằng phần mềm Biosystem Xa (Buxco Electronics). Độ bền của đường thở được đo khi bắt đầu và sau khi kích thích 3, 10, và 30mg/mL methacholin (Sigma Aldrich, St. Louis, MO) phân phối bằng máy khí dung siêu âm đồng trục. Khi hoàn thành thử nghiệm chức năng phổi, phổi được rửa sạch 3 lần bằng 1mL PBS tinh khiết. Thể tích từ lần rửa đầu tiên được ly tâm ở tốc độ 2000 rpm trong 5 phút, và phần nổi được bảo quản để phân tích sau đó. Thể tích của lần rửa thứ 2 đến thứ 3 được bổ sung vào viên có được lần rửa đầu tiên và sau đó xử lý để đánh giá sự xâm nhập tế bào bằng cách đếm dòng tế bào. Huyết tương được thu gom từ máu được lấy từ gian tĩnh mạch và được sử dụng để định lượng nồng độ dược chất.

Nội dung của tất cả tài liệu tham khảo, bao gồm các tạp chí, patent và đơn yêu cầu cấp patent đã công bố, được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn.

Các ví dụ sau nhằm mục đích minh họa mà không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

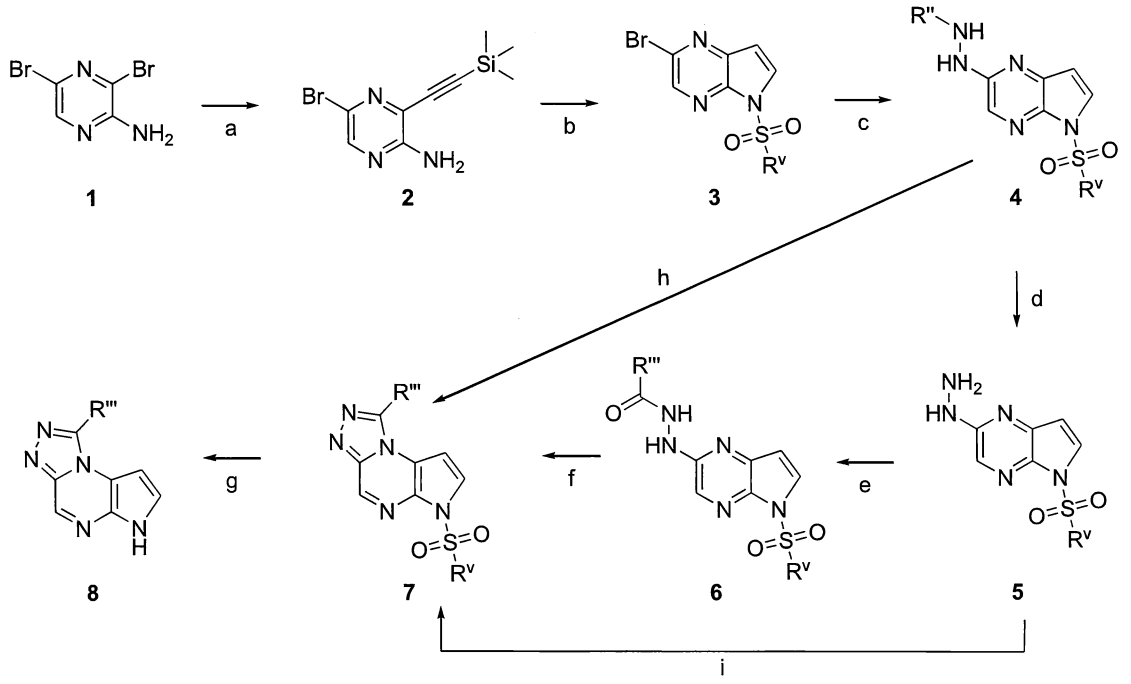
Quy trình tổng hợp tổng quát

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các biến đổi tổng hợp được minh họa trong Sơ đồ phản ứng I- XXVIII. Nguyên liệu bắt đầu có bán trên thị trường, có thể được điều chế bởi các quy trình được mô tả trong đây, bởi các quy trình đã biết, hoặc bởi các quy trình đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa hữu cơ biết rõ. Phương pháp để điều chế hợp chất pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng I. Trong Sơ đồ phản ứng I, bước a, 3,5-dibromopyrazin-2-amin **1** có sẵn trên thị trường được phản ứng với (trimetylsilyl)axetylen bằng cách kết hợp chéo Sonogashira bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ Ví dụ 1 hoặc WO2006058120A1) để thu được alkyn **2.** Alkyn **2** có thể được đóng vòng (Sơ đồ phản ứng I, bước b) để thu được pyrolo[2,3-*b*]pyrazin được bảo vệ **3** bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ Ví dụ 1 hoặc WO2006058120A1). Trong Sơ đồ phản ứng I, bước c, hydrazin thế được đưa vào bằng

phản ứng với pyrolopyrazin **3** trong các điều kiện amin hóa Buchwald-Hartwig (ví dụ Ví dụ 1 hoặc *Advanced Synthesis & Catalysis* **2004**, *346*, 1599-1626) để thu được pyrolopyrazin **4**. Nếu R" là pyrolopyrazin **4** sao cho chứa hydrazit (R"= -C (O)R'"), nguyên liệu này có thể được đóng vòng trực tiếp thành pyrolotriazolopyrazin **7** (Sơ đồ phản ứng I, bước h) sử dụng các điều kiện như mô tả trong Quy trình tổng quát **B** hoặc **ZZZZ** hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17* (12), 3373-3377 hoặc *Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, *33* (9), 2326-2334). Nếu R" là nhóm bảo vệ, sự loại nhóm bảo vệ của hợp chất **4** (Sơ đồ phản ứng I, bước d) để thu được hydrazinylpyrolopyrazin **5** có thể được tiến hành sử dụng các điều kiện như mô tả trong Quy trình tổng quát **E**, **E.1**, **F**, **F.1**, **Y** hoặc **BB**; hoặc Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience. Ví dụ, nhóm bảo vệ như nhóm *t*-butoxycarbonyl (Boc) có thể được loại bằng axit sử dụng các điều kiện như mô tả trong Ví dụ 1, Quy trình tổng quát **E và E.1**, hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, sách từ Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCH hoặc Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên). Sự hình thành hydrazit **6** từ hydrazinylpyrolopyrazin **5** (Sơ đồ phản ứng I, bước e) có thể được thực hiện bằng rất nhiều phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ bao gồm các điều kiện *in situ* như được mô tả trong Ví dụ 1, Quy trình tổng quát **A,** hoặc phương pháp kết hợp peptit chuẩn như trong Larock, R.C. được viện dẫn ở trên. Hydrazit **6** có thể đóng vòng thành pyrolotriazolopyrazin **7** sử dụng các điều kiện như mô tả trong Ví dụ 1, Quy trình tổng quát **B**, **OO**, **OO.1, hoặc ZZZZ,** hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17* (12), 3373-3377 hoặc *Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, *33* (9), 2326-34). Sự tạo chức tiếp nữa của hydrazit **6** hoặc pyrolotriazolopyrazin **7** có thể được tiến hành, nếu muốn, sử dụng các phản ứng đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Larock, R.C. được viện dẫn ở trên). Ví dụ, sự tạo amit, ure, sulfonamit, aryl amin, heteroaryl amin, sulfonyl ure, amin được thế, squaramit, hoặc guanidin có thể được điều chế từ pyrolotriazolopyrazin **7** chứa amin bậc 1 hoặc bậc 2 (ví dụ Quy trình tổng quát **G**, **H**, **I**, **J**, **J.1**, **XXX**, **EEEE**, **K**, **K.1**, **L**, **DD**, **QQ**, **RR**, **YY**,

ZZ sau đó **AAA**, **CCC**, **YYY**, **X**, **X.1**, **TTTT**, hoặc **EEEEE**). Cũng như vậy, sự loại nhóm bảo vệ của hydrazit **6** hoặc pyrolotriazolopyrazin **7** chứa amin bậc 1 hoặc bậc 2 được bảo vệ có thể được tiến hành sử dụng các điều kiện như mô tả trong Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên hoặc trong Quy trình tổng quát **E**, **E.1**, **F**, **F.1**, hoặc **BB**. Ví dụ, đối với R''' chứa nhóm bảo vệ như nhóm benzyloxycarbonyl (Cbz), nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ để tạo ra amin không được bảo vệ (ví dụ Quy trình tổng quát **F**, **F.1**, và **DDDDD**) và hợp chất không được bảo vệ **7** sau đó có thể được phản ứng tiếp như mô tả trên. Trong một số trường hợp, các phản ứng bổ sung cũng có thể xảy ra mà không cần tách pyrolotriazolopyrazin **7** ban đầu như thấy trong Quy trình tổng quát **C**. Theo cách khác, hydrazinylpyrolopyrazin **5** có thể được đóng vòng trực tiếp thành pyrolotriazolopyrazin **7** (Sơ đồ phản ứng I, bước i) sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **BBBBB.** Việc loại nhóm bảo vệ sulfonamit của pyrolotriazolopyrazin **7** có thể được thực hiện sử dụng các điều kiện như mô tả trong Ví dụ 1, Quy trình tổng quát **D**, **XXX**, **AAAA**, **BBBB**, hoặc **CCCC** hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, tài liệu từ Larock, R.C. hoặc Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên) để tạo ra pyrolotriazolopyrazin **8** (Sơ đồ phản ứng I, bước g). Việc tạo thêm chức cho nhóm R''' trong pyrolotriazolopyrazin **8** có thể được tiến hành, nếu muốn, sử dụng các phản ứng đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Larock, R.C. được viện dẫn ở trên). Ví dụ, amit, ure, sulfonamit, aryl amin, heteroaryl amin, sulfonyl ure, amin được thế, squaramit, hoặc guanidin có thể được điều chế từ pyrolotriazolopyrazin **8** với R''' chứa amin bậc 1 hoặc bậc 2 (ví dụ, Ví dụ 8-9 hoặc Quy trình tổng quát **G**, **H**, **I**, **J**, **J.1**, **XXX**, **EEEE**, **K**, **K.1**, **L**, **DD**, **QQ**, **RR**, **YY**, **ZZ** sau đó **AAA**, **CCC**, **YYY**, **X**, **X.1**, **TTTT**, hoặc **EEEEE**). Cũng vậy, sự loại nhóm bảo vệ của nhóm R''' trong pyrolotriazolopyrazin **8** để thu được hợp chất không được bảo vệ có thể được tiến hành sử dụng các điều kiện như mô tả trong Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên hoặc trong quy trình tổng quát **E**, **E.1**, **F**, **F.1**, **Y**, hoặc **BB**. Ví dụ, nhóm bảo vệ như nhóm benzyloxycarbonyl (Cbz) có thể được loại khỏi amin được bảo vệ để thu được amin không được bảo vệ (ví dụ Quy trình tổng quát **F**, **F.1**, và **DDDDD**) và hợp chất không được bảo vệ **8** sau đó có thể được phản ứng tiếp như được mô tả trên.

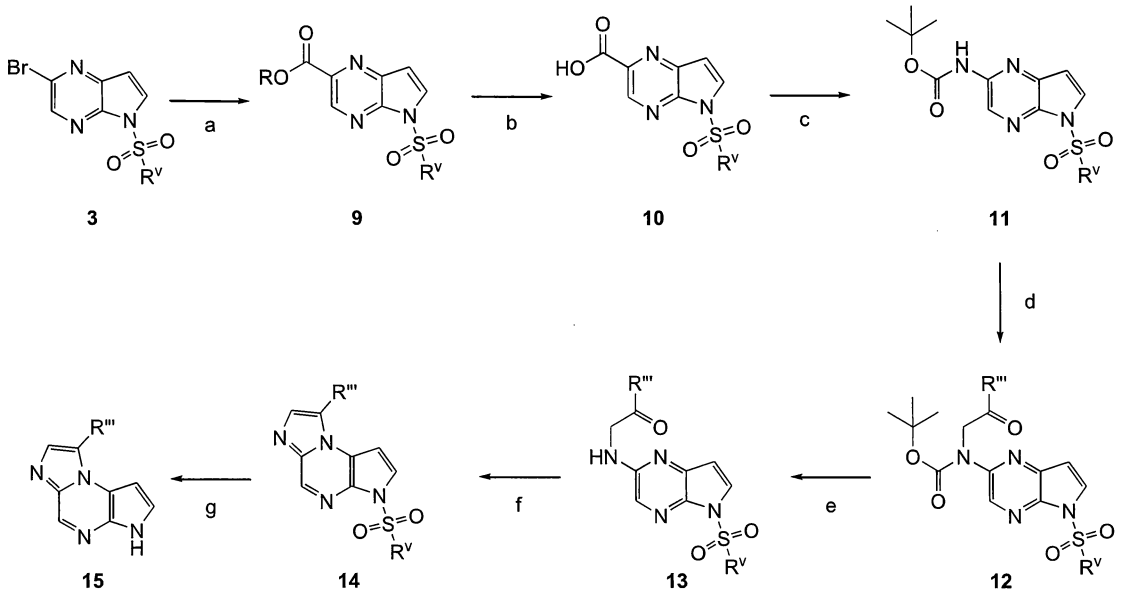
Sơ đồ phản ứng I



Phương pháp điều chế hợp chất imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng II. Trong bước a, sự carbonyl hóa qua trung gian Pd hợp chất pyrolopyrazin **3** tạo ra este **9** bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ như các phương pháp được mô tả trong Ví dụ 3; Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ, số US 2007293509; hoặc Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ, số US 2008248537. Thủy phân este **9** tạo ra axit **10** (Sơ đồ phản ứng II, bước b) bằng cách sử dụng các điều kiện đã biết rõ như các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 3 hoặc Quy trình tổng quát **Z**. Sự sắp xếp lại Curtius được sử dụng để điều chế carbamat **11** như trình bày trong Sơ đồ phản ứng II, bước c sử dụng các điều kiện như mô tả trong Ví dụ 3 hoặc tham khảo trong Li, J.J. "Name Reactions. A Collection of Detailed Reaction Mechanisms, 2nd edition", 2003, Springer: New York. Sự alkyl hóa pyrolopyrazin-2-ylcarbamat **11 với** các 2-halometyl keton được thế thích hợp (có thể được điều chế qua các quy trình như được mô tả trong Quy trình tổng quát **R và LLLL**; *Tetrahedron Letters*, **1992**, (33), 309-312) bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ Quy trình tổng quát **S hoặc S.1**; *Tetrahedron Letters,* **2006**, *47* (34), 6113-6115; hoặc *Journal of Medicinal Chemistry,* **2005**, *48* (14), 4535-4546) thu được pyrolopyrazin **12** (Sơ đồ phản ứng II, bước d). Sự loại nhóm bảo vệ của pyrolopyrazin **12** thành pyrolopyrazin **13** (Sơ đồ phản ứng II, bước e) được thực hiện sử dụng các điều kiện như mô tả trong Quy trình tổng quát **E** và

E.1, hoặc trong Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên. Như trình bày trong Sơ đồ phản ứng II, bước f, sự đóng vòng pyrolopyrazin **13** thành imidazopyrolopyrazin **14** có thể được thực hiện bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Quy trình tổng quát **T** hoặc **KKKK**; Ví dụ 3, *European Journal of Medicinal Chemistry,* **2001**, *36* (3), 255-264; hoặc *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,* **2007**, *17* (5), 1233-1237). Việc tạo thêm chức cho nhóm R''' trong imidazopyrolopyrazin **14** có thể được tiến hành, nếu muốn, sử dụng các phản ứng đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Larock, R.C. được viện dẫn ở trên). Ví dụ, amit, ure, sulfonamit, aryl amin, heteroaryl amin, sulfonyl ure, amin được thế, squaramit, hoặc guanidin có thể được điều chế từ imidazopyrolopyrazin **14** với nhóm R''' chứa amin bậc 1 hoặc bậc 2 (ví dụ, Ví dụ 3, Ví dụ 7, hoặc Quy trình tổng quát **G**, **H**, **I**, **J**, **J.1**, **XXX**, **EEEE**, **K**, **K.1**, **L**, **DD**, **QQ**, **RR**, **YY**, **ZZ** sau đó **AAA**, **CCC**, **YYY**, **X**, **X.1**, **TTTT**, hoặc **EEEEE**). Cũng vậy, sự loại nhóm bảo vệ của nhóm R''' trong imidazopyrolopyrazin **14** để thu được hợp chất không được bảo vệ **14** có thể được tiến hành sử dụng các điều kiện như mô tả trong Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên hoặc trong Quy trình tổng quát **E**, **E.1**, **F**, **F.1**, **Y**, **hoặc BB** và hợp chất không được bảo vệ **14** sau đó có thể được phản ứng tiếp như mô tả trên. Việc loại nhóm bảo vệ sulfonamit của imidazopyrolopyrazin **14** có thể được thực hiện sử dụng các điều kiện như mô tả trong Ví dụ 3, Quy trình tổng quát **D**, **XXX**, **AAAA**, **BBBB**, hoặc **CCCC** hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, tài liệu từ Larock, R.C. hoặc Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên) để tạo ra imidazopyrolopyrazin **15** (Sơ đồ phản ứng II, bước g).

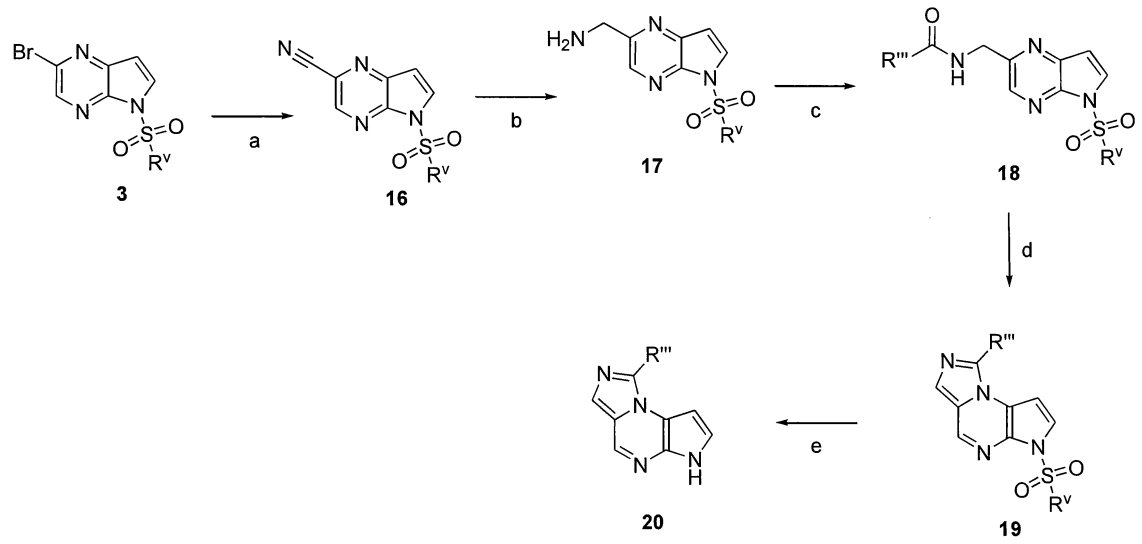
Sơ đồ phản ứng II



Phương pháp điều chế hợp chất imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng III. Trong bước a, xyanat hóa qua Pd các bromua **3** tạo ra nitril tương ứng **16** (ví dụ, Ví dụ 5 hoặc *Tetrahedron Letters* **1999**, *40* (47), 8193-8195). Sau đó khử nitril **16** tạo ra amin **17** (Sơ đồ phản ứng III, bước b) bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Ví dụ 5 hoặc *Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, *46* (4), 461-473). Sự kết hợp của amin **17** với axit tạo ra amit **18** (Sơ đồ phản ứng III, bước c) bằng cách sử dụng các điều kiện đã biết rõ như các điều kiện được đưa ra trong Ví dụ 5 hoặc Quy trình tổng quát **H**. Như trình bày trong Sơ đồ phản ứng III, bước d, sự đóng vòng của amit **18** có thể được thực hiện bằng cách biến đổi thành thioamit sau đó xử lý bằng tác nhân hoạt hóa (như muối thủy ngân, muối bạc hoặc muối đồng) tạo ra imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin **19** (ví dụ, Ví dụ 5 hoặc Quy trình tổng quát **Q**). Theo cách khác, nếu R''' chứa nitơ sao cho hợp chất **18** là ure thay cho amit, sau đó sự đóng vòng thành imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin **19** có thể được thực hiện bằng cách sử dụng $POCl_3$ như được mô tả trong Quy trình tổng quát **OO** hoặc **OO.1**. Sự loại nhóm bảo vệ sulfonamit của hợp chất **19** để tạo ra imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin **20** (Sơ đồ phản ứng III, bước e) có thể được tiến hành sử dụng các điều kiện như mô tả trong Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience, Quy trình tổng quát **D**, **XXX**, **AAAA**, **BBBB**, hoặc **CCCC**, hoặc Ví dụ 5. Việc tạo thêm chức cho nhóm R''' trong imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin **19 hoặc** imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-

e]pyrazin **20** có thể được tiến hành, nếu muốn, sử dụng các phản ứng đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Larock, R.C. được viện dẫn ở trên). Ví dụ, sự tạo ra amit, ure, sulfonamit, aryl amin, heteroaryl amin, sulfonyl ure, amin được thế, squaramit, hoặc guanidin có thể được thực hiện từ hợp chất **19** hoặc **20** với nhóm R''' chứa amin bậc 1 hoặc bậc 2 (ví dụ, Ví dụ 6, hoặc Quy trình tổng quát **G**, **H**, **I**, **J**, **J.1**, **XXX**, **EEEE**, **K**, **K.1**, **L**, **DD**, **QQ**, **RR**, **YY**, **ZZ** sau đó **AAA**, **CCC**, **YYY**, **X**, **X.1**, **TTTT**, hoặc **EEEEE**). Cũng vậy, sự loại nhóm bảo vệ của nhóm R''' trong hợp chất **19** hoặc **20** để thu được hợp chất không được bảo vệ có thể được tiến hành sử dụng các điều kiện như mô tả trong Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên hoặc trong Quy trình tổng quát **E**, **E.1**, **F hoặc F.1** và hợp chất không được bảo vệ sau đó có thể được phản ứng tiếp như mô tả trên.

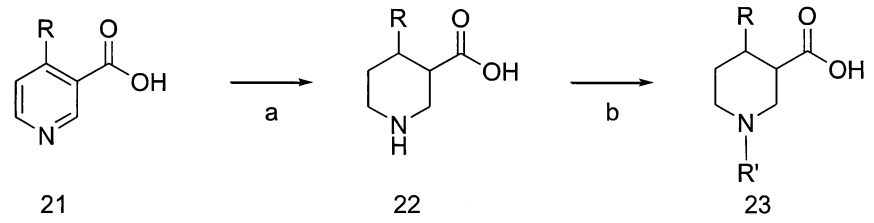
Sơ đồ phản ứng III



Phương pháp điều chế hợp chất axit piperidin-3-carboxylic được thế ở vị trí 4 theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng IV. Trong bước a, axit nicotinic được thế ở vị trí 4 **21** có thể bão hòa hoàn toàn bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Quy trình tổng quát **O** hoặc *Bioorganic và Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14* (17), 4453-4459). Các piperidin thu được **22** có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ amin thích hợp (Sơ đồ phản ứng IV, bước b) như được mô tả trong Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience; Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations,

2nd edition", 1999, Wiley-VCH hoặc Quy trình tổng quát **M**, **M.1**, hoặc **N** để tạo ra các piperidin được bảo vệ **23**.

Sơ đồ phản ứng IV

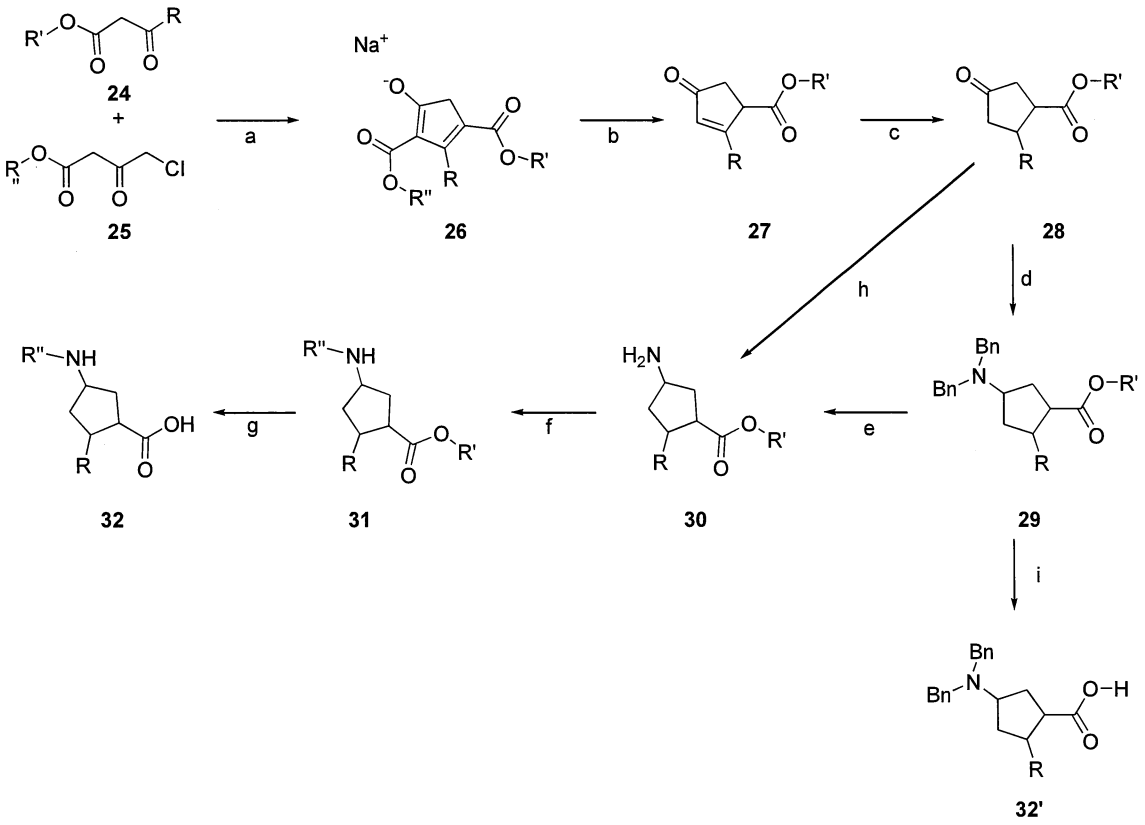


21 22 23

Phương pháp điều chế axit xyclopentyl carboxylic được thế nhóm amino **32** để sử dụng trong điều chế hợp chất theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng V. Trong bước a, β-ketoeste **24** có thể được ngưng tụ với alkyl 4-cloacetoaxetat **25** để tạo ra muối β-ketoeste enolat vòng **26** (ví dụ, Quy trình tổng quát **U**). Loại nhóm carboxyl hợp chất **26** để tạo ra α,β-keton không bão hòa **27** (Sơ đồ phản ứng V, bước b) được thực hiện bằng phương pháp chuẩn đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Quy trình tổng quát **V**). Như trình bày trong bước c, sự hydro hóa các α,β-keton không bão hòa **27** sẽ tạo ra các keton bão hòa **28** (ví dụ, Quy trình tổng quát **W** hoặc **W.1**). Amin hóa khử các keton **28** bằng dibenzylamin tạo ra hợp chất **29** (Sơ đồ phản ứng V, bước d) sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **X** hoặc **X.1**. Loại nhóm benzyl của hợp chất **29** có thể được thực hiện thông qua sự hydro hóa như được mô tả trong Quy trình tổng quát **Y** để tạo ra amin **30** (Sơ đồ phản ứng V, bước e). Các điều kiện khác có thể sử dụng để đạt được amin **30** từ các keton **28**, ví dụ, như được mô tả trong Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCH (Sơ đồ phản ứng V, bước h). Amin **30** có thể trải qua quá trình tạo chức thêm nữa sử dụng các phản ứng đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Larock, R.C. được viện dẫn ở trên). Ví dụ, amit, ure, sulfonamit, aryl amin, heteroaryl amin, sulfonyl ure, amin được thế, squaramit, hoặc guanidin có thể được điều chế từ amin **30** (ví dụ, Quy trình tổng quát **G**, **H**, **I**, **J**, **J.1**, **XXX**, **EEEE**, **K**, **K.1**, **L**, **DD**, **QQ**, **RR**, **YY**, **ZZ** sau đó **AAA**, **CCC**, **YYY**, **X**, **X.1**, **TTTT**, hoặc **EEEEE**) để tạo ra hợp chất **31** (Sơ đồ phản ứng V, bước f). Este của hợp chất **31** có thể thủy phân trong các điều kiện dung dịch axit hoặc bazơ để tạo ra axit carboxylic mong muốn **32** (Sơ đồ phản ứng V, bước g) sử dụng các điều kiện như mô tả trong Quy trình tổng quát **Z hoặc TT** hoặc Larock, R.C.

được viện dẫn ở trên). Cách khác, este của hợp chất **29** có thể thủy phân để tạo ra axit carboxylic trung gian **32'** như trình bày trong Sơ đồ phản ứng V, bước i, sử dụng các điều kiện dung dịch axit hoặc bazơ (ví dụ, Ví dụ điều chế TT.1).

Sơ đồ phản ứng V

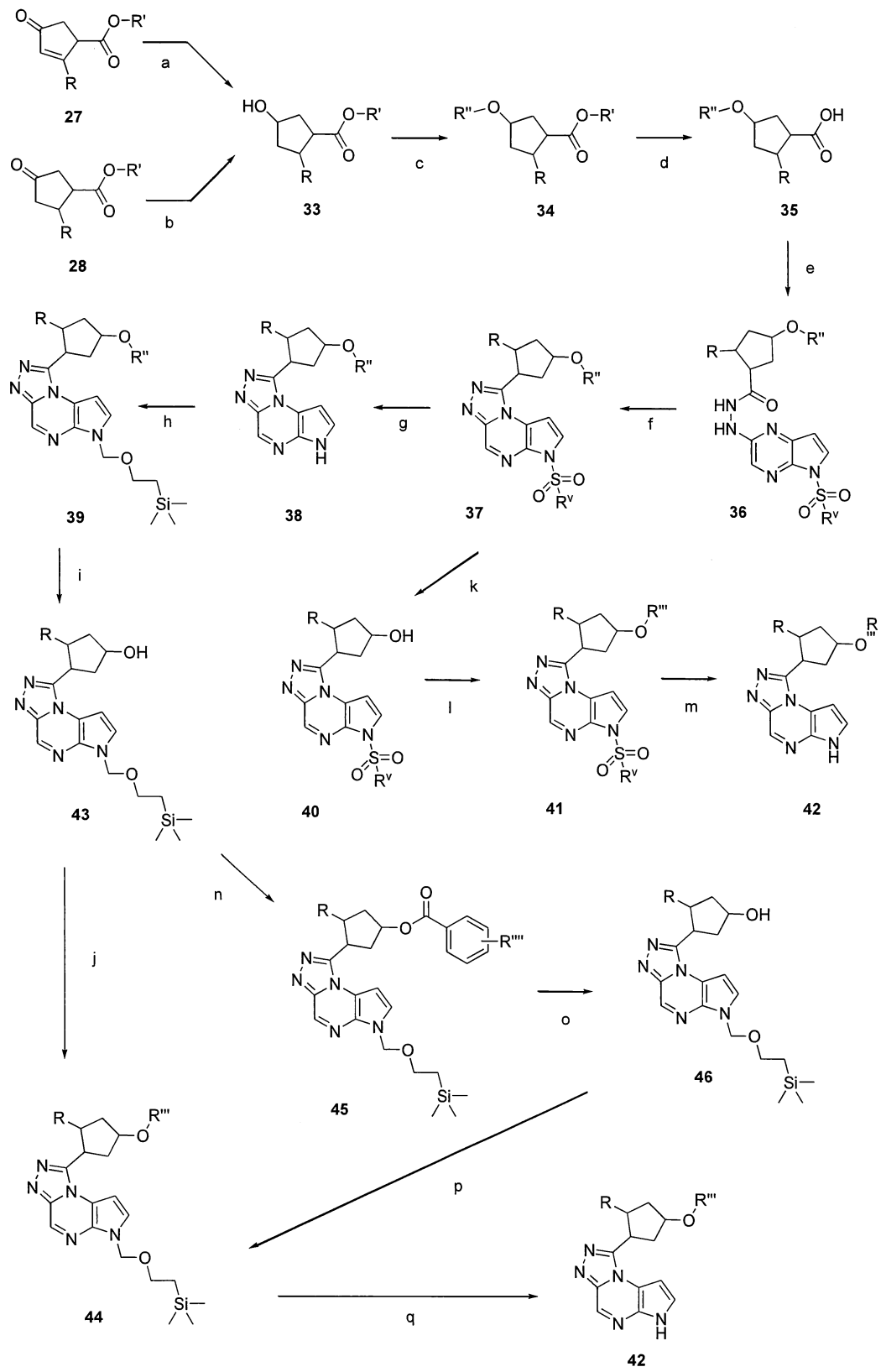


Phương pháp điều chế hợp chất 1-xyclopentyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin được thế ete theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng VI. Như trình bày trong bước a, sự khử các α,β-keton không bão hòa **27** đồng thời với sự khử keton này sẽ tạo ra các rượu bão hòa **33** (ví dụ, các điều kiện khử không đối xứng được mô tả trong Ví dụ 4). Các điều kiện khác có thể được sử dụng để đạt được rượu **33** từ các keton **28** thông qua việc khử (Sơ đồ phản ứng VI, bước b) như được mô tả trong Quy trình tổng quát **P** hoặc trong Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCH. Rượu **33** có thể được phản ứng để tạo ra ete **34** (Sơ đồ phản ứng VI, bước c) sử dụng các điều kiện như mô tả trong Quy trình tổng quát **EE** (có thể đòi hỏi sự điều chế ban đầu 2,2,2-tricloimidat như được mô tả trong Quy trình tổng quát **UU**), **II**, **JJ, hoặc VV** sau đó Quy trình tổng quát **FFF** hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, *Tet. Lett.* **1983**, *24* (48), 5363

hoặc Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience). Este của hợp chất **34** có thể thủy phân trong các điều kiện dung dịch axit hoặc bazơ để tạo ra axit carboxylic mong muốn **35** (Sơ đồ phản ứng VI, bước d), sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **Z hoặc TT** hoặc Larock, R.C. được viện dẫn ở trên. Sự hình thành hydrazit **36** từ hydrazinylpyrolopyrazin **5 và** axit carboxylic **35** (Sơ đồ phản ứng VI, bước e) có thể được thực hiện bằng rất nhiều phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ như các phương pháp được mô tả trong Quy trình tổng quát **A** hoặc phương pháp kết hợp peptit chuẩn như phương pháp trong Larock, R.C. được viện dẫn ở trên. Hydrazit **36** có thể đóng vòng thành pyrolotriazolopyrazin **37** (Sơ đồ phản ứng VI, bước f) sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **B** hoặc **ZZZZ** hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17* (12), 3373-3377 hoặc *Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, *33* (9), 2326-2334). Việc loại nhóm bảo vệ sulfonamit của pyrolotriazolopyrazin **37** có thể được thực hiện sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **D**, **AAAA**, **BBBB**, hoặc **CCCC** hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, tài liệu từ Larock, R.C. hoặc Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên) để tạo ra pyrolotriazolopyrazin **38** là sản phẩm cuối cùng hoặc chất trung gian (Sơ đồ phản ứng VI, bước g). Pyrolotriazolopyrazin **38** có thể được bảo vệ SEM (Sơ đồ phản ứng VI, bước h) sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **KK**, hoặc như được mô tả trong Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên. Nếu nhóm R" trong pyrolotriazolopyrazin **37 hoặc 39** là nhóm bảo vệ, nó có thể được loại nhóm bảo vệ để lần lượt tạo ra rượu **40** (Sơ đồ phản ứng VI, bước k) hoặc **43** (Sơ đồ phản ứng VI, bước i), sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên. Ví dụ, nhóm bảo vệ như nhóm *p*-metoxybenzyl (PMB) có thể được loại khỏi PMB-ete để thu được rượu không được bảo vệ (ví dụ Quy trình tổng quát **FF**) và hợp chất không được bảo vệ **40** hoặc **43** sau đó có thể được phản ứng tiếp. Phản ứng Mitsunobu của rượu **40 hoặc 43** có thể được sử dụng để điều chế ete hoặc este **41** (Sơ đồ phản ứng VI, bước l), **44** (Sơ đồ phản ứng VI, bước j), hoặc **45** (Sơ đồ phản ứng VI, bước n) với sự đảo ngược ở trung tâm phản ứng sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **II** hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung

bình trong lĩnh vực này biết rõ như trong Larock, R. C. được viện dẫn ở trên. Ngoài ra, ete **44** có thể được điều chế từ rượu **43** thông qua sự alkyl hóa sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **HHHH**. Theo cách khác, rượu **40** hoặc **43** có thể chuyển thành carbamat **41** hoặc **44** sử dụng các điều kiện đã biết như được mô tả trong Quy trình tổng quát **OOO**, **WWW** và **PPPP**. Việc loại nhóm bảo vệ sulfonamit của pyrolotriazolopyrazin **41** có thể được thực hiện sử dụng các điều kiện như mô tả trong Quy trình tổng quát **D**, **AAAA**, **BBBB**, **CCCC** hoặc **PPPP**, hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, tài liệu từ Larock, R.C. hoặc Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên) để tạo ra pyrolotriazolopyrazin **42** (Sơ đồ phản ứng VI, bước m). Nhóm este của este **45** có thể được tách để thu được rượu không được bảo vệ **46** (Sơ đồ phản ứng VI, bước o) sử dụng các điều kiện như mô tả trong Quy trình tổng quát **SS**. Rượu **46** có thể được phản ứng tiếp để tạo ra ete **44** (Sơ đồ phản ứng VI, bước p) qua phản ứng hóa học Mitsunobu (theo cách như mô tả với Sơ đồ phản ứng VI, bước j) hoặc bằng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **EE** (quy trình này có thể đòi hỏi sự điều chế 2,2,2-tricloimidate ban đầu như được mô tả trong Quy trình tổng quát **UU**) **hoặc JJ** hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, sách từ Larock, R.C. được viện dẫn ở trên). Nhóm bảo vệ SEM của pyrolotriazolopyrazin **44** có thể được loại bằng phương pháp như được mô tả trong Quy trình tổng quát **LL và LL.1**, hoặc sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên để tạo ra pyrolotriazolopyrazin **42** (Sơ đồ phản ứng VI, bước q).

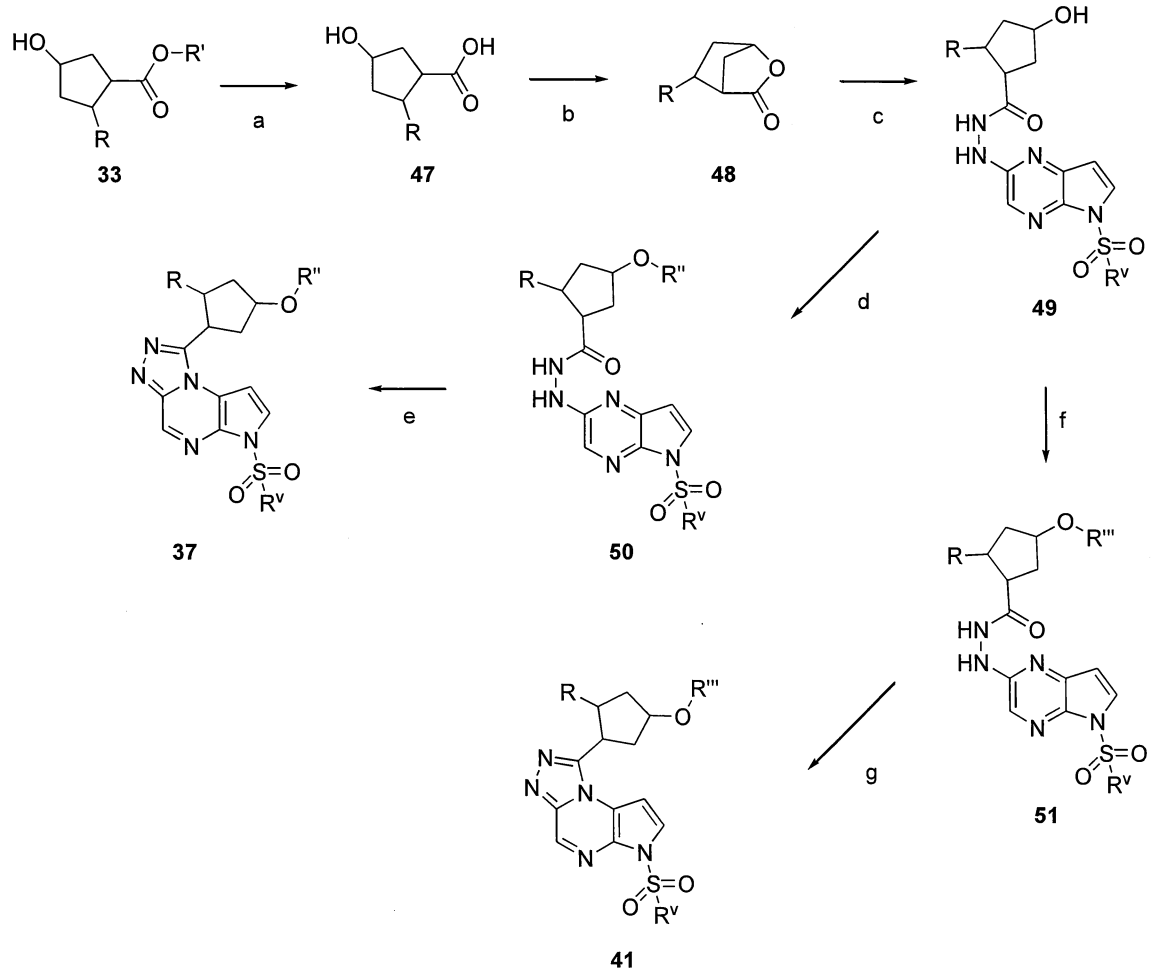
Sơ đồ phản ứng VI



Phương pháp thay thế để điều chế hợp chất 1-xyclopentyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin được thế ete theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng VII. Như được trình bày trong bước a, este của hợp chất **33** có thể được thủy

phân trong các điều kiện dung dịch axit hoặc bazơ để tạo ra axit carboxylic mong muốn **47**, sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **Z hoặc TT** hoặc Larock, R.C. được viện dẫn ở trên. Sự hình thành lacton **48** từ axit carboxylic **47** (Sơ đồ phản ứng VII, bước b) có thể được thực hiện bằng phương pháp như được mô tả trong Ví dụ 4, Quy trình tổng quát **GG**, hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ như trong Larock, R.C. được viện dẫn ở trên. Sự hình thành hydrazit **49** từ hydrazinylpyrolopyrazin **5 và** lacton **48** (Sơ đồ phản ứng VII, bước c) có thể được thực hiện bằng rất nhiều phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ như các phương pháp được mô tả trong Ví dụ 4 hoặc Quy trình tổng quát **HH**. Rượu **49** có thể được phản ứng để tạo ra ete **50** (Sơ đồ phản ứng VII, bước d) sử dụng các điều kiện như mô tả trong Quy trình tổng quát **VV** (quy trình này có thể đòi hỏi sự điều chế 2,2,2-tricloimidat đầu tiên như được mô tả trong Quy trình tổng quát **UU**) hoặc **JJ**, hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, *Tet. Lett.* **1983**, *24* (48), 5363). Phản ứng Mitsunobu của rượu **49** có thể được sử dụng để điều chế ete **51** (Sơ đồ phản ứng VII, bước f) với sự đảo ngược ở tâm phản ứng sử dụng các điều kiện như mô tả trong Ví dụ 4, Quy trình tổng quát **II**, hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ như trong Larock, R. C. được viện dẫn ở trên. Hydrazit **50 hoặc 51** có thể đóng vòng thành pyrolotriazolopyrazin **37** (Sơ đồ phản ứng VII, bước e) **hoặc 41** (Sơ đồ phản ứng VII, bước g) sử dụng các điều kiện như mô tả trong Ví dụ 4, Quy trình tổng quát **B** hoặc **ZZZZ,** hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17* (12), 3373-3377 hoặc *Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, *33* (9), 2326-2334). Sự xử lý thêm **37 hoặc 41** có thể có thể tiến hành như mô tả trong Sơ đồ phản ứng VI.

Sơ đồ phản ứng VII

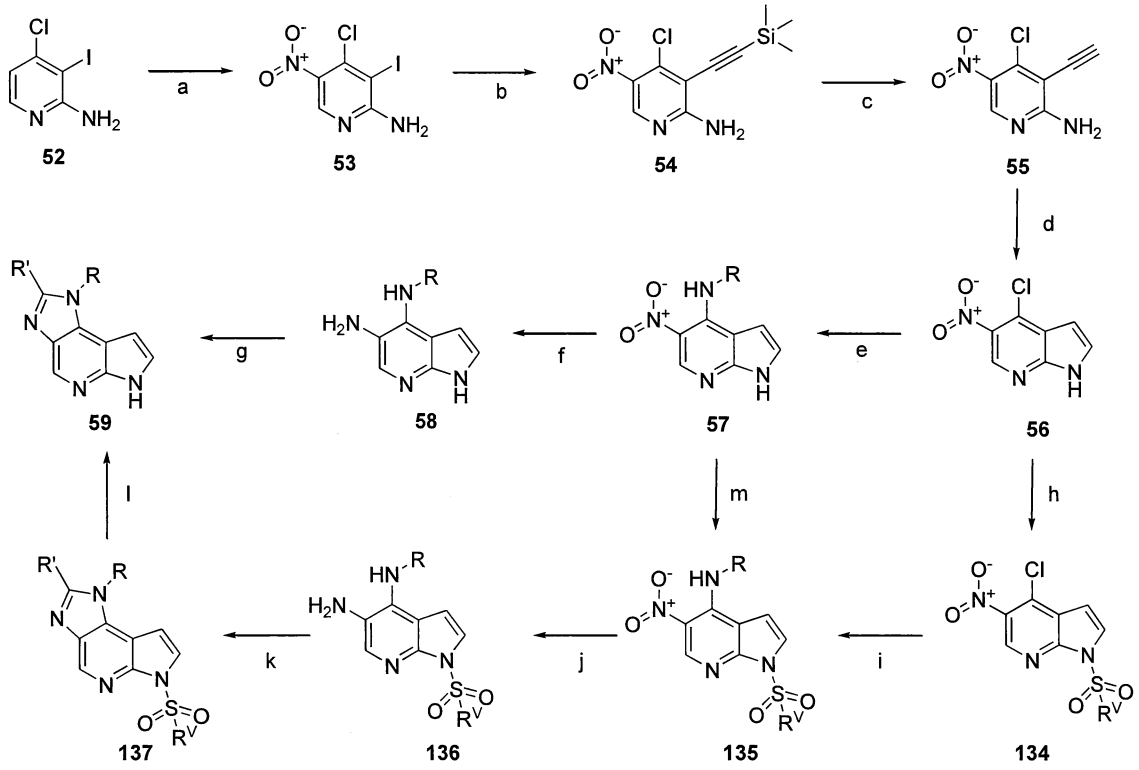


Phương pháp điều chế hợp chất 1,6-dihydroimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng VIII. Như trình bày trong bước a, 4-clo-3-iodopyridin-2-amin **52** có thể được nitrat hóa để tạo ra 4-clo-3-iodo-5-nitropyridin-2-amin **53** như được mô tả trong Ví dụ 21 hoặc trong Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCH. 4-clo-3-iodo-5-nitropyridin-2-amin **53** được phản ứng với (trimetylsilyl)axetylen thông qua phản ứng kết hợp chéo Sonogashira bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ Ví dụ 21 hoặc WO2006058120A1) để tạo ra 4-clo-5-nitro-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyridin-2-amin **54** (Sơ đồ phản ứng VIII, bước b). Như trình bày trong bước c, 4-clo-5-nitro-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyridin-2-amin **54** được loại nhóm bảo vệ để tạo ra 4-clo-3-etynyl-5-nitropyridin-2-amin **55** như được mô tả trong Ví dụ 21 hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, tài liệu từ Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition",

1999, Wiley-Interscience hoặc Larock, R.C. được viện dẫn ở trên). 4-clo-3-etynyl-5-nitropyridin-2-amin **55** được đóng vòng, như trình bày trong bước d, để tạo ra 4-clo-5-nitro-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin **56** như được mô tả trong Ví dụ 21, hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, như được mô tả trong WO2008004117). Như trình bày trong bước e, 1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin được thế amino **57** được điều chế bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Ví dụ 21 hoặc Larock, R.C. được viện dẫn ở trên). 1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin được thế diamino **58** (Sơ đồ phản ứng VIII, bước f) được điều chế từ sự khử các 1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin chứa nitro **57** bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Ví dụ 21, Quy trình tổng quát **BBB**, hoặc Larock, R.C. được viện dẫn ở trên). Như trình bày trong bước g, 1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin được thế diamino **58** có thể được đóng vòng như được mô tả trong Ví dụ 21 hoặc Quy trình tổng quát **DDD** để tạo ra 1,6-dihydroimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin **59**. Quá trình tạo chức thêm nữa của nhóm R trong 1,6-dihydroimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin **59** có thể được tiến hành, nếu muốn, sử dụng các phản ứng đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Larock, R.C. được viện dẫn ở trên). Ví dụ, amit, ure, sulfonamit, aryl amin, heteroaryl amin, sulfonyl ure, amin được thế, squaramit, hoặc guanidin có thể được điều chế từ 1,6-dihydroimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin **59** với nhóm R chứa amin bậc 1 hoặc bậc 2 (ví dụ Quy trình tổng quát **G**, **H**, **I**, **J**, **J.1**, **XXX**, **EEEE**, **K**, **K.1**, **L**, **DD**, **QQ**, **RR**, **YY**, **ZZ** sau đó **AAA**, **CCC**, **YYY**, **X**, **X.1**, **TTTT**, hoặc **EEEEE**). Cũng vậy, sự loại nhóm bảo vệ của nhóm R trong 1,6-dihydroimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin **59** để tạo ra hợp chất không được bảo vệ có thể được tiến hành sử dụng các điều kiện như mô tả trong Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên hoặc trong Quy trình tổng quát **E**, **E.1**, **F**, **F.1**, **Y**, hoặc **BB**. Ví dụ, nhóm bảo vệ như nhóm benzyloxycarbonyl (Cbz) có thể được loại khỏi amin được bảo vệ để thu được amin không được bảo vệ (ví dụ Quy trình tổng quát **F, F.1**, hoặc **Y**) và hợp chất không được bảo vệ **59** sau đó có thể được phản ứng tiếp như mô tả trên. Theo cách khác, chất trung gian **56** hoặc **57** có thể được bảo vệ sulfonamit bằng các phản ứng đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên hoặc Quy trình tổng quát **K.1**) để lần lượt tạo ra sulfonamit **134** và **135** (Sơ đồ phản ứng VII, steps h và m). Như được trình bày trong bước i, 1*H*-

pyrolo[2,3-*b*]pyridin được thế amino **135** cũng có thể được điều chế từ 1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin được thế clo **134** bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Ví dụ 23 hoặc Larock, R.C. được viện dẫn ở trên). 1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin được thế diamino **136** được điều chế từ sự khử 1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin chứa nitro **135** bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Ví dụ 23, Quy trình tổng quát **BBB**, hoặc Larock, R.C. được viện dẫn ở trên). Như trình bày trong bước k, 1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin được thế diamino **136** có thể được đóng vòng như được mô tả trong Ví dụ 23 hoặc Quy trình tổng quát **DDD** để tạo ra 1,6-dihydroimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin được bảo vệ sulfonamit **137**. Sự loại nhóm bảo vệ của sulfonamit của hợp chất **137** để thu được 1,6-dihydroimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin **59** (Sơ đồ phản ứng VIII, bước l) có thể được tiến hành sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience, Quy trình tổng quát **D**, **XXX**, **AAAA**, **BBBB**, hoặc **CCCC** hoặc Ví dụ 23.

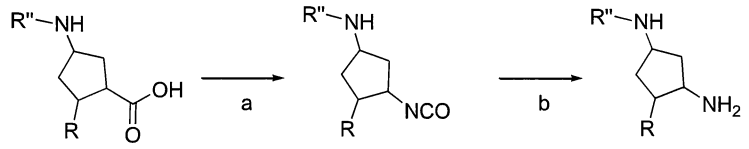
Sơ đồ phản ứng VIII



Phương pháp điều chế xyclopentyl amin được thế **61** để sử dụng trong điều chế hợp chất theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng IX. Trong bước a, axit carboxylic **32** được đưa vào phản ứng sắp xếp lại Curtius như được mô tả trong Quy

trình tổng quát **NNN** để tạo ra isoxyanat **60**. Thủy phân isoxyanat **60** tạo ra amin **61** (ví dụ, Quy trình tổng quát **OOO**).

Sơ đồ phản ứng IX

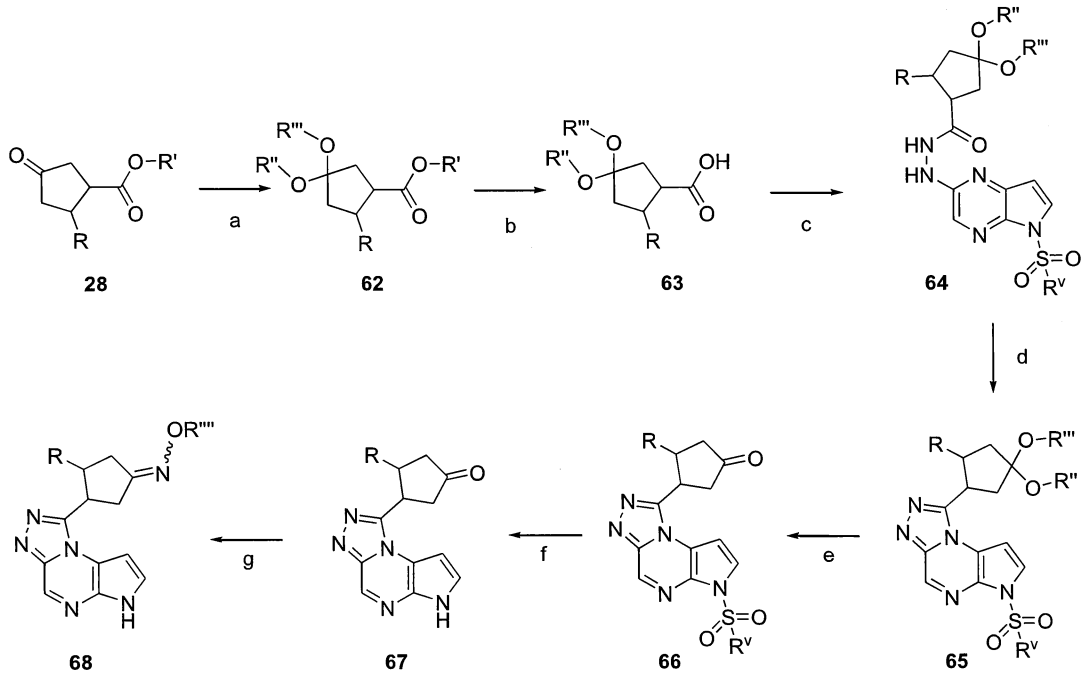


32 **60** **61**

Phương pháp điều chế 4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclo-pentanon và các dẫn xuất của chúng là hợp chất theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng X. Trong bước a, các keton **28** được bảo vệ là các ketal **62** sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **WW** hoặc như được mô tả trong Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên. Este của hợp chất **62** có thể được thủy phân trong điều kiện dung dịch bazơ để tạo ra axit carboxylic mong muốn **63** (Sơ đồ phản ứng X, bước b), sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **Z** hoặc Larock, R.C. được viện dẫn ở trên. Sự hình thành hydrazit **64** từ hydrazinylpyrolopyrazin **5 và** axit carboxylic **63** (Sơ đồ phản ứng X, bước c) có thể được thực hiện bằng rất nhiều phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ như các phương pháp được mô tả trong Quy trình tổng quát **A** hoặc phương pháp kết hợp peptit chuẩn như trong Larock, R.C. được viện dẫn ở trên. hydrazit **64** có thể đóng vòng thành pyrolotriazolopyrazin **65** (Sơ đồ phản ứng X, bước d) sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **B** hoặc **ZZZZ** hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17* (12), 3373-3377 hoặc *Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, *33* (9), 2326-2334). Ketal **65** có thể được loại nhóm bảo vệ để tạo ra các keton **66** như được mô tả trong ví dụ điều chế 25 hoặc Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên. Sự loại nhóm bảo vệ của nhóm bảo vệ sulfonamit của pyrolotriazolopyrazin **66** có thể được thực hiện sử dụng các điều kiện như mô tả trong Quy trình tổng quát **D**, **AAAA**, **BBBB**, hoặc **CCCC** hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên) để tạo ra pyrolotriazolopyrazin **67** là sản phẩm cuối cùng hoặc chất trung gian (Sơ đồ phản ứng X, bước f). Ví dụ, bước g minh họa sự hình

thành oxim ete **68** từ các keton **67** which có thể được thực hiện sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **PPP** hoặc Larock, R.C. được viện dẫn ở trên.

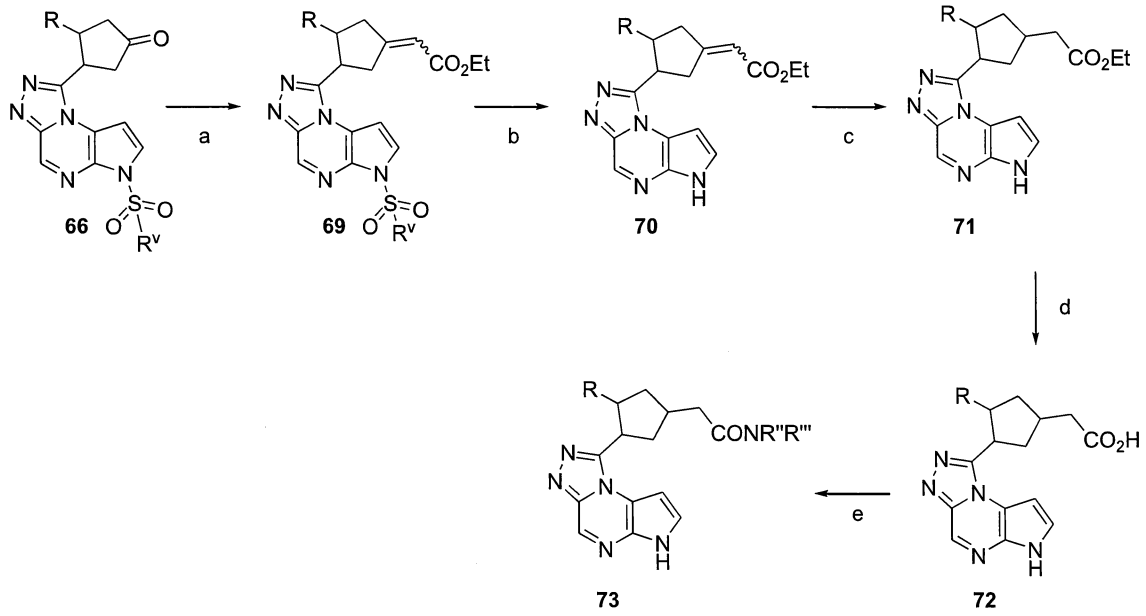
Sơ đồ phản ứng X



Phương pháp điều chế các dẫn xuất axit axetic và axetamit từ 4- (6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanon là hợp chất theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng XI. Như trình bày trong bước a, phản ứng Horner-Wadsworth-Emmons của các keton **66** để tạo ra alken **69** có thể được thực hiện bằng các quy trình đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ như được mô tả trong Quy trình tổng quát **III**. Sự loại nhóm bảo vệ của nhóm bảo vệ sulfonamit của pyrolotriazolopyrazin **69** có thể được thực hiện sử dụng các điều kiện như mô tả trong Quy trình tổng quát **D**, **AAAA**, **BBBB**, hoặc **CCCC** hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên) để tạo ra pyrolotriazolopyrazin **70** (Sơ đồ phản ứng XI, bước b). Sự hydro hóa alken **70** như được mô tả trong Quy trình tổng quát **W** hoặc **W.1** tạo ra pyrolotriazolopyrazin **71** (Sơ đồ phản ứng XI, bước c). Thủy phân este **71** tạo ra axit **72** (Sơ đồ phản ứng XI, bước d) bằng cách sử dụng các điều kiện đã biết rõ như các điều kiện được mô tả trong Quy trình tổng quát **Z**. Axit **72** có thể phản ứng tiếp

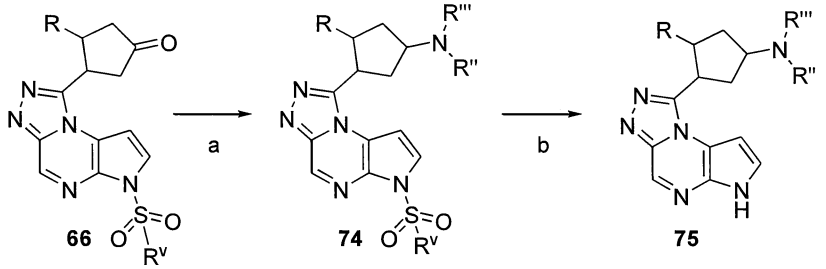
để tạo ra amit **73** như trình bày trong bước e sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **H**.

Sơ đồ phản ứng XI



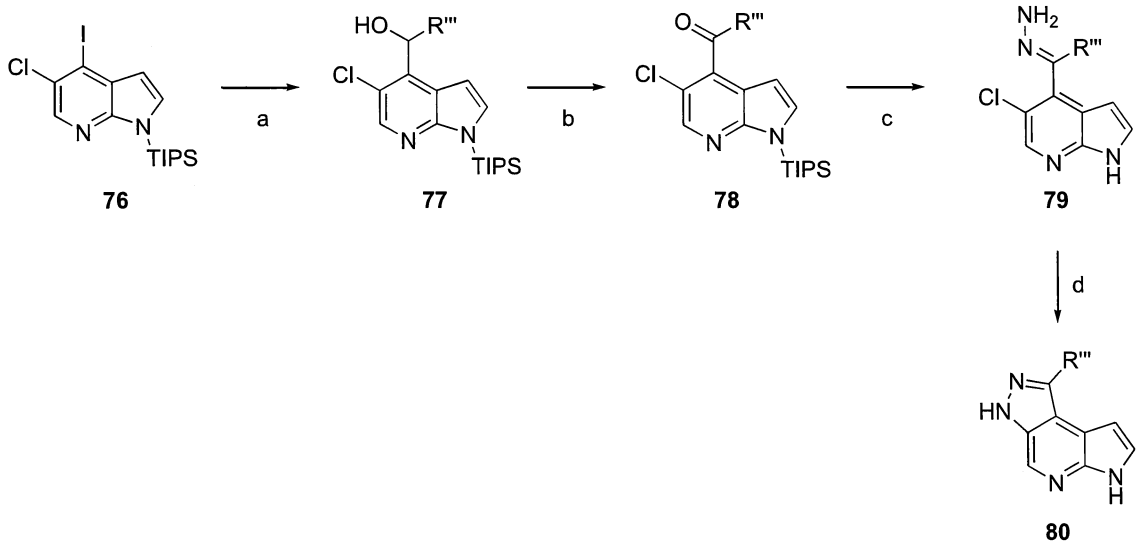
Phương pháp điều chế 4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclo-pentylamin là hợp chất theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng XII. Như trình bày trong bước a, amin hóa khử các keton **66** để tạo ra amin **74** có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các điều kiện đã biết rõ như các điều kiện được mô tả trong Quy trình tổng quát **X hoặc X.1**. Sự loại nhóm bảo vệ của nhóm bảo vệ sulfonamit của pyrolotriazolopyrazin **74** có thể được thực hiện sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **D**, **AAAA**, **BBBB**, hoặc **CCCC** hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên) để tạo ra pyrolotriazolopyrazin **75** (Sơ đồ phản ứng XII, bước b).

Sơ đồ phản ứng XII



Phương pháp điều chế hợp chất dihydropyrazolo[4,3-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng XIII. Trong bước a, phản ứng của 5-clo-4-iodo-1- (triisopropylsilyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin **76** với aldehyt được thế tạo ra rượu **77** bằng các quy trình như được mô tả trong Ví dụ 29, Ví dụ 30, hoặc trong WO2009152133. Việc điều chế các keton **78** (step b) có thể được thực hiện bằng cách xử lý rượu **77** với tác nhân oxy hóa bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Ví dụ 29, Ví dụ 30, hoặc Larock, R.C. được viện dẫn ở trên). Các keton **78** sau đó có thể được chuyển thành hydrazon **79** không có nhóm bảo vệ TIPS thông qua phản ứng với hydrazin sử dụng các điều kiện như mô tả trong Ví dụ 29, Ví dụ 30 hoặc Quy trình tổng quát **XXXX**. Sự đóng vòng hydrazon **79** để cho ra dihydropyrazolo[4,3-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin **80** có thể được thực hiện thông qua phản ứng đóng vòng Buchwald-Hartwig nội phân tử (ví dụ, Quy trình tổng quát **XX** hoặc *Organic Letters*, **2008**, *10* (18), 4109-4112). Việc tạo thêm chức cho nhóm R''' trong dihydropyrazolo[4,3-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin **80** có thể được tiến hành, nếu muốn, sử dụng các phản ứng đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Larock, R.C. được viện dẫn ở trên). Ví dụ, amit, ure, sulfonamit, aryl amin, heteroaryl amin, sulfonyl ure, amin được thế, squaramit, hoặc guanidin có thể được điều chế từ dihydropyrazolo[4,3-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin **80** với nhóm R''' chứa amin bậc 1 hoặc bậc 2 (ví dụ, Quy trình tổng quát **G**, **H**, **I**, **J**, **J.1**, **XXX**, **EEEE**, **K**, **K.1**, **L**, **DD**, **QQ**, **RR**, **YY**, **ZZ** sau đó **AAA**, **CCC**, **YYY**, **X**, **X.1**, **TTTT**, hoặc **EEEEE**). Cũng vậy, sự loại nhóm bảo vệ của nhóm R''' trong dihydropyrazolo[4,3-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin **80** để tạo ra hợp chất không được bảo vệ **80** có thể được tiến hành sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên hoặc trong Quy trình tổng quát **E**, **E.1**, **F**, **F.1**, **Y**, **hoặc BB** và hợp chất không được bảo vệ **80** sau đó có thể được phản ứng tiếp như được mô tả trên.

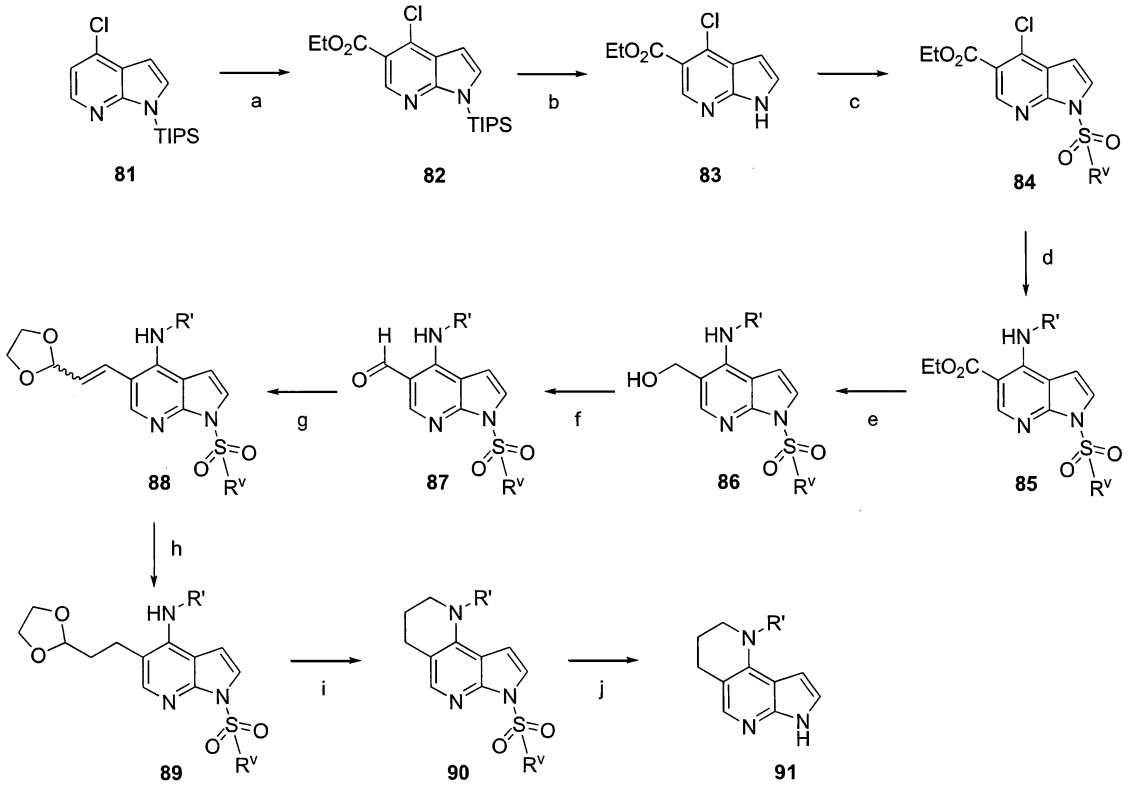
Sơ đồ phản ứng XIII



Phương pháp điều chế hợp chất 2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-pyrolo[2,3-*h*][1,6]naphthyridin theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng XIV. Trong bước a, *o*-lithiation của 4-clo-1- (triisopropylsilyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin **81** sau khi bẫy anion này bằng etyl cloformat tạo ra etyl 4-clo-1-(triisopropylsilyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-carboxylat **82** sử dụng các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 28. Sự loại nhóm TIPS của **82** có thể được thực hiện như trình bày trong bước b để tạo ra etyl 4-clo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-carboxylat **83** sử dụng các điều kiện đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên hoặc Ví dụ 28). Trong bước c, hợp chất được bảo vệ sulfonamit **84** được điều chế sử dụng các phản ứng đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên hoặc Ví dụ 28). Như trình bày trong bước d, 1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin được thế amino **85** được điều chế bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Ví dụ 28 hoặc Larock, R.C. được viện dẫn ở trên). Sự khử este **85** thành rượu **86** (Sơ đồ phản ứng XIV, bước e) có thể được thực hiện sử dụng các điều kiện đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, Ví dụ 28 hoặc Larock, R.C. được viện dẫn ở trên). Trong bước f, rượu **86** được oxy hóa thành aldehyt **87** bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Ví dụ 28 hoặc Larock, R.C. được viện dẫn ở trên). Phản ứng Wittig của aldehyt **87** với ((1,3-dioxolan-2-yl)metyl)triphenylphosphoni bromua (Sơ đồ phản ứng XIV, bước g) tạo ra alken **88** sử dụng các điều kiện như mô tả trong Ví dụ 28. Sự khử alken **88** có thể được thực hiện sử dụng các điều kiện như được

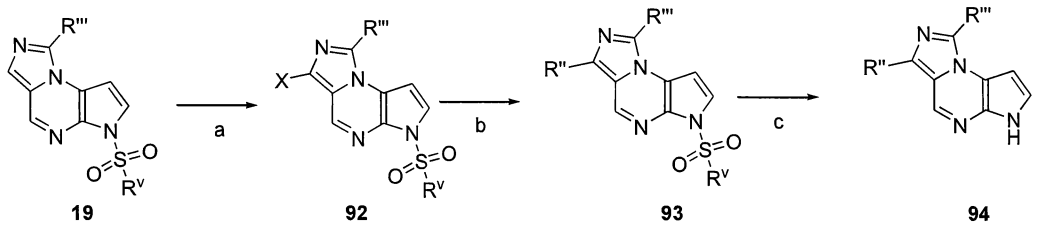
mô tả trong Ví dụ 28 hoặc Quy trình tổng quát **W** hoặc **W.1** (Sơ đồ phản ứng XIV, bước h). Sự đóng vòng của aminoaxetal **89** để tạo ra 2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-pyrolo[2,3-*h*][1,6]naphthyridin được bảo vệ **90** được thực hiện sử dụng các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 28 (sơ đồ phản ứng XIV, bước i). Sự loại nhóm bảo vệ của nhóm bảo vệ sulfonamit của 2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-pyrolo[2,3-*h*][1,6]naphthyridin **90** có thể được thực hiện sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **D**, **AAAA**, **BBBB**, hoặc **CCCC** hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên) để tạo ra 2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-pyrolo[2,3-*h*][1,6]naphthyridin **91** (Sơ đồ phản ứng XIV, bước j). Quá trình tạo chức thêm nữa của nhóm R' trong 2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-pyrolo[2,3-*h*][1,6]naphthyridin **91** có thể được tiến hành, nếu muốn, sử dụng các phản ứng đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Larock, R.C. được viện dẫn ở trên). Ví dụ, amit, ure, sulfonamit, aryl amin, heteroaryl amin, sulfonyl ure, amin được thế, squaramit, hoặc guanidin có thể được điều chế từ 2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-pyrolo[2,3-*h*][1,6]naphthyridin **91** với nhóm R' chứa amin bậc 1 hoặc bậc 2 (ví dụ, Quy trình tổng quát **G**, **H**, **I**, **J**, **J.1**, **XXX**, **EEEE**, **K**, **K.1**, **L**, **DD**, **QQ**, **RR**, **YY**, **ZZ** sau đó **AAA**, **CCC**, **YYY**, **X**, **X.1**, **TTTT**, hoặc **EEEEE**). Ngoài ra, sự loại nhóm bảo vệ của nhóm R' trong 2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-pyrolo[2,3-*h*][1,6]naphthyridin **91** để tạo ra hợp chất không được bảo vệ **91** có thể được tiến hành sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên hoặc trong Quy trình tổng quát **E**, **E.1**, **F**, **F.1**, **Y**, **hoặc BB** và hợp chất không được bảo vệ **91** sau đó có thể được phản ứng tiếp như được mô tả trên.

Sơ đồ phản ứng XIV



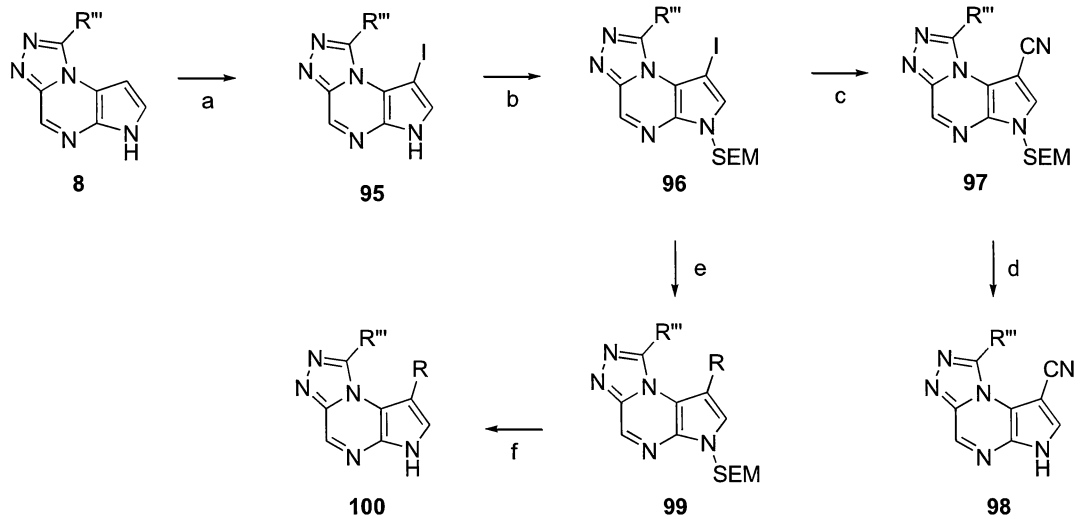
Phương pháp điều chế hợp chất imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin được thế theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng XV. Như trình bày trong bước a, imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin **19** có thể được halogen hóa sử dụng các điều kiện như mô tả trong Quy trình tổng quát **MM** để tạo ra 3-halo-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin **92**. 3-halo-imidazo[1,5-*a*]pyrolo-[2,3-*e*]pyrazin **92** có thể trải qua nhiều phản ứng đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ,, Larock, R.C. được viện dẫn ở trên) bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyanat hóa như được mô tả trong Quy trình tổng quát **HHH** (Sơ đồ phản ứng XVI, bước c) hoặc phản ứng kết hợp Suzuki như được mô tả trong Quy trình tổng quát **UUU** hoặc **VVV** (Sơ đồ phản ứng XV, bước b). Sự loại nhóm bảo vệ của nhóm bảo vệ sulfonamit của imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin **93** có thể được thực hiện sử dụng các điều kiện như mô tả trong Quy trình tổng quát **D**, **UUU**, **AAAA**, **BBBB**, hoặc **CCCC,** hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên) để tạo ra imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin **94** (Sơ đồ phản ứng XV, bước c).

Sơ đồ phản ứng XV



Phương pháp điều chế hợp chất pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng XVI. Pyrolotriazolopyrazin **8** có thể được halogen hóa sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **GGG** hoặc **GGG.1** để tạo ra 8-halopyrolotriazolo-pyrazin **95** (Sơ đồ phản ứng XVI, bước a). Trong bước b, 8-halopyrolotriazolopyrazin **95** có thể được bảo vệ bằng nhóm SEM sử dụng các điều kiện đã biết trong lĩnh vực này như trong Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên hoặc như trong Quy trình tổng quát **KK**. 8-halopyrolotriazolopyrazin được bảo vệ SEM **96** thu được có thể trải qua nhiều phản ứng đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Larock, R.C. được viện dẫn ở trên) bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyanat hóa như được mô tả trong Quy trình tổng quát **HHH** (Sơ đồ phản ứng XVI, bước c), phản ứng kết hợp Suzuki như được mô tả trong ví dụ điều chế 23, tạo ra este carboxylic như được mô tả trong Quy trình tổng quát **AAAAA**, hoặc phản ứng kết hợp Stille như được mô tả trong Quy trình tổng quát **CCCCC** (Sơ đồ phản ứng XVI, bước e). Sản phẩm thu được **97** hoặc **99** có thể được loại nhóm bảo vệ sử dụng các điều kiện như mô tả trong Quy trình tổng quát **LL**, **LL.1**, hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên) để tạo ra pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin **98 hoặc 100** (Sơ đồ phản ứng XV, lần lượt bước d và f). Ngoài ra, hợp chất **99 và 100** có thể trải qua phản ứng tạo chức thêm, nếu muốn, sử dụng các phản ứng đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Larock, R.C. được viện dẫn ở trên). Ví dụ, đối với R = CO_2Et, hợp chất này có thể thủy phân sử dụng các điều kiện như mô tả trong Quy trình tổng quát **D** và sau đó trải qua phản ứng tạo liên kết amit như được mô tả trong Quy trình tổng quát **H**.

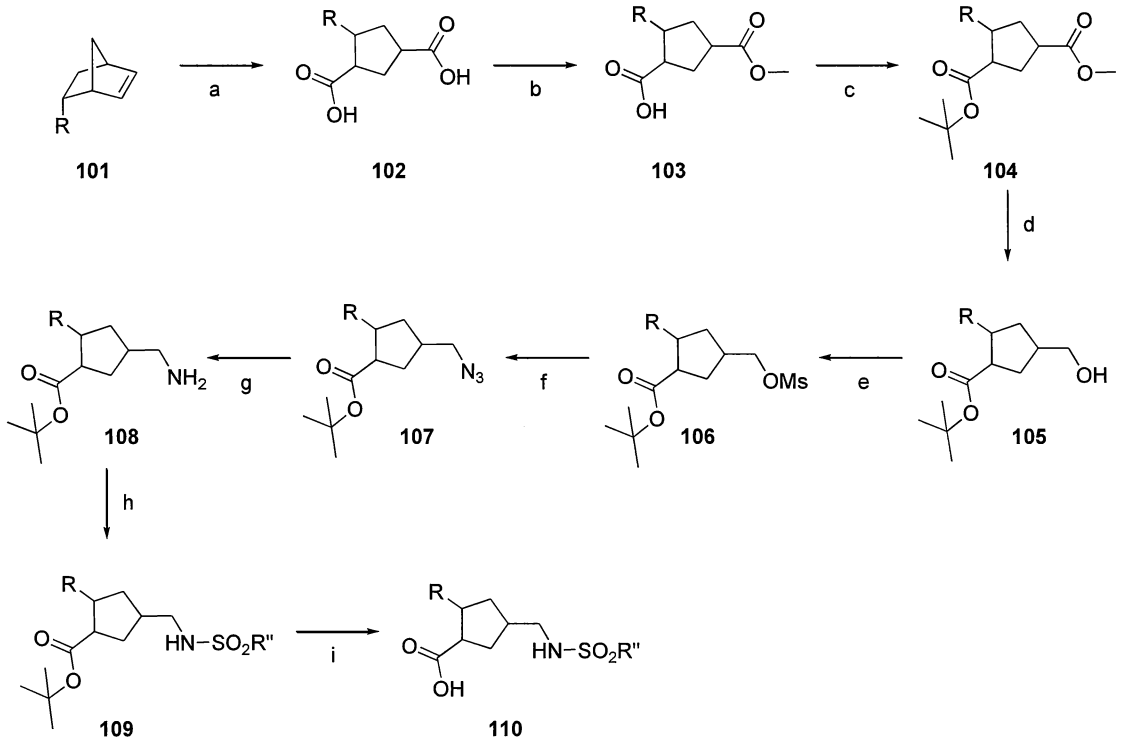
Sơ đồ phản ứng XVI



Phương pháp điều chế axit 4-(sulfonamidometyl)xyclopentancarboxylic được thế **110** để sử dụng trong điều chế hợp chất theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng XVII. Trong bước a, bixyclo[2.2.1]hept-2-en được thế ở vị trí 5 **101** được oxy hóa thành axit dicarboxylic **102** sử dụng các điều kiện đã biết như được mô tả trong Ví dụ điều chế 11, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2007**, *15*, 7581, hoặc *Journal of Organic Chemistry*, **1993**, *58*, 4745. Tạo ra mono-este **103** thu được thông qua anhydrua vòng như được mô tả trong Ví dụ điều chế 11(Sơ đồ phản ứng XVII, bước b). Este *t*-butyl **104** được điều chế trong bước c bằng điều kiện chuẩn như được mô tả trong Ví dụ điều chế 11hoặc Larock, R.C. được viện dẫn ở trên. Sự khử este metyl của hợp chất **104** thành rượu **105** đạt được bằng cách sử dụng các điều kiện đã biết rõ như các điều kiện trong Ví dụ điều chế 21 (Sơ đồ phản ứng XVII, bước d). Mesylat **106** được điều chế như được mô tả trong Ví dụ điều chế 21 hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (Sơ đồ phản ứng XVII, bước e). Như trình bày trong bước f, các mesylat **106** có thể sử dụng để tạo ra azit **107** bằng cách sử dụng các điều kiện đã biết rõ như các điều kiện được mô tả trong Ví dụ điều chế 21 hoặc Larock, R.C. được viện dẫn ở trên (Sơ đồ phản ứng XVII, bước f). Sự khử azit **107** thành amin **108** là sự chuyển hóa chuẩn có thể được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ điều chế 21 hoặc sử dụng các điều kiện như mô tả trong Quy trình tổng quát **TTT** hoặc trong Larock, R.C. được viện dẫn ở trên (Sơ đồ phản ứng XVII, bước g). Bước h thể hiện sự hình thành sulfonamit **109** từ amin **108** đạt được như được mô tả trong Quy trình tổng quát **K** hoặc **K.1** hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong

lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên). Sự tách axit của este *t*-butyl **109** để tạo ra axit 4-(sulfonamidometyl)xyclo-pentancarboxylic **110** (Sơ đồ phản ứng XVII, bước i) có thể được thực hiện với các điều kiện được mô tả trong Quy trình tổng quát **QQQ** hoặc với phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, tài liệu từ Larock, R.C. hoặc Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên).

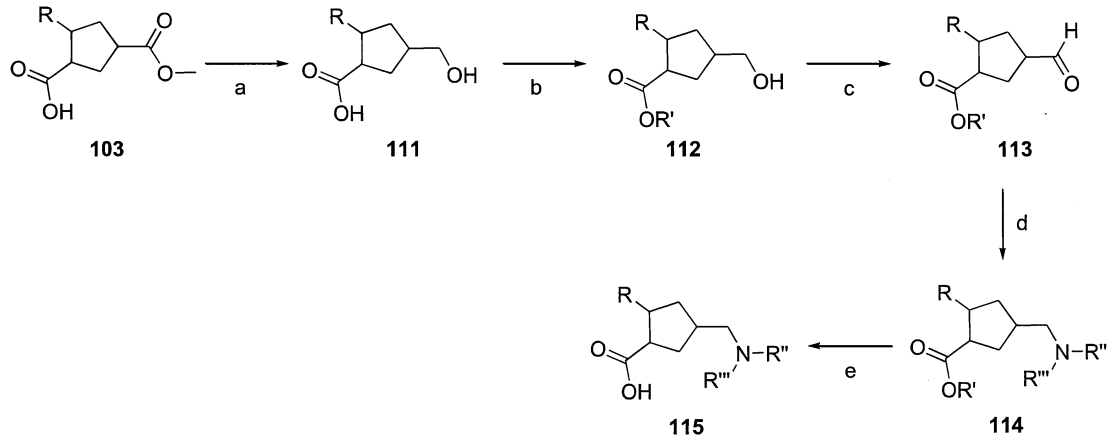
Sơ đồ phản ứng XVII



Phương pháp điều chế axit 4-((dibenzylamino)metyl)-2-được thế-xyclopentancarboxylic **115** để sử dụng trong điều chế hợp chất theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng XVIII. Sự khử este metyl của hợp chất **103** thành rượu **111** đạt được bằng cách sử dụng các điều kiện đã biết rõ như các điều kiện trong Ví dụ điều chế 22 hoặc Larock, R.C. được viện dẫn ở trên (Sơ đồ phản ứng XVIII, bước a). bước b minh họa sự hình thành este **112** đạt được như được mô tả trong Ví dụ điều chế 22 hoặc Larock, R.C. được viện dẫn ở trên. Trong bước c, rượu **112** được oxy hóa thành aldehyt **113** sử dụng các điều kiện đã biết như được mô tả trong Ví dụ điều chế 22 hoặc Larock, R.C. được viện dẫn ở trên. Amin hóa khử aldehyt **113** sử dụng các điều kiện như mô tả trong Quy trình tổng quát **X** hoặc **X.1** tạo ra **114** (Sơ đồ phản ứng XVIII, bước d). Trong bước e, este **114** được thủy phân để tạo ra axit 4-((dibenzylamino)metyl)-2-được thế-

xyclopentan-carboxylic **115** sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **Z** hoặc **TT** hoặc đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, tài liệu từ Larock, R.C. hoặc Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên).

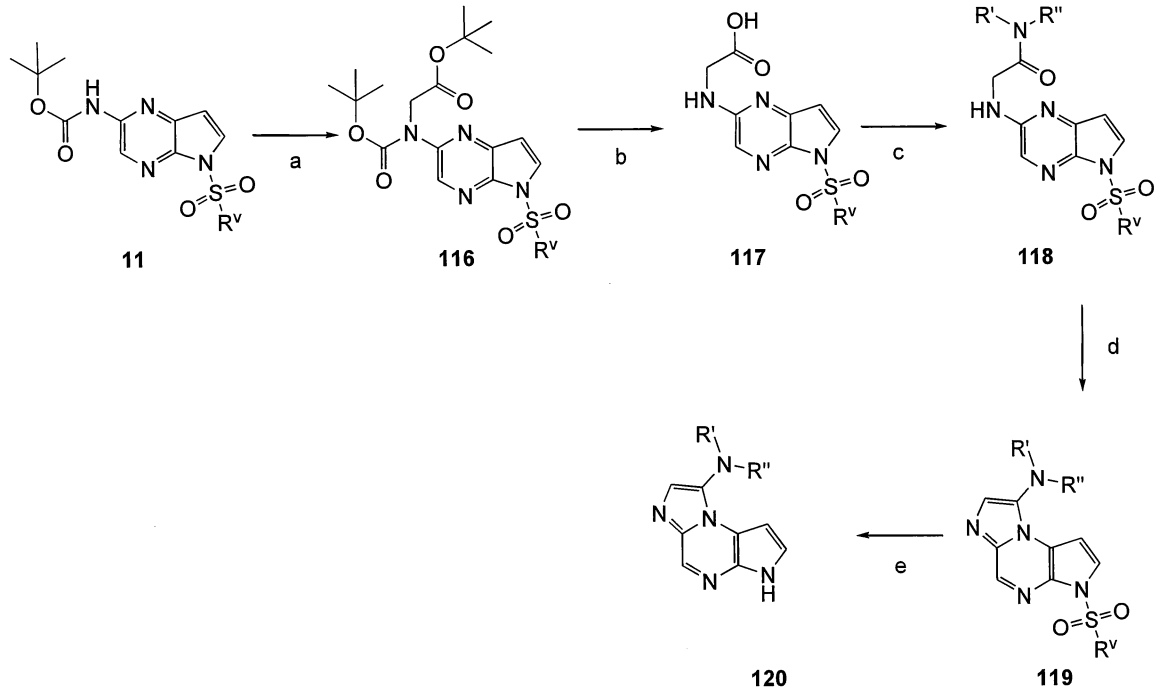
Sơ đồ phản ứng XVIII



Phương pháp điều chế hợp chất 3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-amin theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng XIX. Sự alkyl hóa pyrolopyrazin-2-ylcarbamat **11** bằng *t*-butyl 2-bromoaxetat, bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Quy trình tổng quát **S hoặc S.1**), tạo ra pyrolopyrazin **116** (Sơ đồ phản ứng XIX, bước a). Sự loại nhóm bảo vệ kép của pyrolopyrazin **116** thành axit aminoaxetic **117** có thể được thực hiện sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **E**, **E.1**, hoặc **QQQ** (Sơ đồ phản ứng XIX, bước b). Sự kết hợp axit **117** với amin tạo ra amit **118** (Sơ đồ phản ứng XIX, bước c) bằng cách sử dụng các điều kiện đã biết rõ như các điều kiện nêu trong Quy trình tổng quát **H** hoặc Larock, R.C. được viện dẫn ở trên. Như trình bày trong bước d, sự đóng vòng của amit **118** thành imidazopyrolopyrazin-8-amin **119** có thể được thực hiện sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **OO** hoặc **OO.1**. Quá trình tạo chức thêm nữa nhóm R' hoặc R" trong imidazopyrolopyrazin-8-amin **119** có thể được tiến hành, nếu muốn, sử dụng các phản ứng đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Larock, R.C. được viện dẫn ở trên). Ví dụ, amit, ure, sulfonamit, aryl amin, heteroaryl amin, sulfonyl ure, amin được thế, squaramit, hoặc guanidin có thể được điều chế từ imidazopyrolopyrazin-8-amin **119** với nhóm R' hoặc R" chứa amin bậc 1 hoặc bậc 2 (ví dụ, Quy trình tổng quát **G**, **H**, **I**, **J**, **J.1**, **XXX**,

EEEE, **K**, **K.1**, **L**, **DD**, **QQ**, **RR**, **YY**, **ZZ** sau đó **AAA**, **CCC**, **YYY**, **X**, **X.1**, **TTTT**, hoặc **EEEEE**). Cũng vậy, sự loại nhóm bảo vệ của nhóm R' hoặc R" trong imidazopyrolopyrazin-8-amin **119** để tạo ra hợp chất không được bảo vệ **119** có thể được tiến hành sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên hoặc trong Quy trình tổng quát **E**, **E.1**, **F**, **F.1**, **Y**, **hoặc BB** và hợp chất không được bảo vệ **119** sau đó có thể được phản ứng tiếp như được mô tả trên. Việc loại nhóm bảo vệ sulfonamit của imidazopyrolopyrazin-8-amin **119** có thể được thực hiện sử dụng các điều kiện như mô tả trong Quy trình tổng quát **D**, **XXX**, **AAAA**, **BBBB**, hoặc **CCCC** hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, tài liệu từ Larock, R.C. hoặc Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên) để tạo ra imidazopyrolopyrazin-8-amin **120** (Sơ đồ phản ứng XIX, bước e).

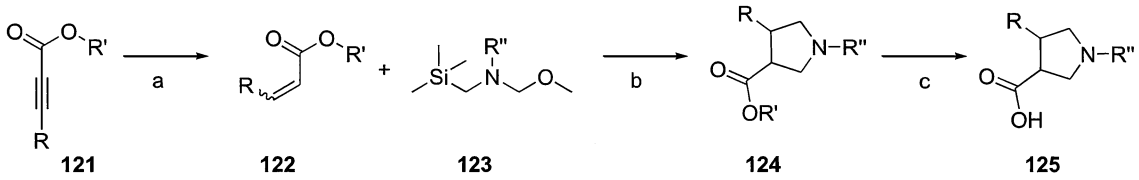
Sơ đồ phản ứng XIX



Phương pháp điều chế axit pyrolidin-3-carboxylic **125** để sử dụng trong điều chế hợp chất theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng XX. Trong bước a, alkyn **121** được khử thành alken **122** như được mô tả trong Quy trình tổng quát **RRR** hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Larock, R.C. được viện dẫn ở trên). Sự cộng vòng 1,3-lưỡng cực của alken **122** và 1-metoxy-*N*-((trimetylsilyl)metyl)metanamin được thế ở vị trí N **123** để tạo ra pyrolidin

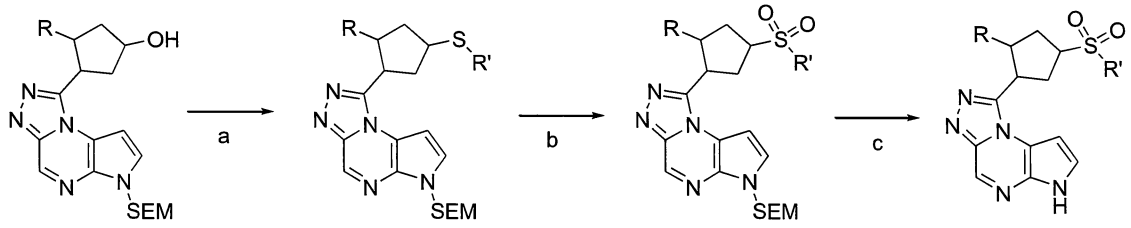
124 (Sơ đồ phản ứng XX, bước b) có thể được thực hiện bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Quy trình tổng quát **SSS** hoặc *Journal of Medicinal Chemistry,* **2009**, *52* (24), 7946-7949). Este của hợp chất **124** có thể thủy phân trong các điều kiện dung dịch axit hoặc bazơ để tạo ra axit carboxylic **125** (Sơ đồ phản ứng XX, bước c) sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **Z hoặc TT** hoặc Larock, R.C. được viện dẫn ở trên.

Sơ đồ phản ứng XX



Phương pháp điều chế hợp chất 1-xyclopentyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin được thế sulfon theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng XXI. Như trình bày trong bước a, phản ứng Mitsunobu của rượu **46** với thiol thích hợp sẽ tạo ra các sulfit **126** sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **MMM** hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Larock, R.C. được viện dẫn ở trên). Sự oxy hóa các sulfit **126** thành các sulfon **127** (Sơ đồ phản ứng XXI, bước b) được thực hiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **LLL** hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Larock, R.C. được viện dẫn ở trên). Nhóm bảo vệ SEM của pyrolotriazolopyrazin **127** có thể được loại bằng phương pháp như được mô tả trong Quy trình tổng quát **LL** và **LL.1**, hoặc sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên để tạo ra pyrolotriazolopyrazin **128** (Sơ đồ phản ứng XXI, bước c).

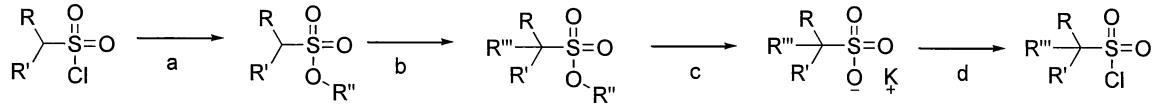
Sơ đồ phản ứng XXI



46 **126** **127** **128**

Phương pháp điều chế sulfonyl clorua **133** để sử dụng trong điều chế hợp chất theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng XXII. Trong bước a, sulfonat **130** được điều chế từ sulfonyl clorua **129** bằng cách sử dụng các điều kiện phản ứng như được mô tả trong Ví dụ điều chế 6 bước A, WO2007014011, hoặc WO2009018238. Phần tử thế thêm được bổ sung vào sulfonat **130** để tạo ra sulfonat **131** thông qua sự alkyl hóa như được mô tả trong Quy trình tổng quát **KKK**, WO2007014011, hoặc WO2009018238 (Sơ đồ phản ứng XXII, bước b). Trong bước c, kali sulfonat **132** được điều chế từ sulfonat **131** với dung dịch kali xyanat sử dụng các điều kiện như trong Quy trình tổng quát **JJJ**, WO2007014011, hoặc WO2009018238. Kali sulfonat **132** được chuyển thành sulfonyl clorua **133** (Sơ đồ phản ứng XXII, bước d) bằng thionyl clorua như được mô tả trong Quy trình tổng quát **EEE**, WO2007014011, hoặc WO2009018238.

Sơ đồ phản ứng XXII

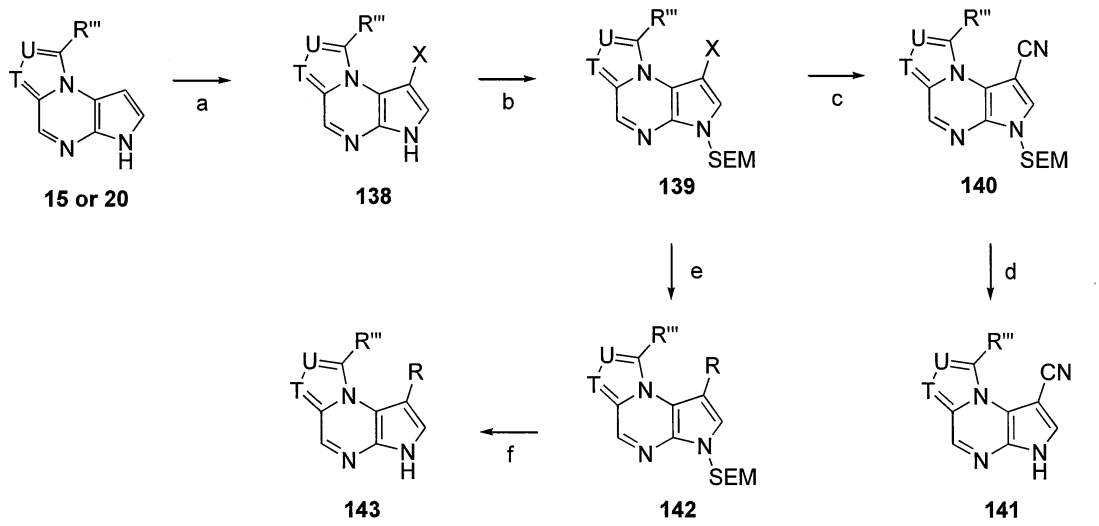


129 **130** **131** **132** **133**

Phương pháp điều chế hợp chất imidazopyrolo[2,3-*e*]pyrazin theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng XXIII. Imidazopyrolopyrazin **15** [T = N, U = CH] hoặc **20** [T= CH, U = N] có thể được halogen hóa sử dụng các điều kiện như mô tả trong Quy trình tổng quát **GGG** hoặc **GGG.1** để tạo ra 8-haloimidazopyrolopyrazin **138** (Sơ đồ phản ứng XXIII, bước a). Trong bước b, 8- haloimidazopyrolopyrazin **138** được bảo vệ bằng nhóm SEM sử dụng các điều kiện đã biết rõ trong lĩnh vực này như trong Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên hoặc như trong Quy trình tổng quát **KK**. 8-haloimidazopyrolopyrazin được bảo vệ SEM **139** thu được có thể trải qua nhiều phản

ứng đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Larock, R.C. được viện dẫn ở trên) bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phản ứng xyanat hóa như được mô tả trong Quy trình tổng quát **HHH** (Sơ đồ phản ứng XXIII, bước c) hoặc phản ứng kết hợp Suzuki như được mô tả trong Quy trình tổng quát **VVV** hoặc phản ứng kết hợp Stille như được mô tả trong Quy trình tổng quát **CCCCC** (Sơ đồ phản ứng XXIII, bước e). Sản phẩm thu được **140** hoặc **142** có thể được loại nhóm bảo vệ sử dụng các điều kiện như mô tả trong Quy trình tổng quát **LL** và **LL.1**, hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên) để tạo ra imidazopyrolo[2,3-*e*]pyrazin **141** hoặc **143** (Sơ đồ phản ứng XXIII, lần lượt bước d và f).

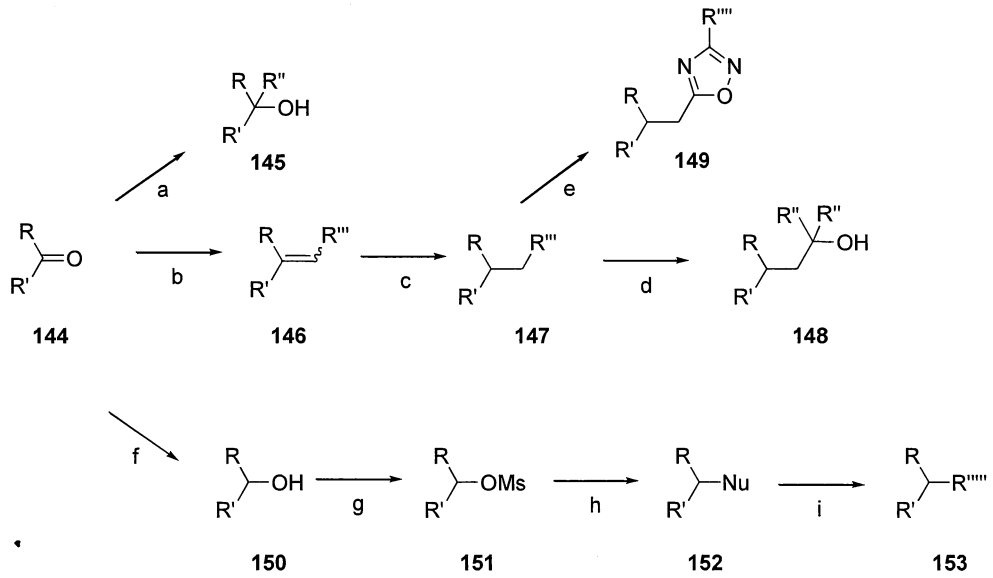
Sơ đồ phản ứng XXIII



Phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế từ chất trung gian keton thông thường được minh họa trong Sơ đồ phản ứng XXIV. Như trình bày trong Sơ đồ phản ứng XXIV, bước a, các keton **144** có thể được phản ứng với alkyl lithi hoặc chất phản ứng Grignard để tạo ra rượu **145** sử dụng các điều kiện đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Larock, R.C. được viện dẫn ở trên hoặc Quy trình tổng quát **ZZZ**). Theo cách khác, các keton **144** có thể trải qua phản ứng Horner-Wadsworth-Emmons với chất phản ứng như etyl 2- (dietoxyphosphoryl)axetat (R''' = CO_2Et) hoặc dietyl xyanometylphosphonat (R''' = CN) như được mô tả trong Quy trình tổng quát **III** để tạo ra alken **146** (Sơ đồ phản ứng XXIV, bước b). Alken **146** có thể được hydro hóa thành alkan **147** sử dụng các điều kiện đã biết như được mô tả trong Quy trình tổng quát **W** và **W.1** (Sơ đồ phản ứng XXIV, bước c). Nhóm R''' có thể được

tạo chức tiếp bằng nhiều phản ứng như được mô tả trong Larock, R.C. được viện dẫn ở trên. Ví dụ, đối với R''' = CO_2Et, rượu **148** có thể được bào chế như được mô tả trong Quy trình tổng quát **ZZZ** (Sơ đồ phản ứng XXIV, bước d) hoặc oxadiazol **149** có thể được điều chế như được mô tả trong Quy trình tổng quát **DDDD** (Sơ đồ phản ứng XXIV, bước e). Như trình bày trong Sơ đồ phản ứng XXIV, bước f, các keton **144** có thể được khử thành rượu **150** như được mô tả trong Quy trình tổng quát **P** hoặc trong Larock, R.C. được viện dẫn ở trên. Mesylat **151** được tạo thành từ rượu **150** sử dụng các điều kiện đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ như được mô tả trong Quy trình tổng quát **IIII** (Sơ đồ phản ứng XXIV, bước g) và có thể được phản ứng với nhiều chất ái nhân (Nu) như được mô tả trong Quy trình tổng quát **JJJJ** (Sơ đồ phản ứng XXIV, bước h) để tạo ra hợp chất **152**. Phụ thuộc vào chất ái nhân được sử dụng, quá trình tạo chức thêm nữa có thể thực hiện để tạo ra hợp chất **153** (Sơ đồ phản ứng XXIV, bước i). Các phản ứng tạo chức có thể được thực hiện bằng phương pháp như được mô tả trong Larock, R.C. được viện dẫn ở trên hoặc Quy trình tổng quát **QQQQ** hoặc **UUUU**.

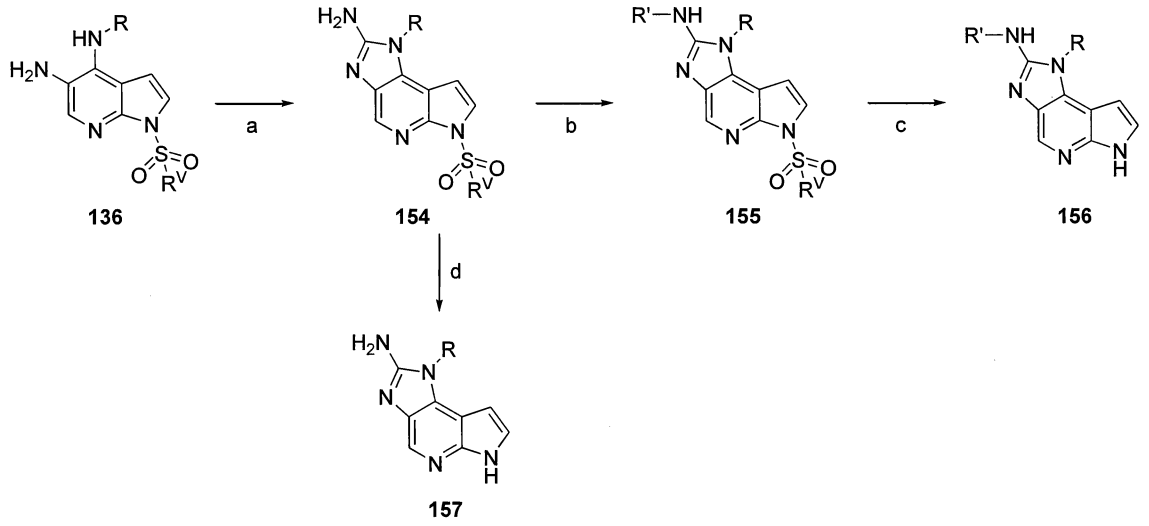
Sơ đồ phản ứng XXIV



Phương pháp điều chế hợp chất 1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrolo[2,3-b]pyridin-2-amin theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng XXV. Diamin **136** (Sơ đồ phản ứng XVIII) có thể được phản ứng với xyanogen bromua như được mô tả trong Quy trình tổng quát **RRRR** (Sơ đồ phản ứng XXV, bước a). 1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrolo[2,3-b]pyridin-2-amin **154** thu được có thể được tạo chức tiếp, nếu muốn, sử

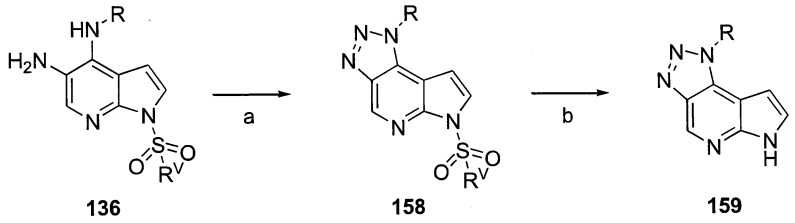
dụng các phản ứng đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (xem, ví dụ, Larock, R.C. above) để tạo ra 1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrolo[2,3-b]pyridin-2-amin **155** (Sơ đồ phản ứng XXV, bước b). Việc loại nhóm bảo vệ sulfonamit của 1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrolo[2,3-b]pyridin-2-amin **155** hoặc **154** có thể được thực hiện sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **D**, **AAAA**, **BBBB**, hoặc **CCCC** hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, tài liệu từ Larock, R.C. hoặc Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên) để lần lượt tạo ra 1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrolo[2,3-b]pyridin-2-amin **156** hoặc **157** (Sơ đồ phản ứng XXV, bước c và d).

Sơ đồ phản ứng XXV



Phương pháp điều chế hợp chất 1,6-dihydropyrolo[2,3-b][1,2,3]triazolo[4,5-d]pyridin theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng XXV. Diamin **136** (Sơ đồ phản ứng XVIII) có thể được phản ứng với natri nitrit như được mô tả trong Quy trình tổng quát **SSSS** để tạo ra 1,6-dihydropyrolo[2,3-b][1,2,3]triazolo[4,5-d]pyridin **158** (Sơ đồ phản ứng XXVI, bước a). Việc loại nhóm bảo vệ sulfonamit của 1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrolo[2,3-b]pyridin-2-amin **158** có thể được thực hiện sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **D**, **AAAA**, **BBBB**, hoặc **CCCC** hoặc bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, tài liệu từ Larock, R.C. hoặc Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên) để tạo ra 1,6-dihydropyrolo[2,3-b][1,2,3]triazolo[4,5-d]pyridin **159** (Sơ đồ phản ứng XXV, bước b).

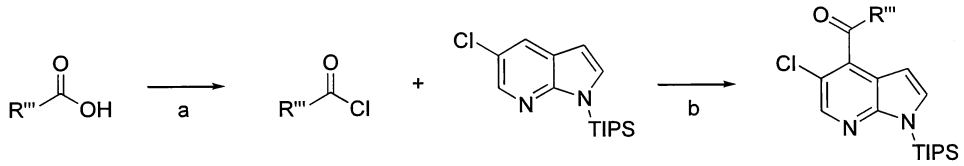
Sơ đồ phản ứng XXVI



136 158 159

Phương pháp khác để điều chế chất trung gian keton được sử dụng để tạo ra hợp chất dihydropyrazolo[4,3-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng XXVII. Trong bước a, axit carboxylic **160** được chuyển thành axit clorua tương ứng **161** sử dụng các điều kiện đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ như được mô tả trong Quy trình tổng quát **WWWW**. Clorua axit **161** được phản ứng với 5-clo-1- (triisopropylsilyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin **162** như được mô tả trong Quy trình tổng quát **VVVV** (Sơ đồ phản ứng XXVII, bước b) để tạo ra các keton **78** có thể phản ứng tiếp như được mô tả trong Sơ đồ phản ứng XIII.

Sơ đồ phản ứng XXVII

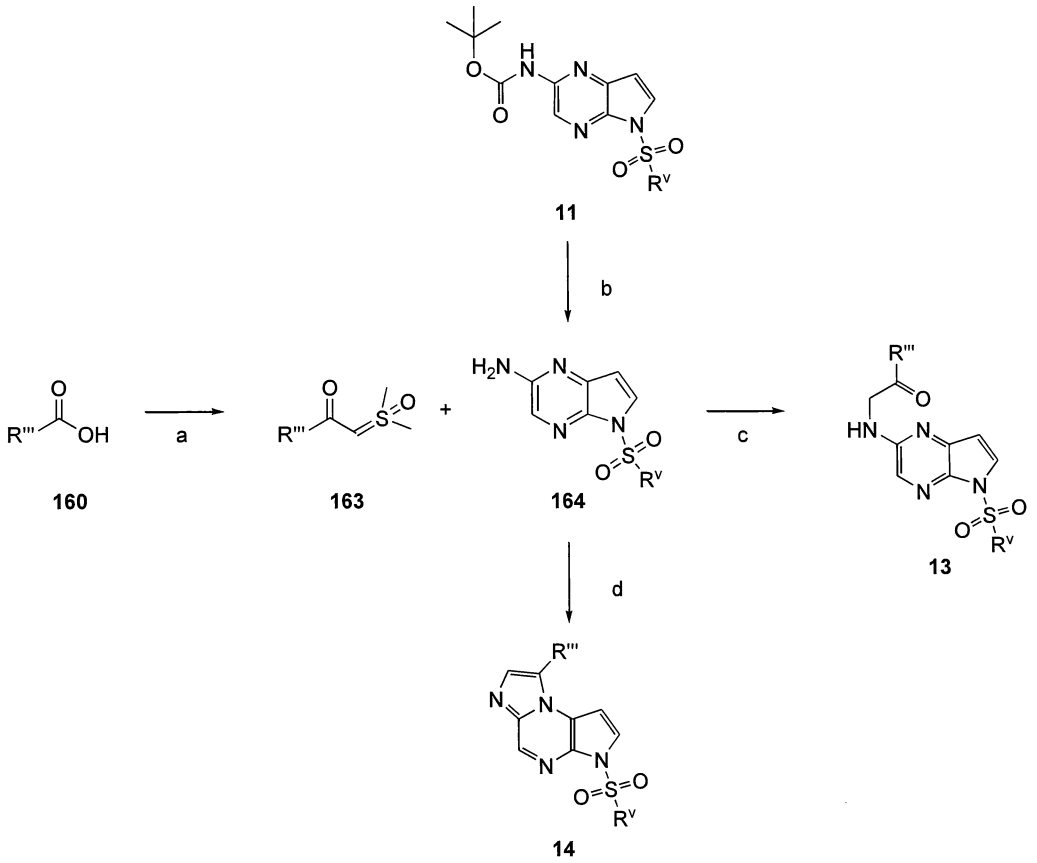


160 161 162 78

Phương pháp khác để điều chế hợp chất imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin theo sáng chế được minh họa trong Sơ đồ phản ứng XXVIII. Trong bước a, axit carboxylic **160** được chuyển thành sulfoxoni ylid tương ứng **163** sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **FFFFF** hoặc *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1629. Pyrolopyrazin-2-amin **164** có thể được điều chế từ pyrolopyrazin-2-ylcarbamat **11** (Sơ đồ phản ứng II) sử dụng các điều kiện đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ như được mô tả trong Quy trình tổng quát **E hoặc** Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên (Sơ đồ phản ứng XXVIII, bước b). Sulfoxoni ylid **163** được phản ứng với pyrolopyrazin-2-amin **164** sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Quy trình tổng quát **GGGGG** hoặc *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3566 để tạo ra pyrolopyrazin **13** có thể phản ứng tiếp như được mô tả trong Sơ đồ phản ứng II (Sơ đồ phản ứng XXVIII, bước c). Theo cách khác, như trình bày trong bước d, pyrolopyrazin-

2-amin **164** có thể được phản ứng với α-haloaldehyt sử dụng các điều kiện như nêu Quy trình tổng quát **YYYY** để tạo ra imidazopyrolopyrazin **14** mà có thể phản ứng tiếp như được mô tả trong Sơ đồ phản ứng II.

Sơ đồ phản ứng XXVIII



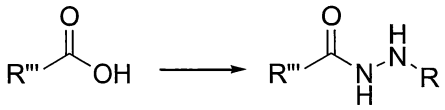
Nếu muốn, có thể tách bất đối xứng hợp chất bất đối xứng bất kỳ trong Sơ đồ phản ứng I-XXVIII bằng phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ như HPLC điều chế bất đối xứng hoặc SFC bất đối xứng (ví dụ, Quy trình tổng quát **AA**) hoặc kết tinh muối đồng phân không đối quang như được mô tả trong Ví dụ 5. Quá trình tạo chức thêm nữa của nhóm R bao gồm nêu trên (ví dụ R, R'', R''', R'''', và R''''') có thể được tiến hành, nếu muốn, sử dụng các phản ứng đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ (ví dụ, Larock, R.C. được viện dẫn ở trên). Ví dụ, phản ứng tạo ra amit, ure, sulfonamit, aryl amin, heteroaryl amin, sulfonyl ure, amin được thế, squaramit, hoặc guanidin có thể được điều chế với nhóm R chứa amin bậc 1 hoặc bậc 2 (ví dụ, Quy trình tổng quát **G**, **H**, **I**, **J**, **J.1**, **XXX**, **EEEE**, **K**, **K.1**, **L**, **DD**, **QQ**, **RR**, **YY**, **ZZ** sau đó **AAA**, **CCC**, **YYY**, **X**, **X.1**, **TTTT**, hoặc **EEEEE**). Tương tự, phản ứng loại nhóm bảo vệ R để tạo ra hợp chất không được bảo vệ có thể

được tiến hành bằng cách sử dụng các điều kiện như được mô tả trong Greene, T.W. và Wuts, P.G.M. được viện dẫn ở trên hoặc trong Quy trình tổng quát **E**, **E.1**, **F**, **F.1**, **Y**, **hoặc BB** và sau đó hợp chất không được bảo vệ có thể được phản ứng tiếp như được mô tả trên.

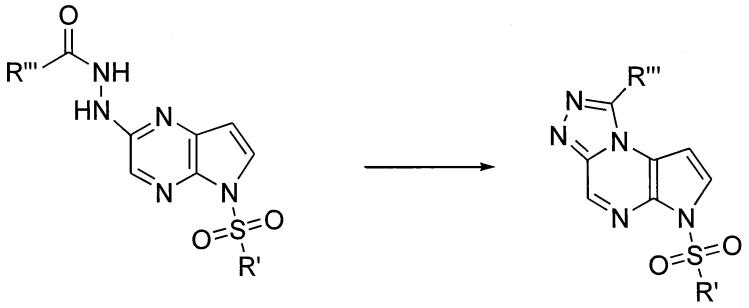
Quy trình tổng quát và ví dụ

Sơ đồ phản ứng tổng hợp tổng quát được sử dụng để tạo cấu trúc phần lớn hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được mô tả sau đây trong Sơ đồ phản ứng 1-111. Các sơ đồ phản ứng này được đưa chỉ nhằm mục đích minh họa và được nhằm giới hạn phạm vi sáng chế.

Sơ đồ phản ứng 1. Tạo ra hydrazit từ axit carboxylic (Quy trình tổng quát **A**)

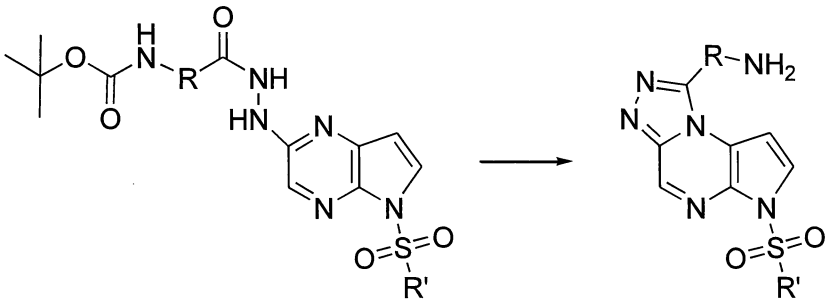


Sơ đồ phản ứng 2. Đóng vòng hydrazit (Quy trình tổng quát **B**)

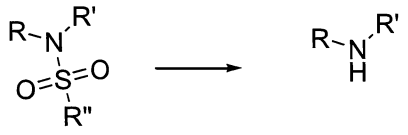


Sơ đồ phản ứng 3. Đóng vòng hydrazit không có nhóm bảo vệ Boc

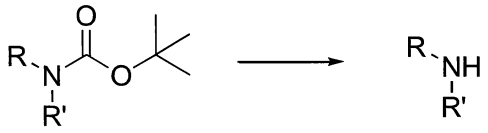
(Quy trình tổng quát **C**)



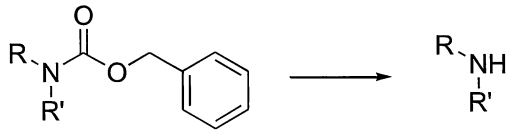
Sơ đồ phản ứng 4. Thủy phân sulfonamit (Quy trình tổng quát **D**)



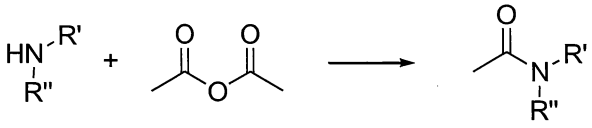
Sơ đồ phản ứng 5. Tách bằng axit amin được bảo vệ Boc (Quy trình tổng quát **E và E.1**)



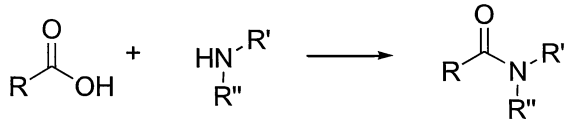
Sơ đồ phản ứng 6. Loại nhóm bảo vệ của amin được bảo vệ bằng Cbz bằng HBr trong AcOH (Quy trình tổng quát **F và F.1)**



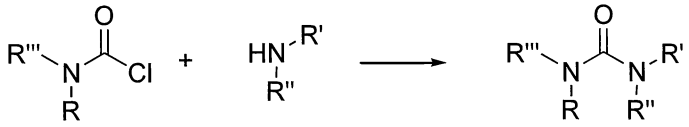
Sơ đồ phản ứng 7. Tạo axetamit (Quy trình tổng quát **G**)



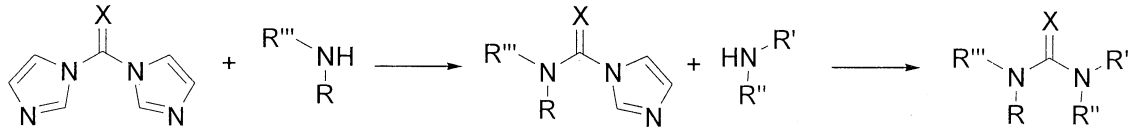
Sơ đồ phản ứng 8. Tạo amit từ axit carboxylic và amin (Quy trình tổng quát **H)**



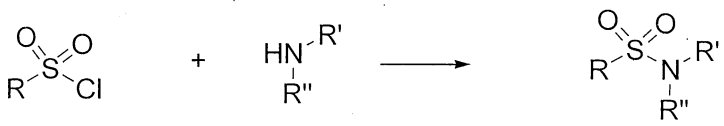
Sơ đồ phản ứng 9. Tạo ure từ amin và carbamoyl clorua (Quy trình tổng quát **I)**



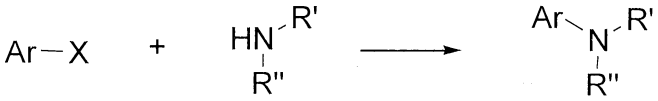
Sơ đồ phản ứng 10. Tạo ure (X = O) hoặc thioure (X = S) lần lượt bằng CDI hoặc thiocarbonyl diimidazol, (Quy trình tổng quát **J và J.1)**



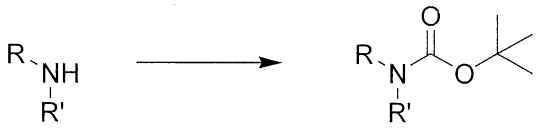
Sơ đồ phản ứng 11. Tạo sulfonamit từ amin (Quy trình tổng quát **K và K.1**)



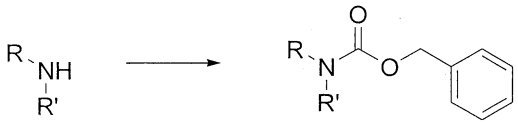
Sơ đồ phản ứng 12. Thay thế aryl hoặc heteroaryl halogenua bằng amin (Quy trình tổng quát **L**)



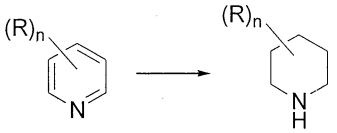
Sơ đồ phản ứng 13. Tạo nhóm bảo vệ Boc của amin (Quy trình tổng quát **M và M.1**)



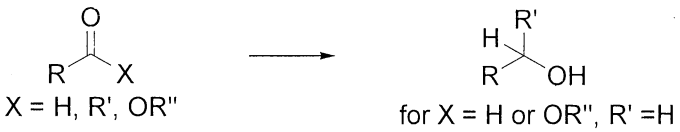
Sơ đồ phản ứng 14. Tạo nhóm bảo vệ Cbz của amin (Quy trình tổng quát **N**)



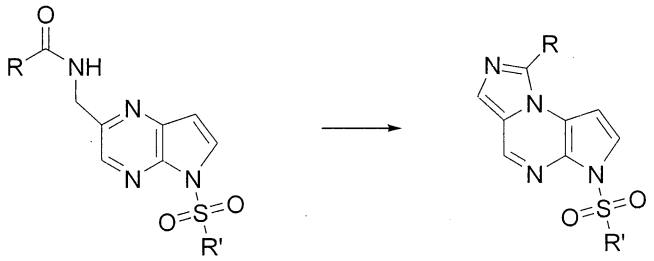
Sơ đồ phản ứng 15. Sự khử pyridin (Quy trình tổng quát **O**)



Sơ đồ phản ứng 16. Sự khử carbonyl thành rượu (Quy trình tổng quát **P**)

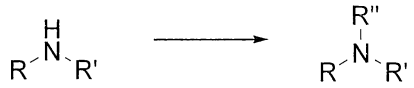


Sơ đồ phản ứng 17. Sự đóng vòng amit bằng chất phản ứng dithiaphosphetan (Quy trình tổng quát **Q**)

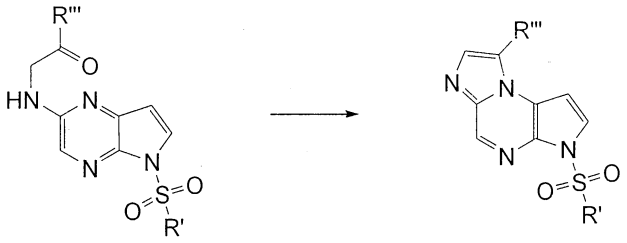


Sơ đồ phản ứng 18. Tạo bromometyl keton từ axit (Quy trình tổng quát **R**)

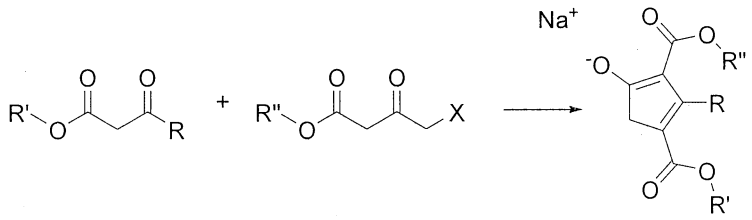
Sơ đồ phản ứng 19. *N*-alkyl hóa bằng alkyl halogenua, α-haloketon, *hoặc* α-haloamit (Quy trình tổng quát **S và S.1)**



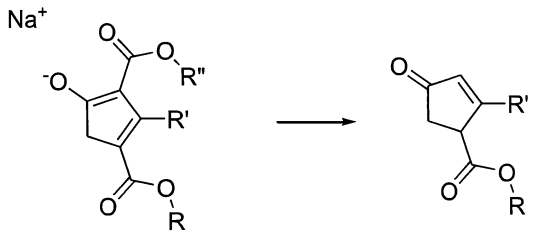
Sơ đồ phản ứng 20. Sự đóng vòng keton bằng chất phản ứng dithiaphosphetan (Quy trình tổng quát **T)**



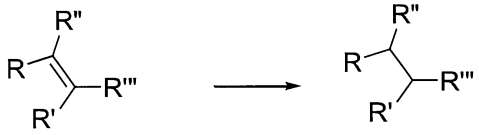
Sơ đồ phản ứng 21. Phản ứng ngưng tụ Knoevenagel để tạo ra xyclopentadien được thế (Quy trình tổng quát **U)**



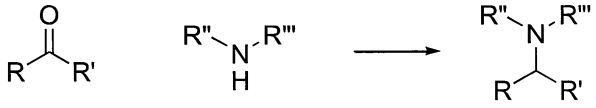
Sơ đồ phản ứng 22. Loại nhóm carboxyl của β-ketoeste enolat (Quy trình tổng quát **V)**



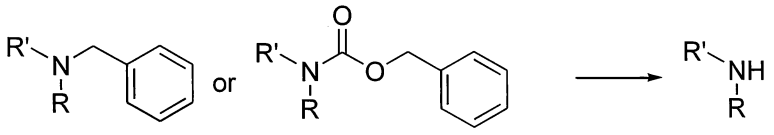
Sơ đồ phản ứng 23. Phản ứng hydro hóa alken (Quy trình tổng quát **W và W.1)**



Sơ đồ phản ứng 24. Phản ứng amin hóa khử keton hoặc aldehyt (R' = H) (Quy trình tổng quát **X và X.1)**

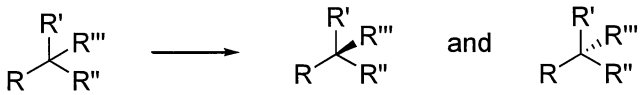


Sơ đồ phản ứng 25. Sự hydro hóa amin benzyl-được bảo vệ hoặc amin được bảo vệ bằng Cbz (Quy trình tổng quát **Y)**

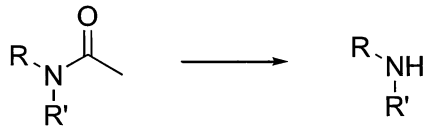


Sơ đồ phản ứng 26. Thủy phân bằng bazơ este thành axit carboxylic (Quy trình tổng quát **Z)**

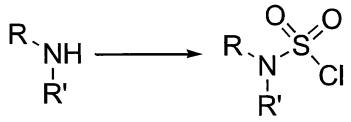
Sơ đồ phản ứng 27: Tách HPLC điều chế bất đối xứng chất đồng phân lập thể (Quy trình tổng quát **AA)**



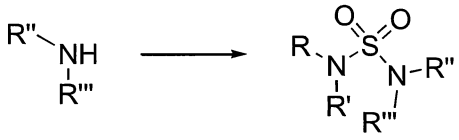
Sơ đồ phản ứng 28: Thủy phân bằng axit amin được bảo vệ bằng axetyl (Quy trình tổng quát **BB)**



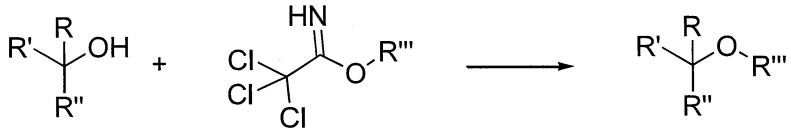
Sơ đồ phản ứng 29: Tạo ra sulfamoyl clorua (Quy trình tổng quát **CC**)



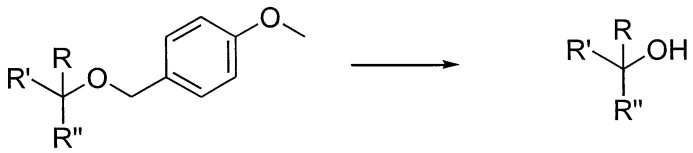
Sơ đồ phản ứng 30: Tạo ra sulfonylure (Quy trình tổng quát **DD**)



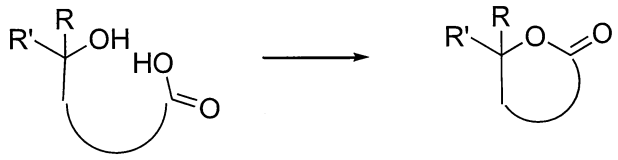
Sơ đồ phản ứng 31: Tạo ra ete từ dẫn xuất tricloaxetimidat (Quy trình tổng quát **EE**)



Sơ đồ phản ứng 32: Sự loại nhóm bảo vệ của rượu được bảo vệ bằng PMB (Quy trình tổng quát **FF**)

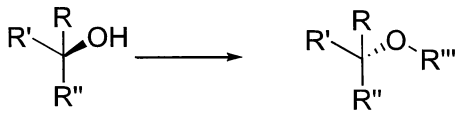


Sơ đồ phản ứng 33: Tạo ra lacton (Quy trình tổng quát **GG**)

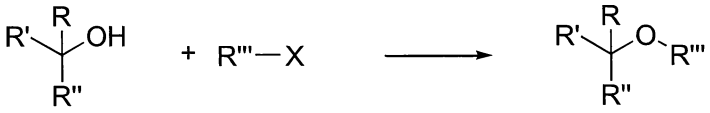


Sơ đồ phản ứng 34: Mở vòng lacton bằng amin hoặc hydrazin (Quy trình tổng quát **HH**)

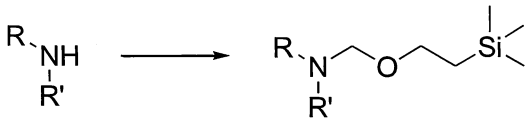
Sơ đồ phản ứng 35: Phản ứng Mitsunobu của rượu (Quy trình tổng quát **II)**



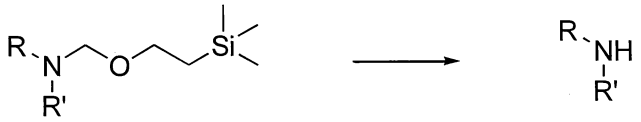
Sơ đồ phản ứng 36: Thay thế halogenua bằng rượu (Quy trình tổng quát **JJ**)



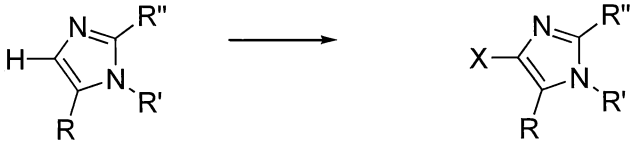
Sơ đồ phản ứng 37: Tạo nhóm bảo vệ SEM của nitơ (Quy trình tổng quát **KK)**



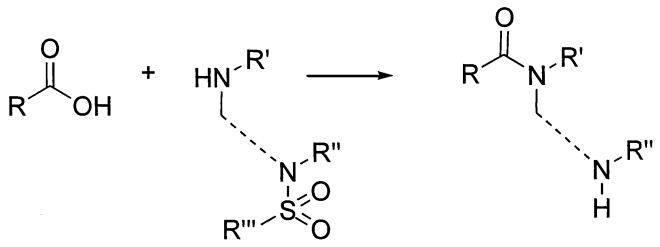
Sơ đồ phản ứng 38: Loại nhóm bảo vệ SEM của nitơ (Quy trình tổng quát **LL và LL.1)**



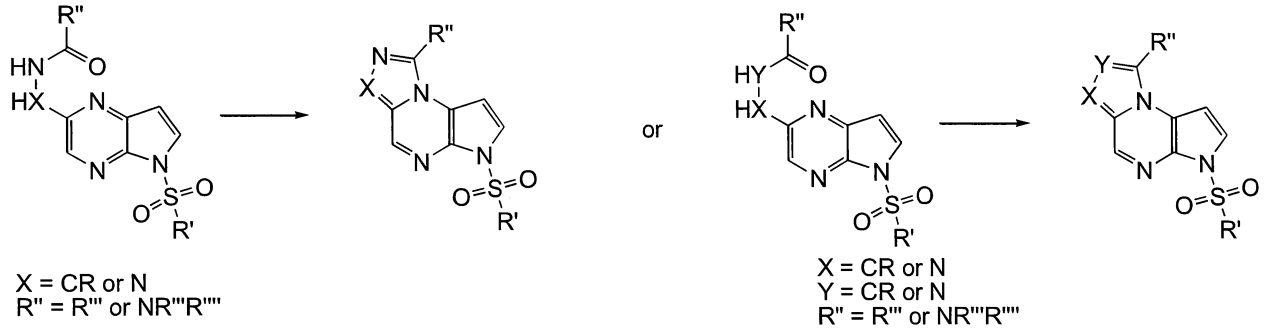
Sơ đồ phản ứng 39: Halogen hóa imidazol (Quy trình tổng quát **MM)**



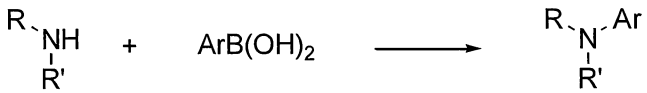
Sơ đồ phản ứng 40: Tạo ra amit từ axit carboxylic và amin không có nhóm bảo vệ sulfonamit (Quy trình tổng quát **NN)**



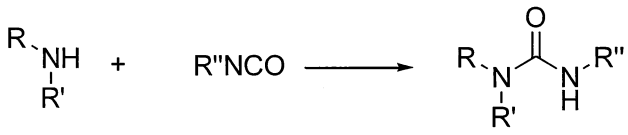
Sơ đồ phản ứng 41: Sự đóng vòng $POCl_3$ (Quy trình tổng quát **OO và OO.1**)



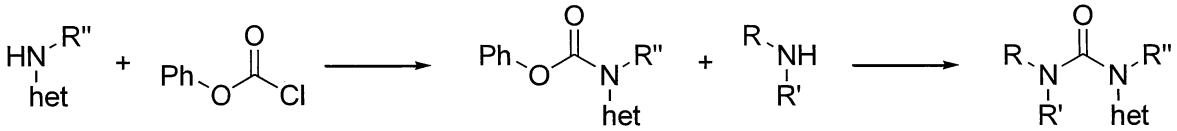
Sơ đồ phản ứng 42: Phản ứng của amin với axit aryl boronic (Quy trình tổng quát **PP**)



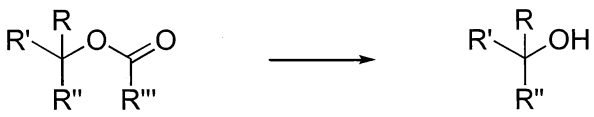
Sơ đồ phản ứng 43: Tạo ra ure từ amin và isoxyanat (Quy trình tổng quát **QQ**)



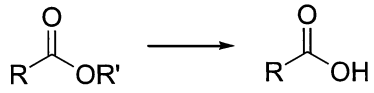
Sơ đồ phản ứng 44: Tạo ra ure từ amin, heteroaryl amin và phenyl cloformat (Quy trình tổng quát **RR**)



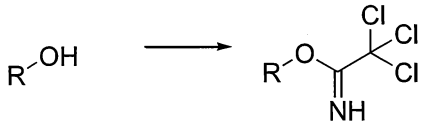
Sơ đồ phản ứng 45: Thủy phân este thành rượu (Quy trình tổng quát **SS**)



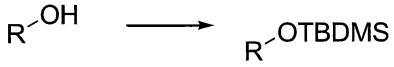
Sơ đồ phản ứng 46: Chuyển đổi qua trung gian axit của este thành axit carboxylic (Quy trình tổng quát **TT**)



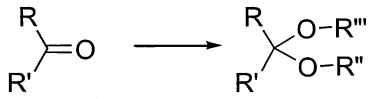
Sơ đồ phản ứng 47: Tạo ra 2,2,2-tricloaxetimidat (Quy trình tổng quát **UU**)



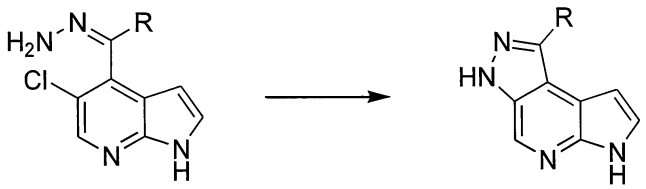
Sơ đồ phản ứng 48: Tạo ra rượu được bảo vệ TBDMS (Quy trình tổng quát **VV**)



Sơ đồ phản ứng 49: Tạo ra ketal (Quy trình tổng quát **WW**)

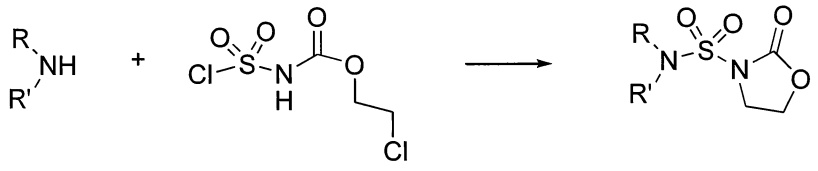


Sơ đồ phản ứng 50: Phản ứng kết hợp được xúc tác paladi của hydrazon (Quy trình tổng quát **XX**)

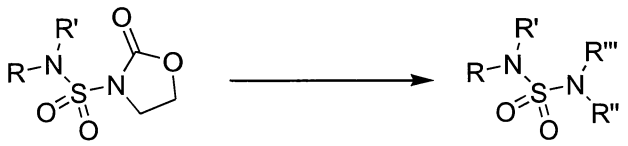


Sơ đồ phản ứng 51: Phản ứng cộng Michael của amin với α,β-sulfonamit không bão hòa (Quy trình tổng quát **YY**)

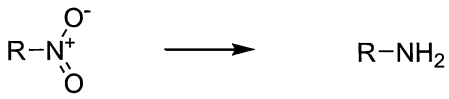
Sơ đồ phản ứng 52: Tạo ra oxazolidinon sulfonoure (Quy trình tổng quát **ZZ**)



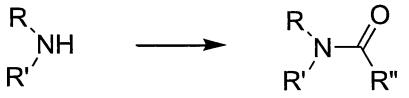
Sơ đồ phản ứng 53: Tạo ra sulfonylure từ oxazolidinon sulfonoure (Quy trình tổng quát **AAA)**



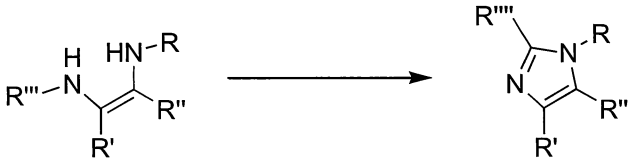
Sơ đồ phản ứng 54: Khử nhóm nitro (Quy trình tổng quát **BBB)**



Sơ đồ phản ứng 55: Tạo ra amit (Quy trình tổng quát **CCC)**

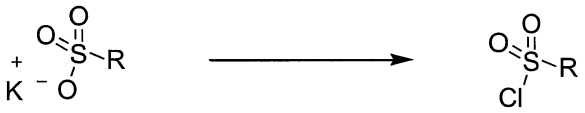


Sơ đồ phản ứng 56: Đóng vòng để tạo ra imidazol ngưng tụ (Quy trình tổng quát **DDD)**

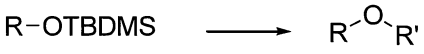


R''' = H or R''''CO-

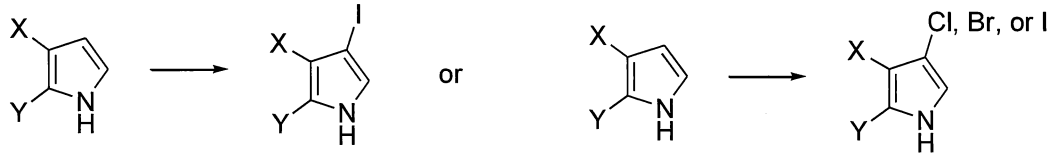
Sơ đồ phản ứng 57: Tạo ra sulfonyl clorua (Quy trình tổng quát **EEE)**



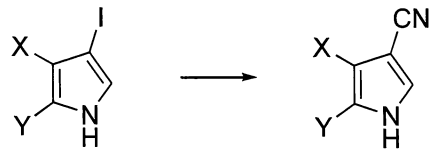
Sơ đồ phản ứng 58: Tạo ra ete trong các điều kiện khử (Quy trình tổng quát **FFF)**



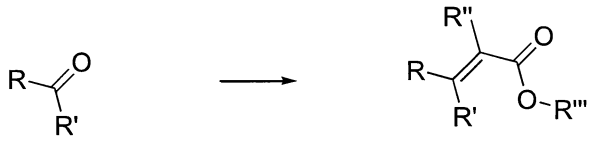
Sơ đồ phản ứng 59: Iot hóa, clo hóa hoặc brom hóa dị vòng hoặc halogen hóa dị vòng (Quy trình tổng quát **GGG và GGG.1)**



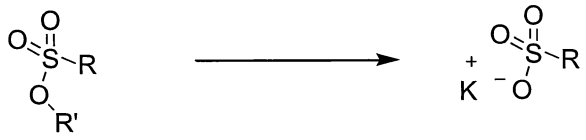
Sơ đồ phản ứng 60: Xyanat hóa dị vòng (Quy trình tổng quát **HHH**)



Sơ đồ phản ứng 61: Phản ứng Horner-Wadsworth-Emmons của keton (Quy trình tổng quát **III**)

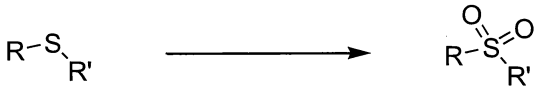


Sơ đồ phản ứng 62: Tạo ra kali sulfonat (Quy trình tổng quát **JJJ**)

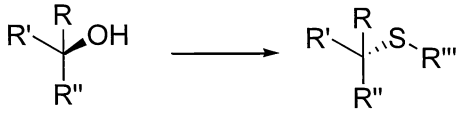


Sơ đồ phản ứng 63: Sự alkyl hóa sulfonat (Quy trình tổng quát **KKK**)

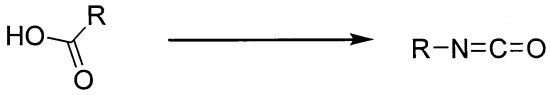
Sơ đồ phản ứng 64: Oxy hóa thioete thành sulfon (Quy trình tổng quát **LLL**)



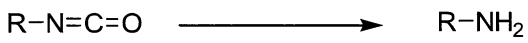
Sơ đồ phản ứng 65: Phản ứng Mitsunobu sử dụng thiol (Quy trình tổng quát **M MM**)



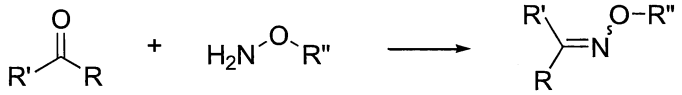
Sơ đồ phản ứng 66: Phản ứng Curtius để tạo ra isoxyanat (Quy trình tổng quát **NNN**)



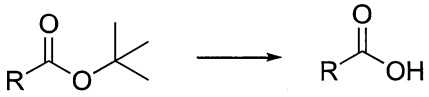
Sơ đồ phản ứng 67: Thủy phân isoxyanat (Quy trình tổng quát **OOO**)



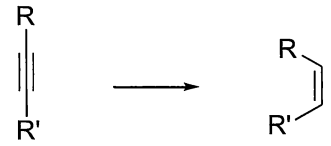
Sơ đồ phản ứng 68: Tạo ra oxim ete từ keton (Quy trình tổng quát **PPP**)



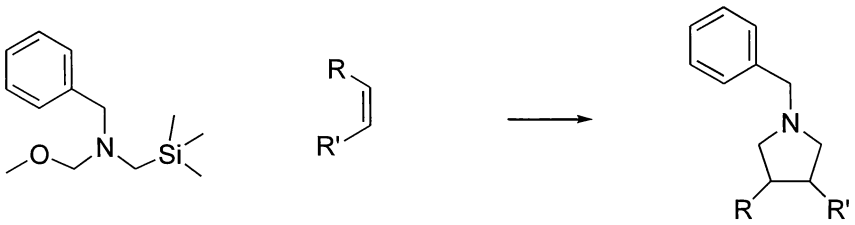
Sơ đồ phản ứng 69: Phản ứng biến đổi qua trung gian TFA của este thành axit carboxylic (Quy trình tổng quát **QQQ**)



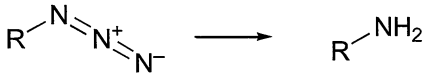
Sơ đồ phản ứng 70: Sự khử alkyn thành alken (Quy trình tổng quát **RRR**)



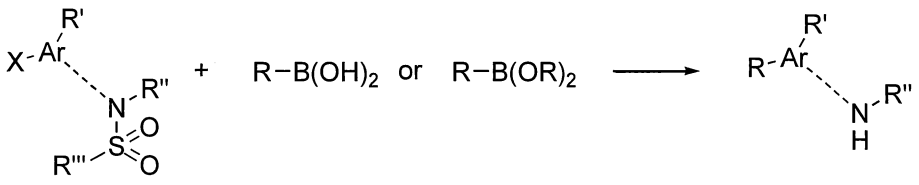
Sơ đồ phản ứng 71: Cộng vòng 1,3-lưỡng cực để tạo ra pyrolidin (Quy trình tổng quát **SSS**)



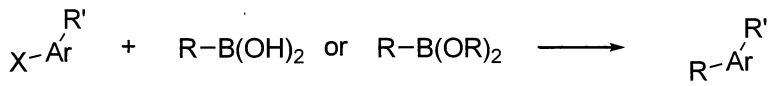
Sơ đồ phản ứng 72: Hydro hóa azit thành amin (Quy trình tổng quát **TTT**)



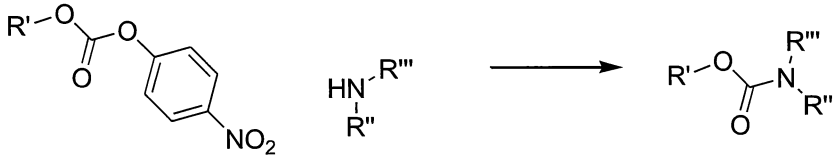
Sơ đồ phản ứng 73: Phản ứng của aryl hoặc heteroaryl halogenua với axit boronic hoặc boronat este, sau đó loại nhóm bảo vệ tosyl (Quy trình tổng quát **UUU**)



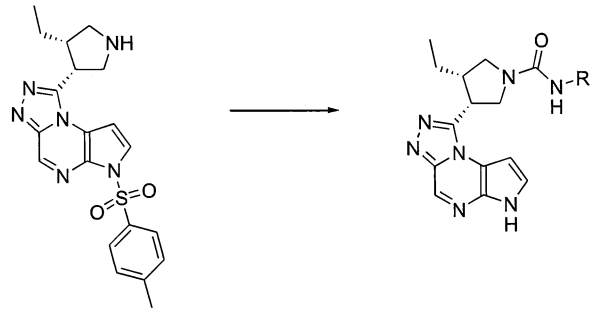
Sơ đồ phản ứng 74: Phản ứng của aryl hoặc heteroaryl halogenua với axit boronic hoặc este boronat (Quy trình tổng quát **VVV**)



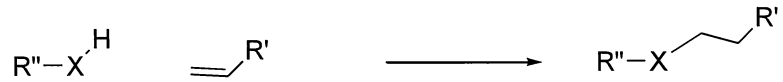
Sơ đồ phản ứng 75: Tạo ra carbamat (Quy trình tổng quát **WWW**)



Sơ đồ phản ứng 76: Tạo ra ure không có nhóm bảo vệ (Quy trình tổng quát **XXX**)

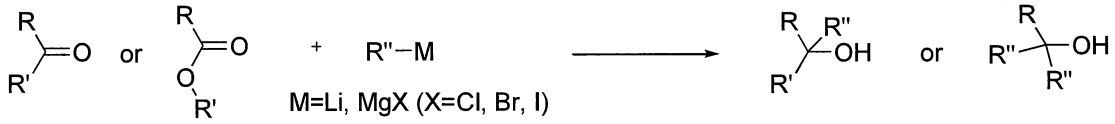


Sơ đồ phản ứng 77: Cộng Michael (Quy trình tổng quát **YYY**)



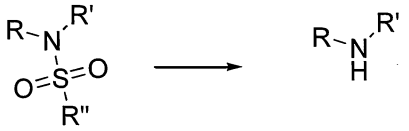
X = NH, O

Sơ đồ phản ứng 78: Phản ứng cộng Grignard hoặc cộng alkyl lithi vào thành hợp chất chứa carbonyl (Quy trình tổng quát **ZZZ**)

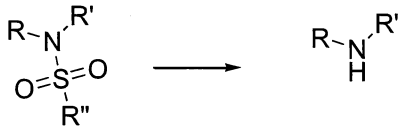


M=Li, MgX (X=Cl, Br, I)

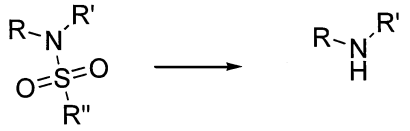
Sơ đồ phản ứng 79: Loại nhóm bảo vệ của sulfonamit bằng DBU (Quy trình tổng quát **AAAA**)



Sơ đồ phản ứng 80: Loại nhóm bảo vệ của sulfonamit bằng TBAF (Quy trình tổng quát BBBB)

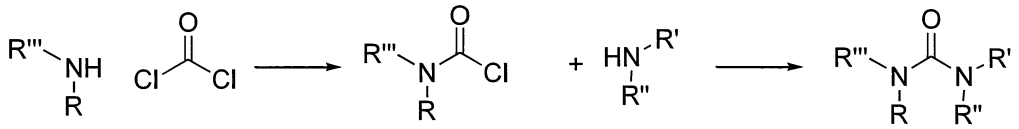


Sơ đồ phản ứng 81: Loại nhóm bảo vệ của sulfonamit bằng KCN (Quy trình tổng quát **CCCC**)

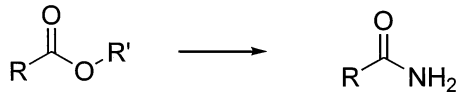


Sơ đồ phản ứng 82: Tạo ra oxadiazol (Quy trình tổng quát **DDDD**)

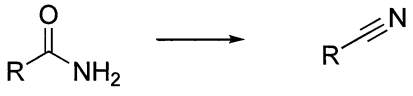
Sơ đồ phản ứng 83: Tạo ra ure bằng phosgen (Quy trình tổng quát **EEEE**)



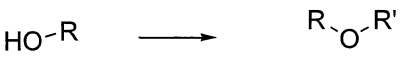
Sơ đồ phản ứng 84: Tạo ra amit từ este (Quy trình tổng quát **FFFF**)



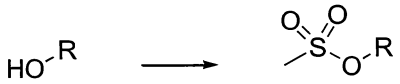
Sơ đồ phản ứng 85: Tạo ra nitril từ amit bậc 1 (Quy trình tổng quát **GGGG**)



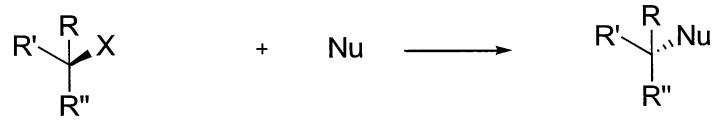
Sơ đồ phản ứng 86: *O*-alkyl hóa bằng KOH hoặc NaOH và TBAB (Quy trình tổng quát **HHHH**)



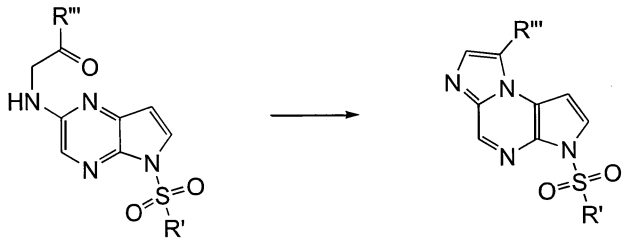
Sơ đồ phản ứng 87: Tạo ra mesylat (Quy trình tổng quát **IIII**)



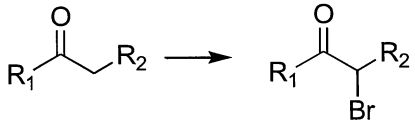
Sơ đồ phản ứng 88: Thay thế alkyl mesylat, tosylat, hoặc halogenua bằng nucleophil (Quy trình tổng quát **JJJJ**)



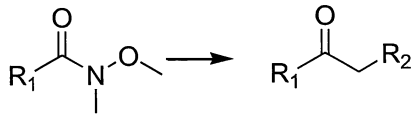
Sơ đồ phản ứng 89: Đóng vòng keton bằng TFAA hoặc PFPAA (Quy trình tổng quát **KKKK**)



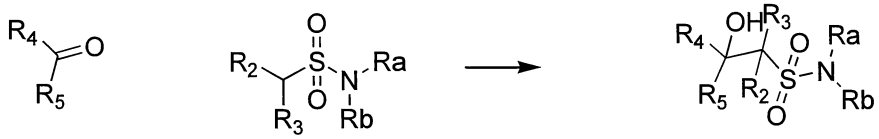
Sơ đồ phản ứng 90: Tạo ra bromoketon (Quy trình tổng quát **LLLL**)



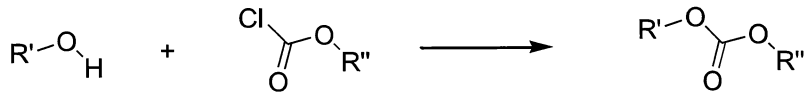
Sơ đồ phản ứng 91: Tạo ra keton từ Weinreb amit (Quy trình tổng quát **MMMM**)



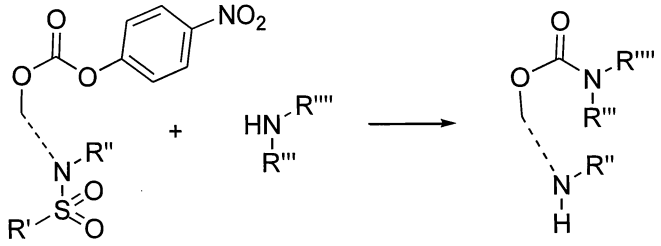
Sơ đồ phản ứng 92: Tạo ra β-hydroxysulfonamit từ keton (Quy trình tổng quát **NNNN**)



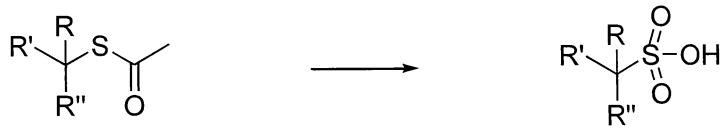
Sơ đồ phản ứng 93: Tạo ra phenyl cacbonat (Quy trình tổng quát **OOOO**)



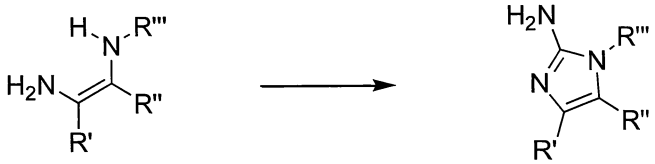
Sơ đồ phản ứng 94: Tạo ra carbamat sau đó thủy phân sulfonamit (Quy trình tổng quát **PPPP**)



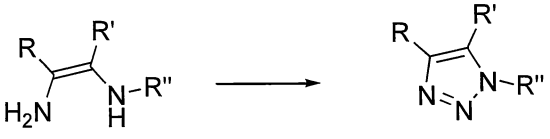
Sơ đồ phản ứng 95: Oxy hóa alkyl thioaxetat thành axit alkyl sulfonic (Quy trình tổng quát **QQQQ**)



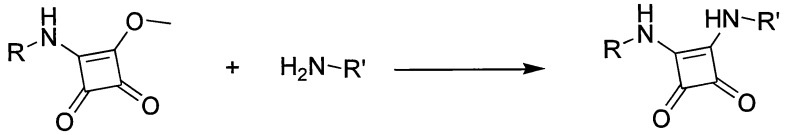
Sơ đồ phản ứng 96: Đóng vòng diamin bằng xyanogen bromua (Quy trình tổng quát **RRRR**)



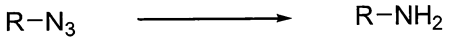
Sơ đồ phản ứng 97: Đóng vòng diamin bằng $NaNO_2$ (Quy trình tổng quát **SSSS**)



Sơ đồ phản ứng 98: Tạo ra squaramit (Quy trình tổng quát **TTTT**)



Sơ đồ phản ứng 99: Sự khử azit thành amin (Quy trình tổng quát **UUUU**)

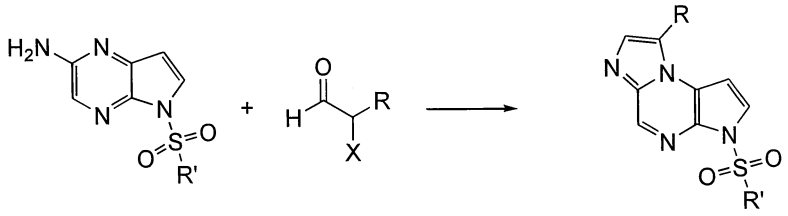


Sơ đồ phản ứng 100: Tạo ra keton từ heteroaryl halogenua (Quy trình tổng quát **VVVV**)

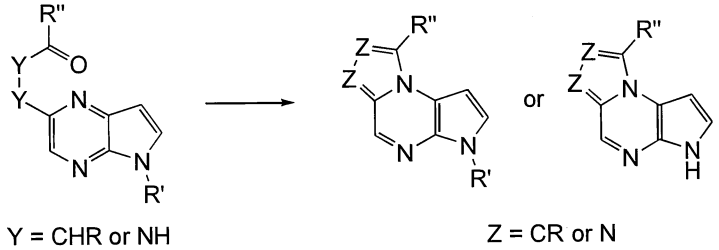
Sơ đồ phản ứng 101: Tạo ra axit clorua (Quy trình tổng quát **WWWW**)

Sơ đồ phản ứng 102: Tạo ra hydrazon (Quy trình tổng quát **XXXX**)

Sơ đồ phản ứng 103: Đóng vòng với α-haloaldehyt (Quy trình tổng quát **YYYY**)



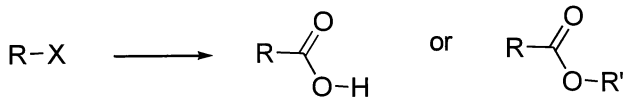
Sơ đồ phản ứng 104: Đóng vòng hydrazit sau đó thủy phân sulfonamit (Quy trình tổng quát **ZZZZ**)



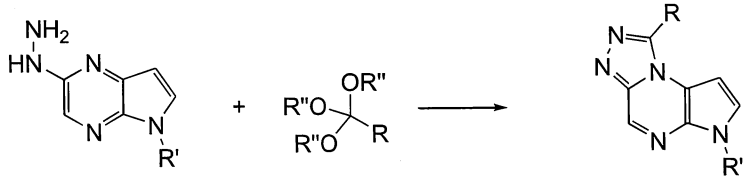
Y = CHR or NH

Z = CR or N

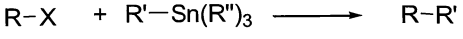
Sơ đồ phản ứng 105: Tạo ra axit hoặc este carboxylic từ aryl halogenua (Quy trình tổng quát **AAAAA)**



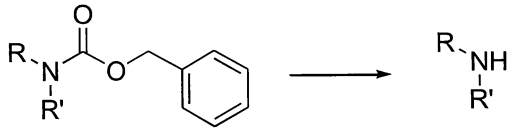
Sơ đồ phản ứng 106: Đóng vòng với orthoformat (Quy trình tổng quát **BBBBB)**



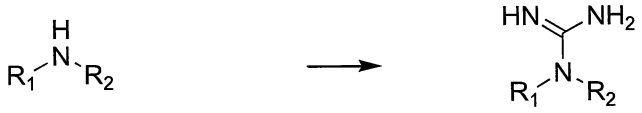
Sơ đồ phản ứng 107: Phản ứng kết hợp của aryl hoặc heteroaryl halogenua (Quy trình tổng quát **CCCCC)**



Sơ đồ phản ứng 108: Loại nhóm bảo vệ của amin được bảo vệ bằng Cbz bằng trietylsilan (Quy trình tổng quát **DDDDD)**

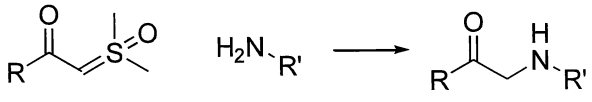


Sơ đồ phản ứng 109: Tạo ra guanidin (Quy trình tổng quát **EEEEE)**



Sơ đồ phản ứng 110: Tạo ra sulfoxoni ylid (Quy trình tổng quát **FFFFF)**

Sơ đồ phản ứng 111: Phản ứng của sulfoxoni ylid với amin (Quy trình tổng quát **GGGGG)**



Danh mục các quy trình tổng quát

Quy trình tổng quát **A**	Tạo ra hydrazit từ axit carboxylic
Quy trình tổng quát **B**	Sự đóng vòng hydrazit
Quy trình tổng quát **C**	Sự đóng vòng của hydrazit không có nhóm bảo vệ Boc
Quy trình tổng quát **D**	Thủy phân sulfonamit
Quy trình tổng quát **E**	Tách bằng axit của amin được bảo vệ Boc
Quy trình tổng quát **E.1**	Tách bằng axit của amin được bảo vệ Boc
Quy trình tổng quát **F**	Sự loại nhóm bảo vệ của amin được bảo vệ Cbz bằng HBr trong AcOH
Quy trình tổng quát **G**	Tạo ra axetamit
Quy trình tổng quát **H**	Tạo ra amit từ axit carboxylic và amin
Quy trình tổng quát **I**	Tạo ra ure từ amin và carbamoyl clorua
Quy trình tổng quát **J**	Tạo ra ure hoặc thioure lần lượt bằng CDI hoặc thiocarbonyl diimidazol
Quy trình tổng quát **K**	Tạo ra sulfonamit từ amin
Quy trình tổng quát **K.1**	Tạo ra sulfonamit từ amin hoặc dị vòng chứa nitơ
Quy trình tổng quát **L**	Thay thế aryl hoặc heteroaryl halogenua bằng amin
Quy trình tổng quát **M**	Tạo nhóm bảo vệ Boc của amin
Quy trình tổng quát **M.1**	Tạo nhóm bảo vệ Boc của hợp chất chứa nitơ
Quy trình tổng quát **N**	Tạo nhóm bảo vệ Cbz của amin
Quy trình tổng quát **O**	Sự khử pyridin
Quy trình tổng quát **P**	Sự khử carbonyl thành rượu
Quy trình tổng quát **Q**	Sự đóng vòng của amit bằng chất phản ứng dithiaphosphetan
Quy trình tổng quát **R**	Tạo ra bromometyl keton từ axit
Quy trình tổng quát **S**	*N*-alkyl hóa bằng alkyl halogenua hoặc α-haloketon

Quy trình tổng quát **T**	Sự đóng vòng keton bằng chất phản ứng dithiaphosphetan
Quy trình tổng quát **U**	Ngưng tụ Knoevenagel để tạo ra xyclopentadien được thế
Quy trình tổng quát **V**	Loại nhóm carboxyl của β-ketoeste enolat
Quy trình tổng quát **W**	Sự hydro hóa alken
Quy trình tổng quát **W.1**	Sự hydro hóa alken
Quy trình tổng quát **X**	Amin hóa khử keton hoặc aldehyt
Quy trình tổng quát **X.1**	Amin hóa khử keton hoặc aldehyt
Quy trình tổng quát **Y**	Sự hydro hóa amin được bảo vệ benzyl hoặc amin được bảo vệ Cbz
Quy trình tổng quát **Z**	Thủy phân bằng bazơ este thành axit carboxylic
Quy trình tổng quát **AA**	Tách bằng HPLC điều chế bất đối xứng các chất đồng phân lập thể
Quy trình tổng quát **BB**	Thủy phân bằng axit amin được bảo vệ axetyl
Quy trình tổng quát **CC**	Tạo ra sulfamoyl clorua
Quy trình tổng quát **DD**	Tạo ra sulfonylure
Quy trình tổng quát **EE**	Tạo ete từ dẫn xuất tricloaxetimidat
Quy trình tổng quát **FF**	Sự loại nhóm bảo vệ của rượu được bảo vệ PMB
Quy trình tổng quát **GG**	Tạo ra lacton
Quy trình tổng quát **HH**	Mở vòng lacton bằng amin hoặc hydrazin
Quy trình tổng quát **II**	Phản ứng Mitsunobu của rượu
Quy trình tổng quát **JJ**	Thay thế halogenua bằng rượu
Quy trình tổng quát **KK**	Tạo nhóm bảo vệ SEM của nitơ
Quy trình tổng quát **LL**	Loại nhóm bảo vệ SEM của nitơ
Quy trình tổng quátmM	Halogen hóa imidazol
Quy trình tổng quát **NN**	Tạo ra amit từ axit carboxylic và amin không có nhóm bảo vệ sulfonamit

Quy trình tổng quát **OO** Sự đóng vòng bằng $POCl_3$

Quy trình tổng quát **OO.1** Sự đóng vòng bằng $POCl_3$

Quy trình tổng quát **PP** Phản ứng của amin với axit aryl boronic

Quy trình tổng quát **QQ** Tạo ra ure từ amin và isoxyanat

Quy trình tổng quát **RR** Tạo ra ure từ amin, heteroaryl amin và phenyl cloformat

Quy trình tổng quát **SS** Thủy phân este thành rượu

Quy trình tổng quát **TT** Biến đổi qua trung gian axit este thành axit carboxylic

Quy trình tổng quát **UU** Tạo ra 2,2,2-tricloaxetimidat

Quy trình tổng quát **VV** Tạo ra rượu được bảo vệ TBDMS

Quy trình tổng quát **WW** Tạo ra ketal

Quy trình tổng quát **XX** Kết hợp hydrazon được xúc tác paladi

Quy trình tổng quát **YY** Cộng Michael của amin thành α,β-sulfonamit không bão hòa

Quy trình tổng quát **ZZ** Tạo ra oxazolidinon sulfonoure

Quy trình tổng quát **AAA** Tạo ra sulfonylure từ oxazolidinon sulfonoure

Quy trình tổng quát **BBB** Sự khử nhóm nitro

Quy trình tổng quát **CCC** Tạo ra amit

Quy trình tổng quát **DDD** Sự đóng vòng để tạo ra imidazol ngưng tự

Quy trình tổng quát **EEE** Tạo ra sulfonyl clorua

Quy trình tổng quát **FFF** Tạo ra ete trong các điều kiện khử

Quy trình tổng quát **GGG** Iot hóa, clo hóa hoặc brom hóa dị vòng hoặc halogen hóa dị vòng

Quy trình tổng quát **GGG.1:** Iot hóa dị vòng hoặc halogen hóa dị vòng

Quy trình tổng quát **HHH** Xyanat hóa dị vòng

Quy trình tổng quát **III** Phản ứng Horner-Wadsworth-Emmons của keton

Quy trình tổng quát **JJJ** Tạo ra kali sulfonat

Quy trình tổng quát **KKK** Sự alkyl hóa sulfonat

Quy trình tổng quát **LLL** Oxy hóa thioete thành sulfon

Quy trình tổng quát **MM** Phản ứng Mitsunobu sử dụng thiol

Quy trình tổng quát **NNN** Phản ứng Curtius để tạo ra isoxyanat

Quy trình tổng quát **OOO** Thủy phân isoxyanat

Quy trình tổng quát **PPP** Tạo ra oxim ete từ keton

Quy trình tổng quát **QQQ** **B**iến đổi qua trung gian TFA hợp chất este *t*-butyl thành axit carboxylic

Quy trình tổng quát **RRR** Sự khử alkyn thành alken

Quy trình tổng quát **SSS** **C**ộng vòng 1,3-lưỡng cực để tạo ra pyrolidin

Quy trình tổng quát **TTT**)) Sự hydro hóa azit thành amin

Quy trình tổng quát **UUU** Phản ứng của aryl hoặc heteroaryl halogenua với axit boronic hoặc este boronat sau đó loại nhóm bảo vệ tosyl

Quy trình tổng quát **VVV** Phản ứng của aryl hoặc heteroaryl halogenua với axit boronic hoặc este boronat

Quy trình tổng quát **WWW** Tạo ra carbamat

Quy trình tổng quát **XXX** Tạo ra ure không có nhóm bảo vệ

Quy trình tổng quát **YYY** Phản ứng cộng Michael

Quy trình tổng quát **ZZZ** Phản ứng cộng Grignard hoặc alkyl lithi thành hợp chất chứa carbonyl

Quy trình tổng quát **AAAA** Sự loại nhóm bảo vệ của sulfonamit bằng DBU

Quy trình tổng quát **BBBB** Sự loại nhóm bảo vệ của sulfonamit bằng TBAF

Quy trình tổng quát **CCCC** Sự loại nhóm bảo vệ của sulfonamit bằng KCN

Quy trình tổng quát **DDDD** Tạo ra oxadiazol

Quy trình tổng quát **EEEE** Tạo ra ure bằng phosgen

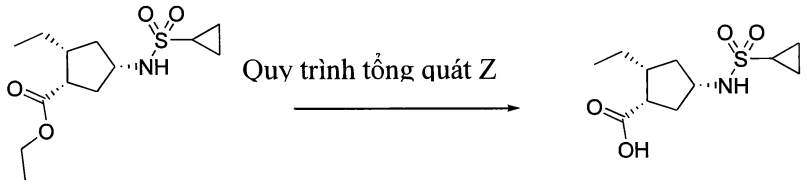
Quy trình tổng quát **FFFF** Tạo ra amit từ este

Quy trình tổng quát **GGGG**	Tạo ra nitril từ amit bậc 1
Quy trình tổng quát **HHHH**	*O*-alkyl hóa bằng KOH hoặc NaOH và TBAB
Quy trình tổng quát **IIII**	Tạo ra mesylat
Quy trình tổng quát **JJJJ**	Thay thế alkyl mesylat, tosylat, hoặc halogenua bằng nucleophil
Quy trình tổng quát **KKKK**	Sự đóng vòng keton bằng TFAA hoặc PFPAA
Quy trình tổng quát **LLLL**	Tạo ra bromoketon từ keton hoặc aldehyt
Quy trình tổng quát **MMM**	Tạo ra keton từ amit Weinreb
Quy trình tổng quát **NNNN**	Tạo ra β-hydroxysulfonamit từ keton
Quy trình tổng quát **OOOO**	Tạo ra phenyl cacbonat
Quy trình tổng quát **PPPP**	Tạo ra carbamat sau đó thủy phân sulfonamit
Quy trình tổng quát **QQQQ**	Oxy hóa alkyl thioaxetat thành axit alkyl sulfonic
Quy trình tổng quát **RRRR**	Sự đóng vòng diamin bằng xyanogen bromua
Quy trình tổng quát **SSSS**	Sự đóng vòng diamin bằng $NaNO_2$
Quy trình tổng quát **TTTT**	Tạo ra squaramit
Quy trình tổng quát **UUUU**	Sự khử azite thành amin
Quy trình tổng quát **VVVV**	Tạo ra keton từ heteroaryl halogenua
Quy trình tổng quát **WWWW**	Tạo ra clorua axit
Quy trình tổng quát **XXXX**	Tạo ra hydrazon
Quy trình tổng quát **YYYY**	Sự đóng vòng bằng α-haloaldehyt
Quy trình tổng quát **ZZZZ**	Sự đóng vòng hydrazit sau đó thủy phân sulfonamit
Quy trình tổng quát **AAAAA**	Tạo ra axit hoặc este carboxylic từ aryl halogenua
Quy trình tổng quát **BBBBB**	Sự đóng vòng bằng orthoformat
Quy trình tổng quát **CCCCC**	Phản ứng kết hợp Stille của aryl hoặc heteroaryl halogenua

Quy trình tổng quát **DDDDD**	Sự loại nhóm bảo vệ của amin được bảo vệ Cbz bằng trietylsilan
Quy trình tổng quát **EEEEE**	Tạo ra guanidin
Quy trình tổng quát **FFFFF**	Tạo ra sulfoxoni ylid
Quy trình tổng quát **GGGGG**	Phản ứng của sulfoxoni ylid với amin

Các ví dụ sau được sắp xếp theo quy trình tổng quát cuối cùng được sử dụng trong điều chế chúng. Con đường tổng hợp thành chất trung gian mới bất kỳ được nêu chi tiết bằng cách liệt kê lần lượt quy trình tổng quát (đánh dấu ký tự) trong ngoặc đơn sau tên chúng với chất phản ứng bổ sung hoặc chất phản ứng thích hợp. Ví dụ thực hiện của quy trình này được nêu sau đây sử dụng ví dụ điều chế Z.1 là ví dụ không giới hạn. Ví dụ điều chế Z.1 là axit (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(xyclopropansulfonamido)-2-etylxyclopentan-carboxylic, được điều chế từ (1*S*,2*R*,4*S*)-etyl 4-(xyclopropansulfonamido)-2-etylxyclopentan carboxylat bằng Quy trình tổng quát **Z** được trình bày trong Sơ đồ phản ứng A.

Sơ đồ phản ứng A

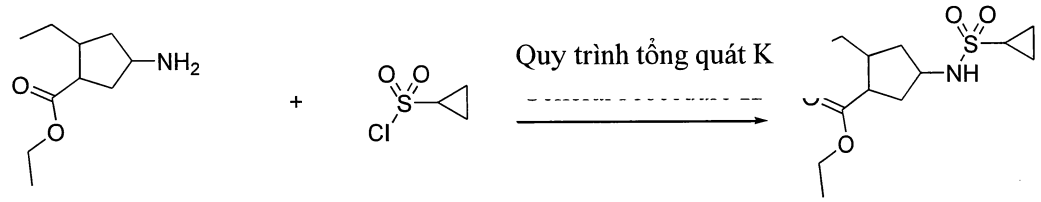


Tiền chất cho sản phẩm Z.1 Sản phẩm Z.1

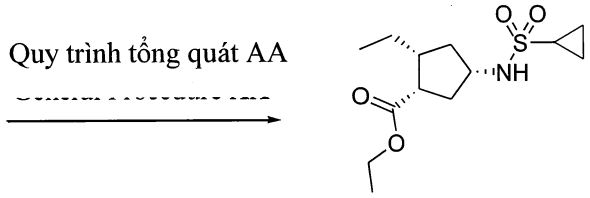
Tiền chất của ví dụ điều chế Z.1, (1*S*,2*R*,4*S*)-etyl 4- (xyclopropansulfonamido)-2-etylxyclopentan-carboxylat, được điều chế (như trình bày trong Sơ đồ phản ứng B) bằng cách đầu tiên cho etyl 4-amino-2-etylxyclopentancarboxylat (ví dụ điều chế Y.1) phản ứng với xyclopropansulfonyl clorua có sẵn trên thị trường, theo các điều kiện được nêu trong Quy trình tổng quát **K**, để tạo ra etyl 4- (xyclopropansulfonamido)-2-etylxyclopentan-carboxylat là hỗn hợp các chất đồng phân lập thể. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể này được tách như mô tả trong Quy trình tổng quát **AA,** sử dụng các điều kiện từ Phương pháp **1** trong Bảng 2, để tạo ra tiền chất cho ví dụ điều chế Z.1, (1*S*,2*R*,4*S*)-etyl 4- (xyclopropansulfonamido)-2-etylxyclopentan-carboxylat là chất đồng phân đối ảnh đơn với thời gian lưu là 9,5 phút và góc quay quang âm. Thứ tự phản ứng để tổng hợp tiền chất cho ví dụ điều chế Z.1, (1*S*,2*R*,4*S*)-etyl 4-

(xyclopropansulfonamido)-2-etylxyclopentan-carboxylat, (nêu chi tiết ở trên), do đó được thể hiện trong Mục ví dụ điều chế và ví dụ là: (1*S*,2*R*,4*S*)-etyl 4-(xyclopropansulfonamido)-2-etylxyclopentan-carboxylat (được điều chế bằng **K** từ ví dụ điều chế Y.1 và xyclopropansulfonyl clorua, **AA** [Bảng 2, Phương pháp **1**, R_t = 9,5 phút, hoặc = âm]). Do đó, ví dụ điều chế Z.1 sẽ được ghi là: Ví dụ điều chế Z.1 được điều chế từ (1*S*,2*R*,4*S*)-etyl 4- (xyclopropansulfonamido)-2-etylxyclopentan carboxylat (điều chế bằng **K** từ ví dụ điều chế Y.1 và xyclopropansulfonyl clorua, **AA** [Bảng 2, Phương pháp **1**, R_t = 9,5 phút, hoặc = âm]) sử dụng Quy trình tổng quát **Z.**

Sơ đồ phản ứng B



Preparation #Y.1



Tiền chất cho sản phẩm Z.1

Phương pháp phân tích

Số liệu phân tích được đưa vào trong quy trình dưới đây, trong phần minh họa quy trình tổng quát, hoặc trong các bảng của ví dụ. Trừ khi được nêu rõ cách khác, tất cả số liệu ^{1}H NMR có được từ thiết bị Varian Mercury Plus 400 MHz hoặc Varian Inova 600 MHz và sự chuyển vị hóa học được nêu là phần triệu (ppm). Số liệu LC/MS và HPLC được đưa vào các bảng là LC/MS và điều kiện HPLC bằng ký tự của phương pháp trong trường hợp dưới nêu trong Bảng 1.

Bảng 1. LC/MS và phương pháp HPLC

Phương pháp	Điều kiện
a	LC/MS: Gradient là 5-60% B trong 1,5 phút sau đó 60-95% B đến 2,5 phút giữ ở 95% B trong 1,2 phút (tốc độ dòng 1,3mL/phút). Pha động A là NH_4OAc 10mM, pha động B là MeCN tiêu chuẩn HPLC. Cột được sử dụng để sắc ký là cột MAC-MOD Halo C18 4,6 x 50mm (hạt 2,7µm). Phương pháp phát hiện là mảng diot (DAD) và phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như ion hóa tia điện dương/âm.
b	LC/MS: Gradient là 5-60% B trong 1,5 phút sau đó 60-95% B đến 2,5 phút với sự giữ ở 95% B trong 1,2 phút (tốc độ dòng 1,3mL/phút). Pha động A là NH_4OAc 10mM, pha động B là MeCN tiêu chuẩn HPLC. Cột được sử dụng để sắc ký là cột MAC-MOD Halo C8 4,6 x 50mm (hạt 2,7µm). Phương pháp phát hiện là mảng diot (DAD) và phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như ion hóa tia điện dương/âm.
c	LC/MS: Gradient là 5-60% B trong 0,75 phút sau đó 60-95% B đến 1,15 phút với sự giữ ở 95% B trong 0,75 phút (tốc độ dòng 1,3mL/phút). Pha động A là NH_4OAc 10mM, pha động B là MeCN tiêu chuẩn HPLC. Cột được sử dụng để sắc ký là cột MAC-MOD Halo C8 4,6 x 50mm (hạt 2,7µm). Phương pháp phát hiện là mảng diot (DAD) và phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như ion hóa tia điện dương/âm.
d	HPLC: Gradient là 5-100% B trong 40 phút, giữa ở 100% trong 5 phút, 2 phút quay lại 5% B, giữ ở 5% B trong 4 phút (tốc độ dòng 21mL/phút). Pha động A là NH_4OAc 50mM (độ pH=4,5) và pha động B là MeCN tiêu chuẩn HPLC. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Hypersil C18 HS 21,2 x 250mM (hạt 8µm). Phương pháp phát hiện là UV.
e	HPLC: Gradient là 1-5% B trong 3 phút sau đó 5-55% B trong 6 phút với sự giữ ở 55% B trong 0,10 phút sau đó 55-95% B trong 1,5 phút (tốc độ dòng 22,5mL/phút). Pha động A là NH_4OAc 50mM (độ pH=4,5) và pha động B là MeCN tiêu chuẩn HPLC, cột được sử dụng để sắc ký là cột Waters Atlantis T3 OBD C18 19 x 50mM (hạt 5µm), phương pháp phát hiện là mảng quang diot DAD và phổ khối lượng Waters ZQ 2000.
f	HPLC: Gradient là 10-75% B trong 9 phút với sự giữ ở 75% trong 0,10 phút sau đó 75%-100% B trong 1,5 phút (tốc độ dòng 22,5mL/phút). Pha động A là NH4OAc 50mM (độ pH=4,5) và pha động B là MeCN tiêu chuẩn HPLC, cột được sử dụng để sắc ký là cột Waters Atlantis T3 OBD C18 19 x 50mM (hạt 5µm), phương pháp phát hiện là mảng quang diot DAD và phổ khối

Phương pháp	Điều kiện
	lượng Waters ZQ 2000.
g	HPLC: Gradient là 10% B trong 2,5 phút sau đó 10-15% B trong 0,50 phút sau đó 15-75% B trong 3 phút sau đó 75-85% B trong 3,10 phút sau đó 85%-100% B trong 1,5 phút (tốc độ dòng 22,5mL/phút). Pha động A là NH4OAc 50mM (độ pH=4,5) và pha động B là MeCN tiêu chuẩn HPLC, cột được sử dụng để sắc ký là cột Waters Atlantis T3 OBD C18 19 x 50mM (5 µm hạt), phương pháp phát hiện là mảng quang diot Waters 2996 DAD và phổ khối lượng Waters ZQ 2000.
h	HPLC: Gradient là 10-85% B trong 9,00 phút sau đó 85-95% B trong 0.10 phút sau đó giữ ở 95% B for 1,50 phút (25,0mL/phút tốc độ dòng). Pha động A là NH4OAc 50mM (độ pH=4,5) và pha động B là MeCN tiêu chuẩn HPLC, cột được sử dụng để sắc ký là cột Waters Atlantis T3 OBD C18 19 x 50mM (5µm hạt), phương pháp phát hiện là mảng quang diot Waters 2996 DAD và phổ khối lượng Waters ZQ 2000.
i	HPLC: Gradient là 10-35% B trong 45 phút (25mL/phút tốc độ dòng). Pha động A là NH4OAc 50mM (độ pH=4,5) và pha động B là MeCN tiêu chuẩn HPLC. Cột được sử dụng để sắc ký là cột 21,2 x 250mM Hypersil C18 HS (hạt 8µm). Phương pháp phát hiện là UV.
j	HPLC: Gradient là 5-75% B trong 25 phút (tốc độ dòng 21mL/phút). Pha động A là NH_4OAc 50mM (độ pH=4,5) và pha động B là MeCN tiêu chuẩn HPLC. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Hypersil C18 HS 21,2 x 250mM (8 µm hạt). Phương pháp phát hiện là UV.
k	HPLC: Gradient là 20-40% B trong 30 phút (tốc độ dòng 21mL/phút). Pha động A là NH4OAc 50mM (độ pH=4,5) và pha động B là MeCN tiêu chuẩn HPLC. Cột được sử dụng để sắc ký là cột 21,2 x 250mM Hypersil C18 HS (hạt 8µm). Phương pháp phát hiện là UV.
l	HPLC: Gradient là 0-100% B trong 30 phút (tốc độ dòng 21mL/phút). Pha động A là NH_4OAc 50mM (độ pH=4,5) và pha động B là MeCN tiêu chuẩn HPLC. Cột được sử dụng để sắc ký là cột 21,2 x 250mM Hypersil C18 HS (8 µm hạt). Phương pháp phát hiện là UV.
m	HPLC: Gradient là 5% B, giữ trong 5 phút, 5-100% B trong 40 phút, giữ ở 100% trong 5 phút, 2 phút quay trở lại 5% B, giữ ở 5% B trong 4 phút, (tốc độ dòng 21mL/phút). Pha động A là NH4OAc 50mM (độ pH=4,5) và pha động B là MeCN tiêu chuẩn HPLC. Cột được sử dụng để sắc ký là cột

Phương pháp	Điều kiện
	Hypersil C18 HS 21,2 x 250mM (hạt 8μm). Phương pháp phát hiện là UV.
n	LC/MS: Gradient là 5-60% B trong 0,60 phút sau đó 60-95% B đến 1,0 phút với sự giữ ở 95% B trong 0,30 phút (tốc độ dòng 1,25mL/phút). Pha động A là NH4OAc 10mM, pha động B là MeCN tiêu chuẩn HPLC. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Acquity UPLC HSS T3 2,1 x 30mM (hạt 1,8μm). Phương pháp phát hiện là mảng diot (DAD) và phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như ion hóa tia điện dương/âm.
o	LC/MS: Gradient là 60-95% B trong 1,15 phút với sự giữ ở 95% B trong 3 phút (tốc độ dòng 1,3mL/phút). Pha động A là NH4OAc 10mM, pha động B là MeCN tiêu chuẩn HPLC. Cột được sử dụng để sắc ký là cột MAC-MOD Halo C8 4,6 x 50mm (hạt 2,7μm). Phương pháp phát hiện là mảng diot (DAD) và phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như ion hóa tia điện dương/âm.
p	LC/MS: Gradient là 5% B, giữ trong 0,2 phút, 5-95% B trong 1,7 phút, giữ ở 95% trong 1,3 phút, quay trở lại 5% B trong 0,01 phút, (tốc độ dòng 2,3mL/phút). Pha động A là nước (TFA 0,05%) và pha động B là MeCN tiêu chuẩn HPLC (TFA 0,05%). Cột được sử dụng để sắc ký là cột 4,6 x 50mm XBridge C18 (hạt 3,5μm). Nhiệt độ 50°C. Phương pháp phát hiện là UV.
q	HPLC: Gradient là 10-75% B trong 10 phút (tốc độ dòng 22,5mL/phút). Pha động A là NH4OAc 50mM (độ pH=4,5) và pha động B là MeCN tiêu chuẩn HPLC, cột được sử dụng để sắc ký là cột Waters Atlantis T3 OBD C18 19 x 50mM (5μm hạt), phương pháp phát hiện là mảng quang diot DAD và phổ khối lượng Waters ZQ 2000.
r	LC/MS: Gradient là 80-65% B trong 1,80 phút sau đó 65-40% B đến 2,80 phút với sự giữ ở 40% trong thêm 1,20 phút (tốc độ dòng 1,3mL/phút). Cột được sử dụng để sắc ký là cột 4,6 x 50mm X-bridge hilic (hạt 3,5μm). Pha động A là amoni axetat 10mM, pha động B là axetonitril tiêu chuẩn HPLC. Phương pháp phát hiện là mảng diot (DAD) và phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như ion hóa tia điện dương/âm.
s	HPLC: Gradient là 0-100% B trong 15 phút, giữ ở 100% trong 15 phút (tốc độ dòng 21mL/phút). Pha động A là NH4OAc 50mM (độ pH=4,5) và pha động B là MeCN tiêu chuẩn HPLC. Cột được sử dụng để sắc ký là cột 21,2 x 250mM Hypersil C18 HS (hạt 8μm). Phương pháp phát hiện là UV.

Phương pháp	Điều kiện
t	HPLC: Gradient là 24% B trong 2 phút sau đó 24-55% B trong 7,6 phút sau đó 55-98% B trong 1 phút (25mL/phút tốc độ dòng). Pha động A là NH4OAc 50mM (độ pH=4,5) và pha động B là MeCN tiêu chuẩn HPLC, cột được sử dụng để sắc ký là cột Waters Atlantis T3 OBD C18 19 x 50mM (hạt 5µm), phương pháp phát hiện là mảng quang diot Waters 2996 DAD và phổ khối lượng Waters ZQ 2000.
u	LC/MS: Gradient là 0-0,1 phút 10% A, 0,1-1,1 phút 10-100% A, 1,1-1,3 phút 100% A, sau đó 1,3-1,4 phút 100-10% A. Tốc độ dòng là 1mL/phút. Pha động A là axetonitril tiêu chuẩn HPLC và pha động B là axit trifloaxetic 0,1% trong nước. Cột được sử dụng là Waters BEH C8, 1,7µm (2,1mm × 30mm) ở nhiệt độ 55°C. Phương pháp phát hiện là mảng diot (DAD) và phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như ion hóa APCI dương.
v	Gradient là 0-0,1 phút 10% A, 0,1-2,6 phút 10-100% A, 2,6-2,9 phút 100% A, 2,9-3,0 phút 100-10% A sau đó 0,5 phút trễ sau khi chạy. Tốc độ dòng là 2mL/phút. Pha động A là axetonitril tiêu chuẩn HPLC và pha động B là axit trifloaxetic 0,1% trong nước. Cột được sử dụng để sắc ký là Phenomenex Luna Combi-HTS C8 (2) 5µm 100Å (2,1mM × 50mM), ở nhiệt độ 55 °C. Phương pháp phát hiện là mảng diot (DAD) và phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như ion hóa APCI dương.
w	HPLC: Gradient là 15% B trong 3.5 phút sau đó 15-46% B trong 6.1 phút sau đó 46-98% B trong 1,2 phút (25mL/phút tốc độ dòng). Pha động A là NH4OAc 50mM (độ pH=4,5) và pha động B là MeCN tiêu chuẩn HPLC, cột được sử dụng để sắc ký là cột Waters Atlantis T3 OBD C18 19 x 50mM (hạt 5 micron), phương pháp phát hiện là mảng quang diot Waters 2996 DAD và phổ khối lượng Waters ZQ 2000.
x	HPLC: Gradient là 0-80% B trong 5 phút, giữ ở 80% trong 4 phút, 0,1 phút ở 90% B, sau đó 90 đến 0% B trong 2,9 phút, giữ ở 0% B trong 2 phút (tốc độ dòng 1mL/phút). Pha động A là H_3PO_4 0,1% trong nước và pha động B là MeCN tiêu chuẩn HPLC. Cột được sử dụng để sắc ký là cột 4,6 x 150mM Ascentis Express (hạt 2,8µm). Phương pháp phát hiện là UV.
y	HPLC: Gradient là 0-50% B trong 45 phút (25mL/phút tốc độ dòng). Pha động A là NH4OAc 50mM (độ pH=4,5) và pha động B là MeCN tiêu chuẩn HPLC. Cột được sử dụng để sắc ký là cột 21,2 x 250mM Hypersil C18 HS (hạt 8µm). Phương pháp phát hiện là UV.

Bảng 2. Phương pháp HPLC bất đối xứng

Phương pháp	Điều kiện
1	Đẳng dòng 50% A trong 25 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là hỗn hợp 50:50 của MeOH và EtOH tiêu chuẩn HPLC (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung. Cột được sử dụng để sắc ký là Daicel IA, 20 x 250mM cột (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
2	Đẳng dòng 100% EtOH (độ mạnh 200) trong 13 phút (10mL/phút tốc độ dòng). Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IC, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
3	Đẳng dòng 20% A trong 10-23 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IC, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
4	Đẳng dòng 70% A trong 25 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
5	Đẳng dòng 50% A trong 20 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
6	Đẳng dòng 25% A trong 18 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là hỗn hợp 50:50 của MeOH và EtOH tiêu chuẩn HPLC (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh

Phương pháp	Điều kiện
	sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
7	Đẳng dòng 30% A trong 18 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là hỗn hợp 50:50 của MeOH và EtOH tiêu chuẩn HPLC (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
8	Gradient là 15-54% A trong 16 phút sau đó bước đến 90% A trong 0,5 phút, với sự giữ ở 90% trong 4,3 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là hỗn hợp theo tỷ lệ 50:50 của MeOH và EtOH tiêu chuẩn HPLC (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
9	Gradient là 10-70% A trong 16 phút sau đó cân bằng lại ở 10% A trong 9 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là UV, λ = 315 nm.
10	Gradient là 10-50% A trong 19 phút với sự giữ ở 50% trong 2 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
11	Đẳng dòng 60% A trong 20 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là UV, λ = 300 nm.
12	Đẳng dòng 30% A trong 25 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là IPA tiêu chuẩn HPLC, pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là

Phương pháp	Điều kiện
	cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
13	Đẳng dòng 20% A trong 20 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là IPA tiêu chuẩn HPLC, pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
14	Đẳng dòng 100% EtOH (độ mạnh 200) trong 20 phút (13mL/phút tốc độ dòng). Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IC, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
15	Đẳng dòng 50% A trong 20 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là IPA tiêu chuẩn HPLC, pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
16	Đẳng dòng 30% A trong 18 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là hỗn hợp theo tỷ lệ 50:50 của MeOH và EtOH tiêu chuẩn HPLC (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
17	Gradient là 10-50% A trong 19 phút với sự giữ ở 50% trong 2 phút sau đó cân bằng lại ở 10% A trong 11 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IC, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
18	Gradient là 10-50% A trong 19 phút với sự giữ ở 50% trong 1,5 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là IPA tiêu chuẩn HPLC, pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt

Phương pháp	Điều kiện
	5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước sóng biến đổi) cũng như góc quay quang.
19	Gradient là 10-50% A trong 19 phút sau đó cân bằng lại ở 10% A trong 6 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là IPA tiêu chuẩn HPLC, pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IC, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
20	Đẳng dòng 40% A trong 16 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là IPA tiêu chuẩn HPLC, pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
21	Đẳng dòng 40% A trong 15-25 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước sóng biến đổi) cũng như góc quay quang.
22	Gradient là 10-40% A trong 19 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IB, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
23	Gradient là 15-70% A trong 19 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
24	Đẳng dòng 15% A trong 14 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là

Phương pháp	Điều kiện
	cột Daicel IC, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
25	Đẳng dòng 30% A trong 10 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là IPA tiêu chuẩn HPLC, pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IB, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
26	Đẳng dòng 40% A trong 5 phút sau đó gradient 40 đến 95% A trong 2 phút, với sự giữ ở 95% trong 11 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là hỗn hợp 50:50 của MeOH và EtOH tiêu chuẩn HPLC (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
27	Gradient là 10-50% A trong 19 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IB, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
28	Đẳng dòng 15% A trong 35 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
29	Gradient là 10-50% A trong 19 phút với sự giữ ở 50% trong 3 phút sau đó cân bằng lại ở 10% A trong 13 phút (1mL/phút tốc độ dòng). Pha động A là IPA, pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IC, 4,6 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
30	Đẳng dòng 20% A trong 20 phút (1mL/phút tốc độ dòng). Pha động A là IPA, pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1%

Phương pháp	Điều kiện
	được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IC, 4,6 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là UV, λ = 230nm cũng như ion hóa tia điện dương.
31	Đẳng dòng 20% A trong 10 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là etanol (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
32	Gradient là 10-70% A trong 19 phút sau đó cân bằng lại ở 10% A trong 11 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là etanol (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là ELSD và góc quay quang.
33	Đẳng dòng 30% A trong 20-30 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là etanol (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước sóng biến đổi) cũng như góc quay quang.
34	Đẳng dòng 40% A trong 10-30 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là etanol (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IC, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
35	Đẳng dòng 15% A trong 22.5 phút sau đó bước tới 60% A và giữ trong 5 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là IPA tiêu chuẩn HPLC, pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là UV, λ = 325 nm
36	Đẳng dòng 40% A trong 20 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là hỗn hợp 50:50 của MeOH và EtOH tiêu chuẩn HPLC (độ mạnh

Phương pháp	Điều kiện
	200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
37	Gradient là 10-70% A trong 19 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IC, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
38	Đẳng dòng 35% A trong 25 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là IPA tiêu chuẩn HPLC, pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IC, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
39	Đẳng dòng 70% A trong 7 phút sau đó gradient 70-95% A in 3min và giữ ở 95% A trong 12 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước sóng biến đổi) cũng như góc quay quang.
40	Đẳng dòng 25% A trong 25 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là IPA tiêu chuẩn HPLC, pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là UV, λ = 325 nm
41	Đẳng dòng 10% A trong 25 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là UV, λ = 320 nm

Phương pháp	Điều kiện
42	Đẳng dòng 20% A trong 20 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
43	Đẳng dòng 15% A trong 30 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IB, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
44	Đẳng dòng 25% A trong 25 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
45	Gradient là 10-60% A trong 20 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IC, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước sóng biến đổi) cũng như góc quay quang.
46	Gradient là 10-50% A trong 13 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước sóng biến đổi) cũng như góc quay quang.
47	Gradient là 10-50% A trong 17 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước sóng biến đổi) cũng như góc quay quang.

Phương pháp	Điều kiện
48	Gradient là 15-60% A trong 17 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là hỗn hợp theo tỷ lệ 50:50 của MeOH và EtOH tiêu chuẩn HPLC (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước sóng biến đổi) cũng như góc quay quang.
49	Đẳng dòng 25% A trong 17 phút sau đó bước tới 60% A và giữ trong 10 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là IPA tiêu chuẩn HPLC, pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IC, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là UV, λ = 340 nm
50	Đẳng dòng 20% A trong 20 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,1% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IB, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước sóng biến đổi) cũng như góc quay quang.
51	Đẳng dòng 10% A trong 60 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là hỗn hợp theo tỷ lệ 50:50 của MeOH và EtOH tiêu chuẩn HPLC (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
52	Đẳng dòng 50% A trong 20 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là hỗn hợp 50:50 của MeOH và EtOH tiêu chuẩn HPLC (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IC, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
53	Gradient là 30-70% A trong 18 phút với sự giữ ở 70% trong 4 phút sau đó cân bằng lại ở 30% A trong 13 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là IPA, pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với

Phương pháp	Điều kiện
	dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IC, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD) cũng như góc quay quang.
54	Đẳng dòng 30% A trong 30 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là etanol (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IC, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước sóng biến đổi) cũng như góc quay quang.
55	Đẳng dòng 30% A trong 30 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là etanol (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột (R,R) Whelk-O1, 21 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước sóng biến đổi) cũng như góc quay quang.
56	Đẳng dòng 35% A trong 30 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là etanol (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IC, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước sóng biến đổi) cũng như góc quay quang.
57	Đẳng dòng 30% A trong 30 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là hỗn hợp 50:50 của MeOH và EtOH tiêu chuẩn HPLC (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IC, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước sóng biến đổi) cũng như góc quay quang.
58	Đẳng dòng 15% A trong 11 phút sau đó bước tới 50% A trong 0,5 phút và giữ trong 4.5 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là HPLC grade etanol (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước

Phương pháp	Điều kiện
	sóng biến đổi) cũng như góc quay quang.
59	Gradient là 10-95% A trong 17 phút với sự giữ ở 95% trong 2 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước sóng biến đổi) cũng như góc quay quang.
60	Đẳng dòng 20% A trong 10 phút sau đó bước tới 60% A trong 0,5 phút và giữ ở 60% trong 5.5 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là IPA tiêu chuẩn HPLC, pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước sóng biến đổi) cũng như góc quay quang.
61	Gradient là 10-20% A trong 28 phút, giữ ở 20% trong 2 phút sau đó 20-70% A in 5min (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IC, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước sóng biến đổi) cũng như góc quay quang.
62	Đẳng dòng 22% A trong 30 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IB, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước sóng biến đổi) cũng như góc quay quang.
63	Đẳng dòng 25% A trong 30 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IB, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước sóng biến

Phương pháp	Điều kiện
	đổi) cũng như góc quay quang.
64	Đẳng dòng 65% A trong 30 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là etanol (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là a (R,R) Whelk-O1, 21 x 250mM cột (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước sóng biến đổi) cũng như góc quay quang.
65	Đẳng dòng 65% A trong 6 phút sau đó bước tới 90% A trong 0,5 phút và giữ ở 90% trong 6,5 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là etanol (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột (R,R) Whelk-O1, 21 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước sóng biến đổi) cũng như góc quay quang.
66	Đẳng dòng 30% A trong 30 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là IPA tiêu chuẩn HPLC, pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IC, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước sóng biến đổi) cũng như góc quay quang.
67	Đẳng dòng 55% A trong 8 phút sau đó bước tới 90% A in 1 phút và giữ ở 90 trong 7 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IC, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước sóng biến đổi) cũng như góc quay quang.
68	Gradient là 60-90% A trong 4 phút với sự giữ ở 90% trong 6 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước sóng biến đổi) cũng như góc quay quang.

Phương pháp	Điều kiện
69	Đẳng dòng 20% A trong 12 phút sau đó bước tới 50% A trong 0,5 phút và giữ ở 50% trong 3,5 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là EtOH (độ mạnh 200), pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IA, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước sóng biến đổi) cũng như góc quay quang.
70	Gradient là 20-50% B trong 10 phút (tốc độ dòng 0,6mL/phút). Pha động A là 10mM KH_2PO_4 buffer (pH = 6.9) và pha động B là MeCN tiêu chuẩn HPLC. Cột được sử dụng để sắc ký là cột 4.6 x 150mM Chiralpak AS-RH, Diacel. Phương pháp phát hiện là UV.
71	Gradient là 15-85% A trong 37 phút với sự giữ ở 85% A trong 0,5 phút (tốc độ dòng 20mL/phút). Pha động A là IPA tiêu chuẩn HPLC, pha động B là heptan tiêu chuẩn HPLC với dietylamin 0,12% được bổ sung vào. Cột được sử dụng để sắc ký là cột Daicel IC, 20 x 250mM (hạt 5µm). Phương pháp phát hiện là phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi (ELSD), và/hoặc UV (bước sóng biến đổi) cũng như góc quay quang.

Phương pháp tinh chế

Đối với quy trình tổng quát, chất trung gian và hợp chất cuối cùng có thể được tinh chế bằng kỹ thuật bất kỳ hoặc kết hợp các kỹ thuật đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Một số ví dụ không nhằm giới hạn bao gồm sắc ký nhanh với pha rắn (ví dụ silica gel, nhôm oxit, v.v.) và dung môi (hoặc hỗn hợp của các dung môi) rửa giải hợp chất mong muốn (ví dụ heptan, EtOAc, DCM, MeOH, MeCN, nước, v.v.); TLC điều chế với pha rắn (ví dụ silica gel, nhôm oxit, v.v.) và dung môi (hoặc hỗn hợp dung môi) rửa giải hợp chất mong muốn (ví dụ heptan, EtOAc, DCM, MeOH, MeCN, nước, v.v.); HPLC pha đảo (xem Bảng 1 về các điều kiện không giới hạn); kết tinh lại từ dung môi thích hợp hoặc hỗn hợp dung môi (ví dụ MeOH, EtOH, IPA, EtOAc, toluen, v.v.) hoặc hỗn hợp các dung môi (ví dụ EtOAc/heptan, EtOAc/MeOH, v.v.); LC bất đối với pha rắn và dung môi thích hợp (xem Bảng 2 về các

điều kiện không giới hạn) để rửa giải hợp chất mong muốn; SFC bất đối xứng với pha rắn và CO_2 với chất điều chỉnh thích hợp (ví dụ MeOH, EtOH, IPA có hoặc không có chất điều chỉnh bổ sung như dietylamin, TFA, v.v.); kết tủa từ hỗn hợp dung môi (ví dụ DMF/nước, DMSO/DCM, EtOAc/heptan, v.v.); nghiền với dung môi thích hợp (ví dụ EtOAc, DCM, MeCN, MeOH, EtOH, IPA, *n*-IPA, v.v.); chiết bằng cách hòa tan hợp chất trong chất lỏng và rửa bằng chất lỏng không trộn lẫn thích hợp (ví dụ DCM/nước, EtOAc/nước, DCM/dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, EtOAc/dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, DCM/dung dịch HCl 10%, EtOAc/dung dịch 10% HCl, v.v.); chưng cất (ví dụ đơn giản, phân đoạn, Kugelrohr, v.v.); sắc ký khí sử dụng nhiệt độ thích hợp, khí mang và tốc độ dòng; thăng hoa ở nhiệt độ và áp suất thích hợp; lọc qua môi trường (ví dụ Flosil®, nhôm oxit, Celite®, silica gel, v.v.) với dung môi (ví dụ heptan, hexan, EtOAc, DCM, MeOH, v.v.) hoặc hỗn hợp dung môi; tạo muối với giá đỡ rắn (nhựa, ví dụ trao đổi ion) hoặc không. Hợp chất cần nghiên cứu có thể được tách là muối mà không sử dụng phương pháp tinh chế tạo muối cụ thể. Ví dụ, những khi thực hiện tinh chế bằng HPLC pha đảo với dung dịch đệm TFA, muối TFA có thể được tách. Một số mô tả về các kỹ thuật này có thể được thấy trong các tài liệu tham khảo sau: Gordon, A. J. và Ford, R. A.. "The Chemist's Companion", 1972; Palleros, D. R. "Experimental Organic Chemistry", 2000; Still, W. C., Kahn và M. Mitra, A. *J. Org. Chem.* 1978, *43*, 2923; Yan, B. "Analysis and Purification Method in Combinatorial Chemistry", 2003; Harwood, L. M., Moody, C. J. và Percy, J. M. "Experimental Organic Chemistry: Standard and Microscale, 2nd Edition", 1999; Stichlmair, J. G. và Fair, J. R. "Distillation; Principles and Practices", 1998; Beesley, T. E. và Scott, R. P. W. "Chiral Chromatography", 1999; Landgrebe, J. A. "Theory and Practice in the Organic Laboratory, 4th Ed.", 1993; Skoog, D. A. và Leary, J. J. "Principles of Instrumental Analysis, 4th Ed.", 1992; G. Subramanian, "Chiral Separation Techniques, 3rd Edition", 2007; Y. Kazakevich, R. Lobrutto, "HPLC for Pharmaceutical Scientists", 2007.

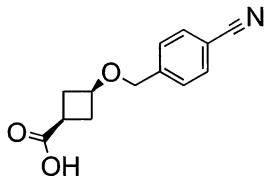
Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ điều chế và các ví dụ

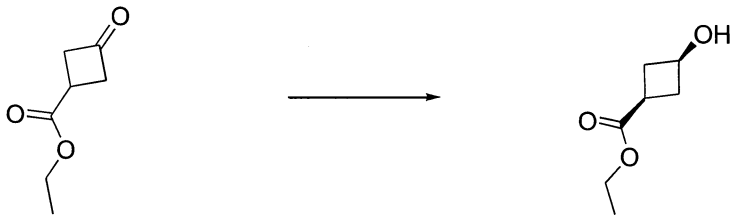
Các phương pháp tổng hợp chung sử dụng trong mỗi quy trình tổng quát sau và bao gồm minh họa về hợp chất được tổng hợp sử dụng Quy trình tổng quát được thiết

kế. Trong đây không nêu rõ điều kiện và thuốc thử cụ thể không nhằm mục đích hạn chế sáng chế mà được cung cấp chỉ nhằm mục đích minh họa. Tất cả các nguyên liệu bắt đầu có sẵn trên thị trường từ công ty Sigma-Aldrich (bao gồm Fluka và Discovery CPR) trừ khi được ghi chú khác sau tên hóa học. Tên của thuốc thử/chất phản ứng nêu ra như được gọi trên các chai bán trên thị trường hoặc như theo quy ước IUPAC, CambridgeSoft® ChemDraw Ultra 9,0,7, CambridgeSoft® Chemistry E-Notebook 9,0,127, hoặc AutoNom 2000. Các hợp chất được ký hiệu là muối (ví dụ hydroclorua, axetat) có thể chứa nhiều hơn một đương lượng mol của muối. Các hợp chất theo sáng chế mà hóa lập thể tuyệt đối được xác định bằng cách sử dụng nguyên liệu bắt đầu tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh có sẵn trên thị trường hoặc chất trung gian đã xác định về mặt hóa lập thể, hoặc bằng nhiễu xạ tia X được đánh dấu bằng dấu hoa thị sau số ví dụ.

Ví dụ điều chế 1: Axit *cis*-3-(4-xyanobenzyloxy)xyclobutancarboxylic



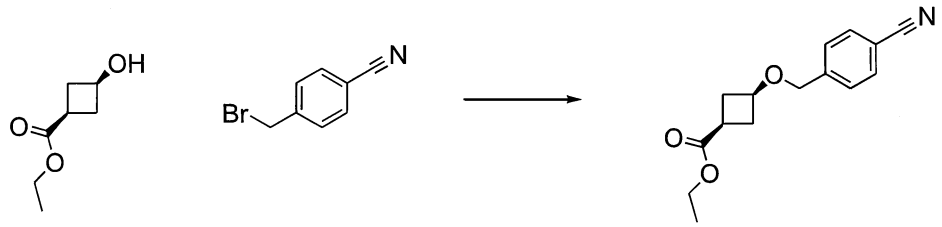
Bước A: *cis*-etyl 3-hydroxyxyclobutancarboxylat



Dung dịch chứa etyl 3-oxoxyclobutancarboxylat (2,90g, 20,4mmol, Parkway) trong EtOH (30mL) ở nhiệt độ môi trường được xử lý bằng $NaBH_4$ (0,77g, 20mmol). Phản ứng được khuấy trong khoảng 1 giờ và sau đó dung dịch HCl 2N được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến khoảng 2. Phản ứng được cô trong điều kiện chân không. Phản ứng được phân chia bằng DCM (50mL) và nước muối (50mL). Lớp hữu cơ được tách riêng, sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc sau đó cô trong điều kiện chân không. Phần còn lại thu được được tinh chế trên silica gel (80g) bằng EtOAc 20-40% trong DCM thu được *cis-etyl 3-hydroxyxyclobutancarboxylat* (2,75g, 66%) là chất dầu trong: ^1H NMR

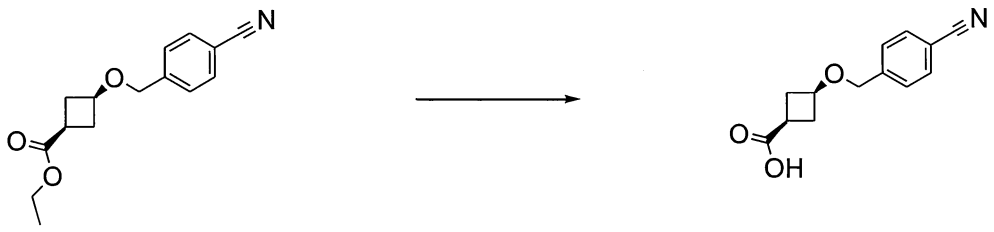
(DMSO-d_6) δ 5,17 (d, 1H), 4,09-3,99 (m, 2H), 3,99-3,90 (m, 1H), 2,57-2,47 (m, 1H), 2,42-2,29 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,17 (m, 3H).

Bước B: *cis*-etyl 3-(4-xyanobenzyloxy)xyclobutancarboxylat



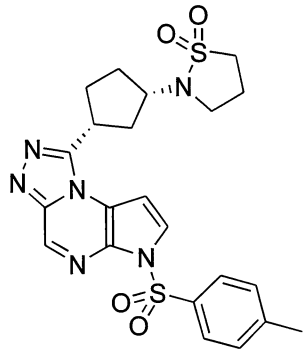
Cho K_2CO_3 (0,24g, 1,8mmol) sau đó đến 4-(bromometyl)benzonitril (0,28g, 1,4mmol) vào dung dịch chứa *cis*-etyl 3-hydroxyxyclobutancarboxylat (0,17g, 1,2mmol) trong DMF (4mL),. Phản ứng được khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 16 giờ. Phản ứng được phân chia giữa EtOAc (50mL) và nước muối (50mL). Các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bổ sung (50mL). Lớp hữu cơ sau đó được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô *trong điều kiện chân không* thu được *cis-etyl 3-(4-xyanobenzyloxy)-xyclobutancarboxylat* (0,29g, 95%) là chất dầu: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,93 (m, 1H), 2,58-2,45 (m, 1H), 2,41-2,28 (m, 2H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,20-1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: Axit *cis*-3-(4-xyanobenzyloxy)xyclobutancarboxylic

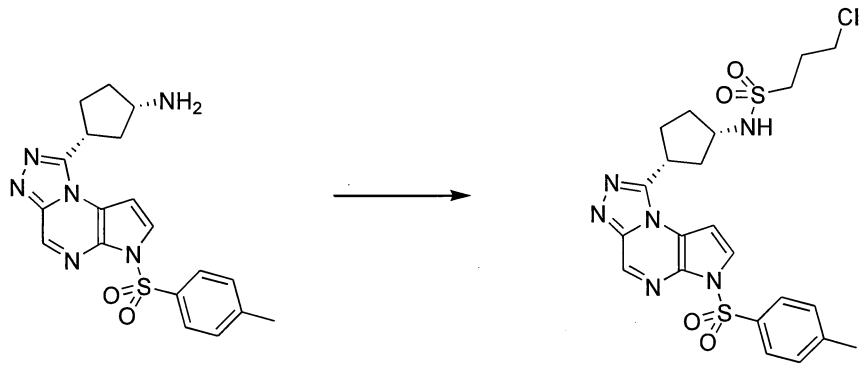


Bổ sung dung dịch NaOH (1N, 2,0mL) vào dung dịch chứa *cis*-etyl 3-(4-xyanobenzyloxy)xyclobutancarboxylat (0,44g, 1,70mmol) trong 1,4-dioxan (10mL). Phản ứng được khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 16 giờ. Phản ứng được phân chia giữa dung dịch AcOH 10% (20mL) và EtOAc (25mL). Các lớp được tách riêng và lớp nước được chiết với EtOAc bổ sung (25mL). Các phần chiết hữu cơ gom được được rửa bằng nước muối (20mL), sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc sau đó cô *trong điều kiện chân không* thu được *axit cis-3-(4-xyanobenzyloxy)-xyclobutancarboxylic* (0,24g, 60%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,67 phút; MS *m/z*: 232 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 2*: (1*S*,3*R*)-1-[3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)-isothiazolidin-2-yl-1,1-dioxit]xyclopentan

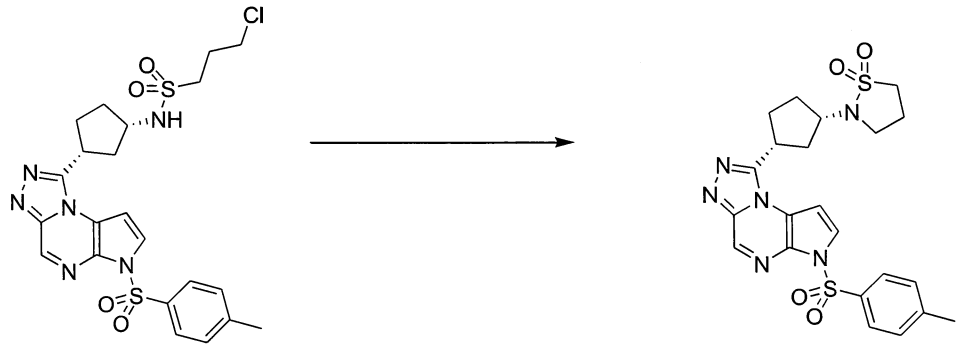


Bước A: 3-clo-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)propan-1-sulfonamit



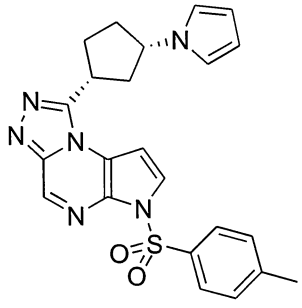
Bổ sung từng giọt 3-clopropan-1-sulfonyl clorua (0,02g, 0,11mmol) vào huyền phù chứa (1*S*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin hydroclorua (0,05g, 0,11mmol, được điều chế bằng cách sử dụng **E** từ Ví dụ điều chế B.1 và HCl) và TEA (0,03mL, 0,21mmol) trong DCM (5mL) ở khoảng 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở khoảng 0°C trong khoảng 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch axit xitric 5% (10mL), và các lớp được tách riêng. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (10mL), nước (10mL), nước muối (10mL), sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được *3-clo-N-((1S,3R)-3-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)propan-1-sulfonamit* (0,052g, 91%) là cắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,18 phút; MS *m/z*: 537 $(M+H)^+$.

Bước B: (1*S*,3*R*)-1-[3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)-isothiazolidin-2-yl-1,1-dioxit]xyclopentan



Bổ sung 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en (0,04mL, 0,27mmol thô) vào dung dịch chứa 3-clo-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)propan-1-sulfonamit (0,11g, 0,21mmol) trong DMF (5mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được *(1S,3R)-1-[3-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-isothiazolidin-2-yl-1,1-dioxit]xyclopentan* (0,106g, 99%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,04 phút; MS *m/z*: 501 $(M+H)^+$.

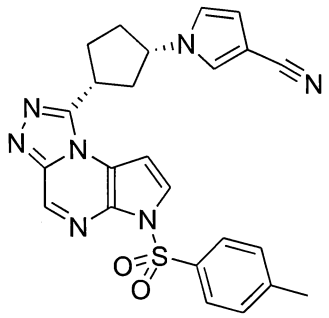
Ví dụ điều chế 3*: 1-((1*R*,3*S*)-3-(1*H*-pyrol-1-yl)xyclopentyl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin



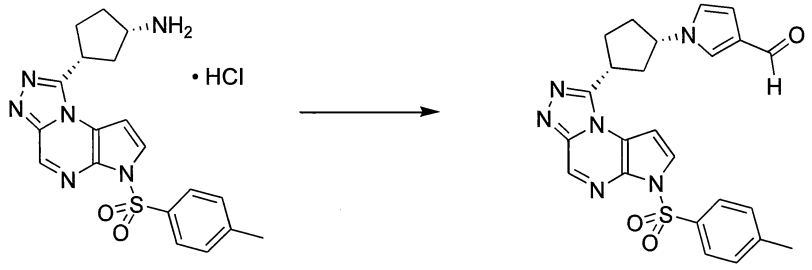
Dung dịch chứa 2,5-dimetoxytetrahydrofuran (0,14g, 1,1mmol) trong nước (3mL) được gia nhiệt ở khoảng 100°C trong khoảng 1,5 giờ. Dung dịch này được làm mát đến nhiệt độ môi trường. Huyền phù chứa (1*S*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclo-pentanamin hydro-clorua (0,10g, 0,21mmol, điều chế bằng cách sử dụng **E** từ Ví dụ điều chế B.1 và HCl) và NaOAc (0,05g, 0,61mmol) trong DCM (5mL) được bổ sung vào dung dịch nước này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 giờ sau đó bổ sung thêm 2,5-dimetoxytetrahydrofuran (0,14g, 1,1mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến

khoảng 40°C trong khoảng 15 giờ. Bổ sung thêm 2,5-dimetoxytetrahydrofuran (0,14g, 1,1mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở khoảng 40°C trong khoảng 8 giờ sau đó ở khoảng 35°C trong khoảng 48 giờ. Phản ứng được pha loãng với DCM (10mL) và nước (10mL). Các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (2 x 10mL) và nước muối (10mL), sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được *1-((1R,3S)-3-(1H-pyrol-1-yl)xyclopentyl)-6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin* (0,095g, 99%) là cắn màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,42 phút; MS *m/z*: 447 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 4*: 1-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-1*H*-pyrol-3-carbonitril



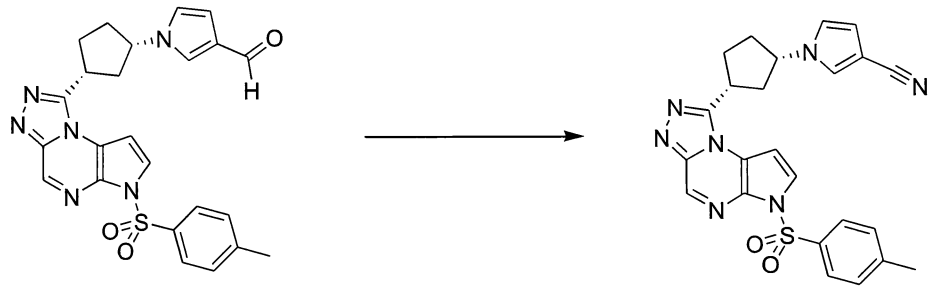
Bước A: 1-((1S,3R)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-1*H*-pyrol-3-carbaldehyt



Bổ sung 2,5-dimetoxytetrahydrofuran-3-carbaldehyt (0,600g, 3,37mmol) vào huyền phù chứa (1*S*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin hydroclorua (0,175g, 0,373mmol, được điều chế bằng cách sử dụng E từ ví dụ điều chế B.1 và HCl) và NaOAc (0,100g, 1,22mmol) trong DCM (3mL) và nước (2mL). Phản ứng được gia nhiệt đến khoảng 40°C trong khoảng 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM (30mL) và rửa bằng nước (4 x 20mL). Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được cắn màu nâu. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel, rửa

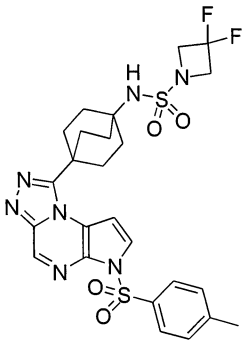
giải bằng građient của EtOAc 20-100% trong DCM thu được *1-((1S,3R)-3-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-1H-pyrol-3-carbaldehyt* (0,059g, 33%) là chất rắn vô định hình màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,10 phút; MS *m/z*: 475 $(M+H)^+$.

Bước B: 1-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-1*H*-pyrol-3-carbonitril

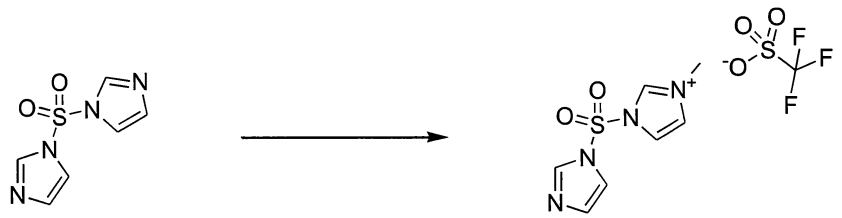


Bổ sung iot (0,083g, 0,327mmol) và dung dịch NH4OH (28-30% trọng lượng/thể tích, 0,733mL, 5,27mmol) vào dung dịch chứa 1-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-1*H*-pyrol-3-carbaldehyt (0,050g, 0,105mmol) trong THF (2mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch nước Na_2SO_3 bão hòa (30mL) và EtOAc (30mL). Các lớp được phân chia và lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được *1-((1S,3R)-3-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-1H-pyrol-3-carbonitril* (0,05g, 100%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,33 phút; MS *m/z*: 472 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 5: 3,3-diflo-*N*-(4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2,2,2]octan-1-yl)azetidin-1-sulfonamit

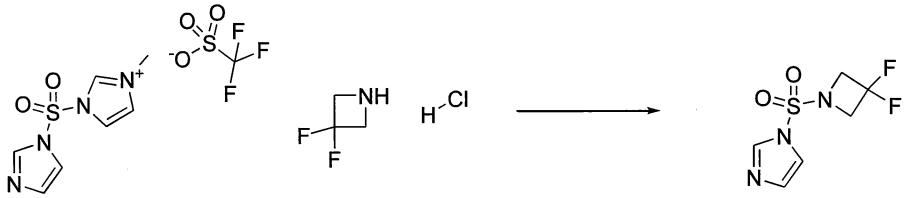


Bước A: 1-(1*H*-imidazol-1-ylsulfonyl)-3-metyl-1*H*-imidazol-3-ium triflometansulfonat



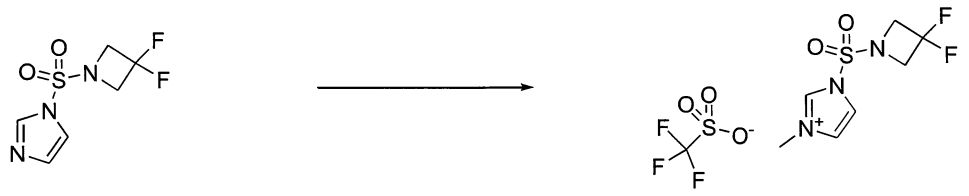
Bổ sung metyl triflometansulfonat (1,94mL, 17,7mmol) vào dung dịch chứa 1,1'-sulfonyldiimidazol (3,50g, 17,7mmol) trong DCM (75mL) ở khoảng 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở khoảng 0°C trong khoảng 1 giờ, sau đó làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng 5 giờ. Chất rắn được tập trung bằng cách lọc chân không và rửa bằng DCM (10mL) thu được *1-(1H-imidazol-1-ylsulfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflometansulfonat* (6,35g, 98%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 0,082 phút; MS *m/z* 213 $(M+H)^+$.

Bước B: 1-(3,3-difloazetidin-1-ylsulfonyl)-1*H*-imidazol



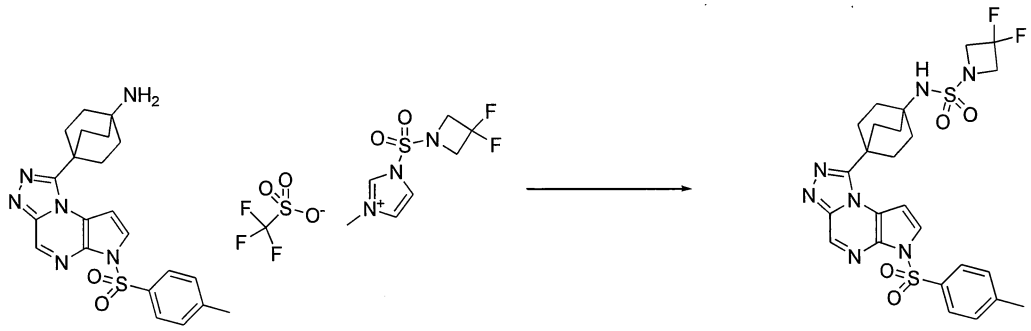
Dung dịch chứa 3,3-difloazetidin hydroclorua (1,00g, 7,72mmol) và DIEA (1,5mL, 8,6mmol) trong MeCN (5mL) được khuấy trong khoảng 5 phút và sau đó được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(1*H*-imidazol-1-ylsulfonyl)-3-metyl-1*H*-imidazol-3-ium triflometansulfonat (4,20g, 11,6mmol) trong MeCN (10mL) ở khoảng 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở khoảng 0°C trong khoảng 1 giờ, và sau đó làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel, rửa giải bằng gradient 5-100% EtOAc trong DCM thu được *1-(3,3-difloazetidin-1-ylsulfonyl)-1H-imidazol* (0,95g, 55%) là chất rắn màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,16 phút; MS *m/z* 224 $(M+H)^+$.

Bước C: 1-(3,3-difloazetidin-1-ylsulfonyl)-3-metyl-1*H*-imidazol-3-ium triflometansulfonat



Bổ sung metyl triflometansulfonat (0,27mL, 2,46mmol) từng giọt vào dung dịch chứa 1-(3,3-difloazetidin-1-ylsulfonyl)-1*H*-imidazol (0,500g, 2,24mmol) trong DCM (5mL) ở khoảng 0°C trong khoảng 3 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở khoảng 0°C trong khoảng 2 giờ. Chất rắn được tập trung bằng cách lọc chân không, rửa bằng DCM (10mL), và sấy khô trong điều kiện chân không thu được *1-(3,3-difloazetidin-1-ylsulfonyl)-3-metyl-1H-imidazol-3-ium triflometansulfonat* (0,79g, 90%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,12 phút; MS *m/z* 238 $(M+H)^+$.

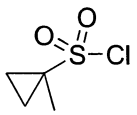
Bước D: **3,3-diflo-*N*-(4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2,2,2]octan-1-yl)azetidin-1-sulfonamit**



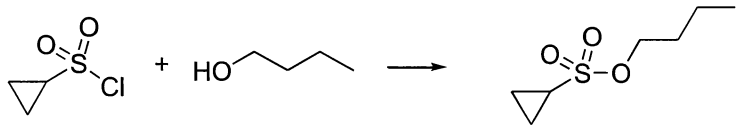
Bổ sung 1-(3,3-difloazetidin-1-ylsulfonyl)-3-metyl-1*H*-imidazol-3-ium triflometansulfonat (0,19g, 0,50mmol) vào dung dịch chứa 4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2,2,2]-octan-1-amin (0,20g, 0,46mmol, Ví dụ 9, Bước F) trong MeCN (5mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến khoảng 70°C trong khoảng 24 giờ. Loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được phân chia giữa EtOAc (30mL) và nước (10mL). Các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (10mL) và nước muối (2 x 10mL), sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel, rửa giải bằng građient của MeOH 0-10% trong DCM thu được *3,3-diflo-N-(4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-*

yl)bixyclo[2,2,2]octan-1-yl)azetidin-1-sulfonamit (0,119g, 38%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,32 phút; MS *m/z* 592 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 6: 1-metylxyclopropan-1-sulfonyl clorua

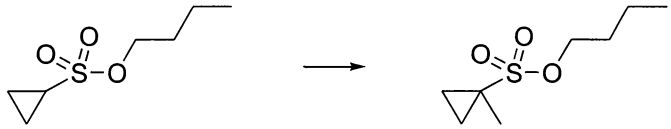


Bước A: butyl xyclopropansulfonat



Pyridin (5,75mL, 71,1mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa xyclopropansulfonyl clorua (5,00g, 35,6mmol) trong *n*-BuOH (20mL) ở -20°C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong khoảng 16 giờ trong khi làm ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường. Loại các dung môi trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được phân chia giữa DCM và nước (mỗi dung dịch 50mL). Pha hữu cơ được rửa thêm bằng nước muối (40mL), sấy khô trên $MgSO_4$ khan và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được *butyl xyclopropansulfonat* (4,7g, 74%) là chất dầu màu vàng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4,2 (t, 2H), 2,82 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,08 (m, 2H), 1,01 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).

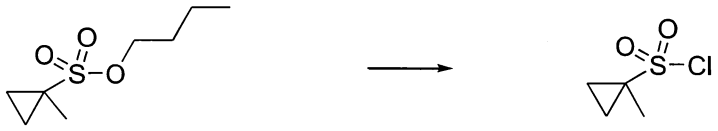
Bước B: butyl 1-metylxyclopropan-1-sulfonat



Bổ sung đồng thời *n*-BuLi (1,6M trong hexan, 5,26mL, 8,42mmol) và iodometan (0,684mL, 10,9mmol) vào dung dịch chứa butyl xyclopropansulfonat (1,5g, 8,4mmol) trong THF (8mL) ở khoảng -78°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở khoảng -78°C trong khoảng 2 giờ và sau đó ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (7mL) và các lớp được tách riêng. Lớp nước được chiết ngược lại bằng EtOAc (15mL) và các phần chiết hữu cơ gom được được sấy khô trên $MgSO_4$ khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được đưa vào sắc ký cột silica gel (EtOAc 5 đến 25% trong heptan trong 30 phút) thu được *butyl 1-metylxyclopropan-1-sulfonat* (0,8g, 49%) là chất dầu không màu. ^{1}H NMR

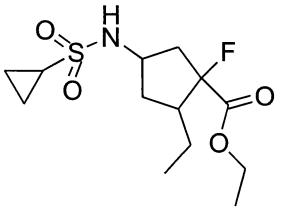
(DMSO-d_6) δ 4,17 (t, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 0,94 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

Bước C: 1-metylxyclopropan-1-sulfonyl clorua



Hỗn hợp chứa butyl 1-metylxyclopropan-1-sulfonat (0,80g, 4,2mmol) và kali thioxyanat (0,404g, 4,16mmol) trong 1,4-dioxan/nước (1:1, 10mL) được gia nhiệt hồi lưu trong khoảng 8 giờ. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và các dung môi được cô trong điều kiện áp suất giảm thu được thô kali 1-metylxyclopropan-1-sulfonat được tạo huyền phù trong thionyl clorua (7mL). DMF (0,05mL) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu trong khoảng 8 giờ và sau đó làm mát. Các chất dễ bay hơi được loại trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được hòa tan trong DCM (20mL), rửa bằng nước (15mL), sấy khô trên $MgSO_4$ khan và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được *1-metylxyclopropan-1-sulfonyl clorua* (0,56g, 86%) là chất dầu màu vàng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,82 (br s, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,15 (m, 2H).

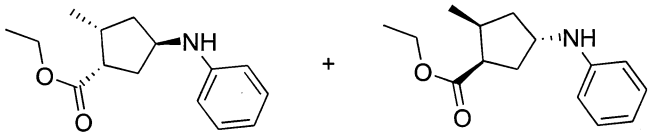
Ví dụ điều chế 7: etyl 4-(xyclopropansulfonamido)-2-etyl-1-floxyclopentancarboxylat



Dung dịch chứa etyl 4-(xyclopropansulfonamido)-2-etylxyclopentancarboxylat (0,630g, 2,18mmol, được điều chế bằng cách sử dụng K từ Chế phẩm Y,1 và xyclopropansulfonyl clorua) trong THF (14,5mL) được làm mát đến khoảng -78°C và sau đó LDA (1,8M trong THF/hexan, 3,63mL, 6,53mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng trong khoảng 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở khoảng -78°C trong khoảng 50 phút trước khi bổ sung từng giọt dung dịch chứa *N*-flo-*N*-(phenylsulfonyl)benzensulfonamit (2,06g, 6,53mmol) trong THF (7,3mL) trong khoảng 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở khoảng -78°C trong khoảng 1 giờ và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng 16 giờ. Dung dịch NH_4Cl

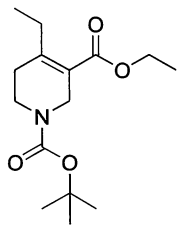
bão hòa (100mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được phân chia bằng EtOAc (50mL). Lớp nước được chiết tiếp bằng EtOAc (2 x 50mL). Các lớp hữu cơ gom được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng građient của 0-60% EtOAc trong heptan thu được *etyl 4-(xyclopropansulfonamido)-2-etyl-1-floxyclopentancarboxylat* (0,41g, 46%) là chất dầu trong suốt: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,12 phút; MS *m/z*: 306 $(M-H)^-$.

Ví dụ điều chế 8: (1*S*,2*R*,4*R*)-etyl 2-metyl-4-(phenylamino)xyclopentancarboxylat và (1*R*,2*S*,4*S*)-etyl 2-metyl-4-(phenylamino)xyclopentancarboxylat

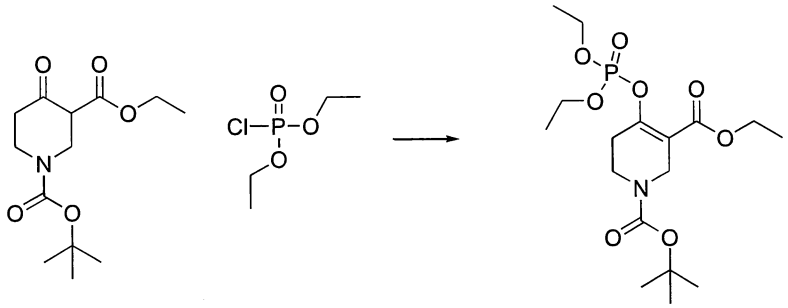


Dung dịch chứa etyl 4-hydroxy-2-metylxyclopentancarboxylat (1,81g, 10,5mmol, được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất P từ Ví dụ 7, bước G và $NaBH_4$) và pyridin (1,28mL, 15,8mmol) trong THF (52,5mL) được làm mát đến khoảng 0°C. Metansulfonyl clorua (0,90mL, 12mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ sau đó phân chia giữa nước (50mL) và DCM (30mL). Các lớp được tách riêng và lớp nước được chiết với DCM (2 x 30mL). Các lớp hữu cơ gom được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn thu được được phối hợp với anilin (78,0g, 841mmol) và gia nhiệt ở khoảng 90°C trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng građient của EtOAc 20-100% trong DCM thu được *(1S,2R,4R)-etyl 2-metyl-4-(phenylamino)xyclopentancarboxylat và (1R,2S,4S)-etyl 2-metyl-4-(phenylamino)xyclopentancarboxylat* với anilin 29 mol% là tá dược (2,73g, 75%) là một dầu sẫm màu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,67 phút; MS *m/z*: 248 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 9: 1-*tert*-butyl 3-etyl 4-etyl-5,6-dihydropyridin-1,3(2*H*)-dicarboxylat

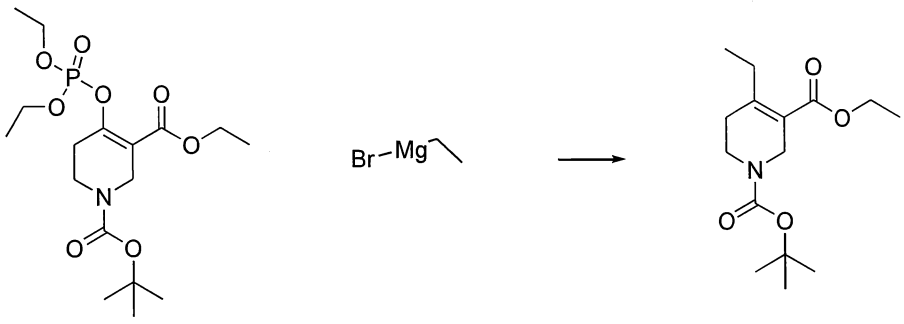


Bước A: 1-*tert*-butyl 3-etyl 4-(dietoxyphosphoryloxy)-5,6-dihydropyridin-1,3(2*H*)-dicarboxylat



Bổ sung NaHMDS (1M trong THF, 53,0mL, 53,0mmol) vào dung dịch chứa 1-*tert*-butyl 3-etyl 4-oxopiperidin-1,3-dicarboxylat (11,50g, 42,4mmol, ASDI) trong MTBE (500mL) ở khoảng -78°C. Sau khoảng 1 giờ, dietyl phosphorochloridat (7,62mL, 53,0mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau khoảng 30 phút, hỗn hợp phản ứng được để cho ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa dung dịch NH_4Cl bão hòa (100mL) và EtOAc (50mL). Các lớp được tách riêng. Lớp nước được chiết tiếp bằng EtOAc (2 x 50mL). Các lớp hữu cơ gom được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng građient của 0-100% EtOAc trong heptan thu được *1-tert-butyl 3-etyl 4-(dietoxyphosphoryloxy)-5,6-dihydropyridin-1,3(2H)-dicarboxylat* (8,55g, 49%) là chất dầu màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,35 phút; MS *m/z*: 408 $(M+H)^+$.

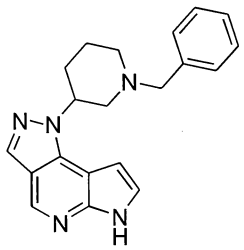
Bước B: 1-*tert*-butyl 3-etyl 4-etyl-5,6-dihydropyridin-1,3(2*H*)-dicarboxylat



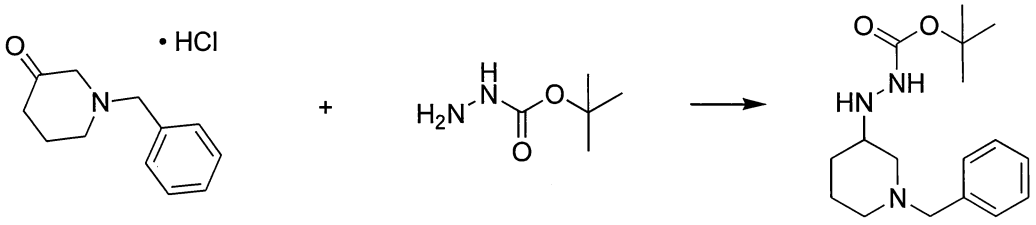
Bổ sung từng giọt etylmagie bromua (1,0M trong THF, 44,2mL, 44,2mmol) vào huyền phù chứa CuI (4,21g, 22,12mmol) trong THF (61,4mL) ở khoảng 0°C. Sau khoảng 30 phút, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến khoảng -78°C và dung dịch chứa 1-*tert*-butyl 3-etyl 4-(dietoxyphosphoryloxy)-5,6-dihydropyridin-1,3(2*H*)-dicarboxylat

(7,51g, 18,43mmol) trong THF (61mL) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở khoảng -78°C trong khoảng 1 giờ sau đó làm ấm đến khoảng 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở khoảng 0°C trong khoảng 1,5 giờ, sau đó làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến khoảng -78°C và dung dịch NH_4Cl bão hòa (100mL) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp này được chiết với Et_2O (100mL). Lớp nước được chiết tiếp bằng Et_2O (2 x 50mL). Các lớp hữu cơ được gom được, rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (50mL), sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng građient của 0-30% EtOAc trong heptan thu được *1-tert-butyl 3-etyl 4-etyl-5,6-dihydropyridin-1,3(2H)-dicarboxylat* (0,785g, 15%) là chất dầu trong: ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 4,23 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,48 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,52 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,28 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,09 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ điều chế 10: 1-(1-benzylpiperidin-3-yl)-1,6-dihydropyrazolo[3,4-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin



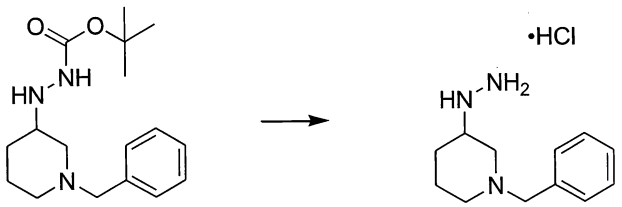
Bước A: *tert*-butyl 2-(1-benzylpiperidin-3-yl)hydrazincarboxylat



Hỗn hợp chứa 1-benzylpiperidin-3-on hydroclorua (1,00g, 4,10mmol), *tert*-butyl hydrazincarboxylat (0,596g, 4,51mmol), và AcOH (0,470mL, 8,21mmol) trong DCE (20mL) được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 giờ sau đó $NaCNBH_3$ (0,258g, 4,10mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung dung

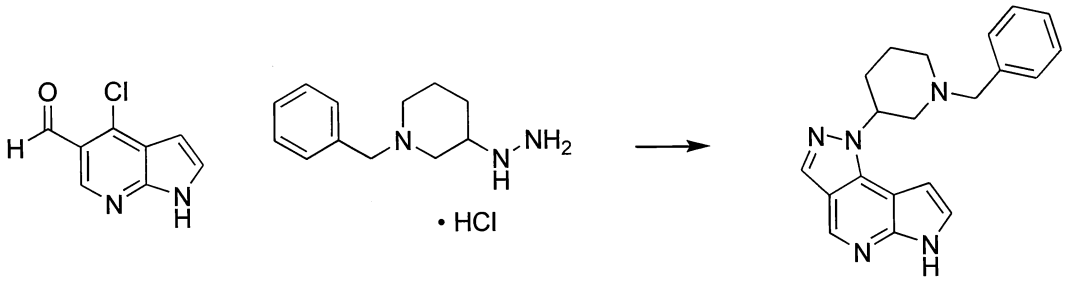
dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (50mL). Lớp hữu cơ được tách riêng, cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng RP-HPLC (Bảng 1, Phương pháp **h**) thu được *tert-butyl 2-(1-benzylpiperidin-3-yl)hydrazincarboxylat* (1,25g, 100%) là chất dầu trong: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,66 phút; MS *m/z*: 306 $(M+H)^+$.

Bước B: 1-benzyl-3-hydrazinylpiperidin hydroclorua



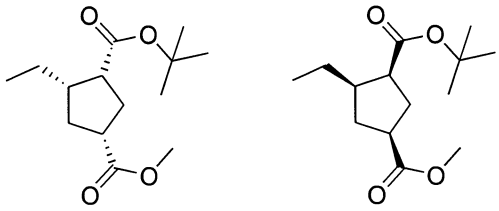
Dung dịch chứa *tert*-butyl 2-(1-benzylpiperidin-3-yl)hydrazincarboxylat (1,25g, 4,10mmol) trong dung dịch HCl (6N, 6,83mL, 41,0mmol) được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 8 giờ. Loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được *1-benzyl-3-hydrazinylpiperidin hydroclorua* thô (1,45g, 112%) là chất rắn màu trắng được sử dụng mà không cần tinh chế thêm: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 0,66 phút; MS *m/z*: 206 $(M+H)^+$.

Bước C: 1-(1-benzylpiperidin-3-yl)-1,6-dihydropyrazolo[3,4-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin

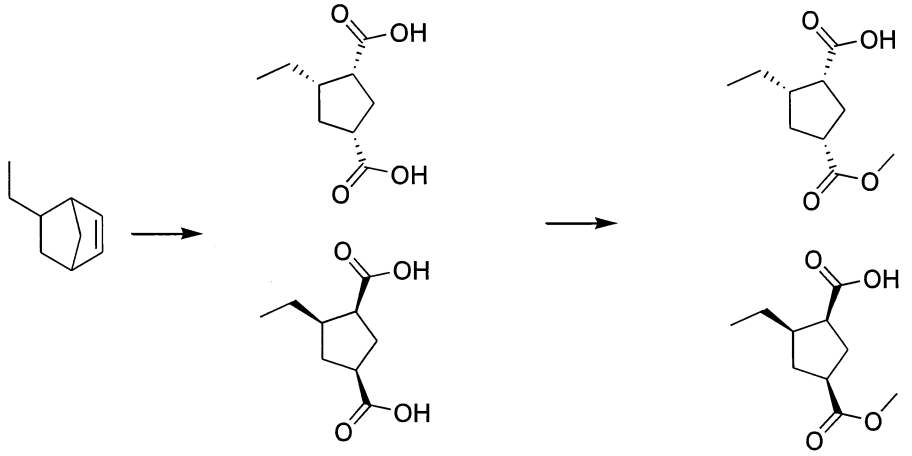


4-clo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-carbaldehyt (0,40g, 2,21mmol, Adesis) và 1-benzyl-3-hydrazinylpiperidin hydroclorua (1,39g, 4,43mmol) được tạo huyền phù trong *n*-BuOH (11,1mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 90°C trong khoảng 3 giờ và sau đó gia nhiệt ở khoảng 120°C trong khoảng 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng građient của 0-5% MeOH trong DCM thu được *1-(1-benzylpiperidin-3-yl)-1,6-dihydropyrazolo[3,4-d]pyrolo[2,3-b]pyridin* (0,105g, 14%) là chất dầu màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,53 phút; MS *m/z*: 332 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 11: *cis*-3-*tert*-butyl 1-metyl 4-etylxyclopentan-1,3-dicarboxylat

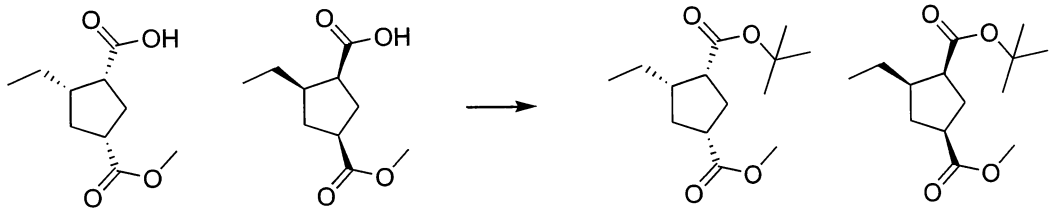


Bước A: Axit *cis*-2-etyl-4-(metoxycarbonyl)xyclopentancarboxylic



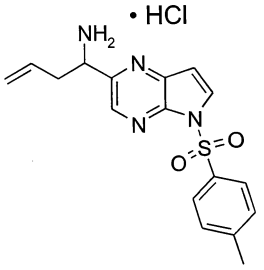
Ruteni (III) clorua hydrat (0,203g, 0,900mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 5-etylbixyclo[2,2,1]hept-2-en (5,00g, 40,9mmol, ChemSampCo) và natri periodat (35,0g, 164mmol) trong nước (117mL), MeCN (78mL) và EtOAc (78mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, chiết bằng Et_2O (2 x 100mL). Lớp nước được chiết tiếp bằng Et_2O (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (100mL), sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong Ac_2O (20mL, 24mmol) và gia nhiệt hồi lưu trong khoảng 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm. MeOH (40mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong khoảng 6 giờ. Loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được *cis-2-etyl-4-(metoxycarbonyl)xyclopentanAxit carboxylic* (4,84g, 59%) là chất dầu màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,91 phút; MS *m/z*: 201 $(M+H)^+$.

Bước B: *cis*-3-*tert*-butyl 1-metyl 4-etylxyclopentan-1,3-dicarboxylat

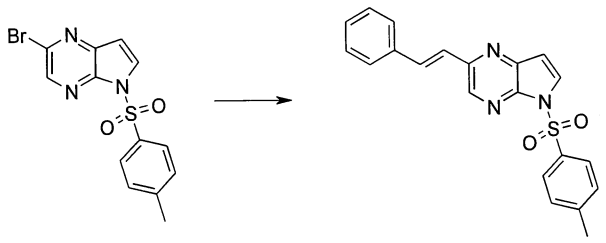


Hỗn hợp chứa axit *cis*-2-etyl-4-(metoxycarbonyl)xyclopentancarboxylic (4,50g, 22,47mmol) trong $SOCl_2$ (8,20mL, 112mmol) được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được hòa tan trong *t*-BuOH (22,5mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong nước (50mL) và DCM (100mL). Lớp hữu cơ được tách riêng, rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (50mL), sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được *cis-3-tert-butyl 1-metyl 4-etylxyclopentan-1,3-dicarboxylat* (3,94g, 68%) là dầu màu nâu đậm: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,86 phút; MS *m/z*: 257 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 12: 1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)but-3-en-1-amin hydroclorua



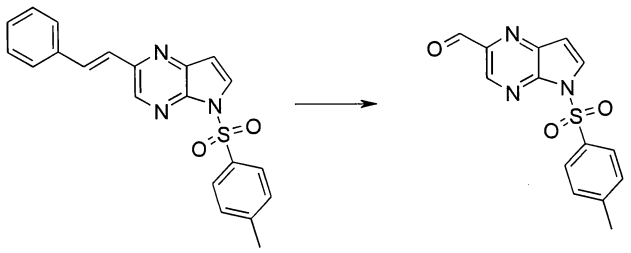
Bước A: (*E*)-2-styryl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin



Bổ sung Na_2CO_3 (2,33g, 22,0mmol) vào dung dịch chứa 2-bromo-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (3,1g, 8,8mmol, Ví dụ 1, Bước B), $PdCl_2$(dppf)•DCM (0,719g, 0,880mmol) và axit (*E*)-styrylboronic (2,60g, 17,6mmol) trong THF (3mL) và nước

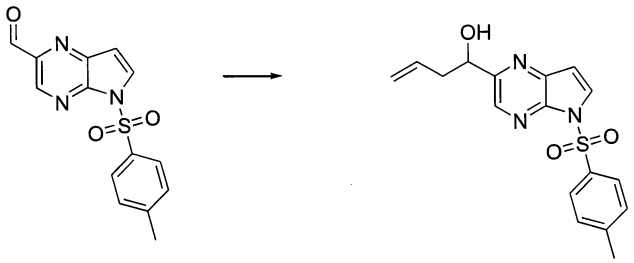
(2mL). Hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng argon trong khoảng 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở khoảng 50°C. Sau khoảng 24 giờ, $PdCl_2$(dppf)•DCM (0,719g, 0,880mmol), axit (*E*)-styrylboronic (2,60g, 17,6mmol) và Na_2CO_3 (2,33g, 22,0mmol) được bổ sung tiếp vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi gia nhiệt ở khoảng 50°C trong khoảng 48 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và pha loãng với DCM (200mL) và nước (200mL). Lớp hữu cơ được tách riêng, sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký trên silica gel, rửa giải bằng građient của 20-60% EtOAc trong heptan chứa 5% DCM tạo ra *(E)-2-styryl-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* là chất rắn màu vàng (1,2g, 36%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,99 phút; MS *m/z*: 376 $(M+H)^+$.

Bước B: 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carbaldehyt



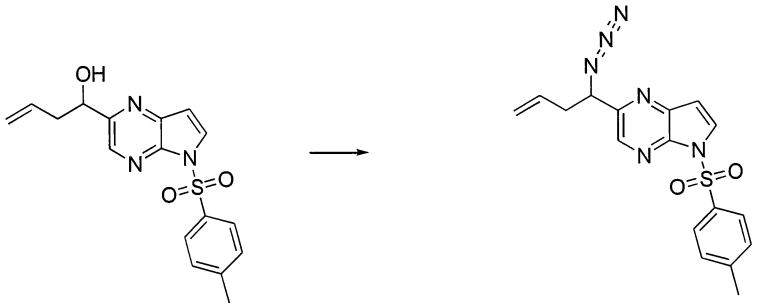
Bổ sung natri periodat (2,73g, 12,8mmol) sau đó osmi tetroxit (2,5% trọng lượng trong *t*-BuOH, 4,01mL, 0,320mmol) vào dung dịch chứa (*E*)-2-styryl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (1,2g, 3,2mmol) trong 1,4-dioxan (20mL) và nước (2,0mL),. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 1 ngày ở nhiệt độ môi trường và sau đó natri periodat bổ sung (2,73g, 12,78mmol) và osmi tetroxit (2,5% trọng lượng trong *t*-BuOH, 4,01mL, 0,320mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong khoảng 2 ngày, dung dịch chứa dung dịch Na2S2O3 10% (100mL) và EtOAc (100mL) được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được chất rắn, chất này được nghiền với heptan để loại benzaldehyt. Chất rắn thu được được sấy khô trong điều kiện chân không để thu được *5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-carbaldehyt* là chất rắn màu nâu (0,77g, 80%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,01 phút; MS *m/z*: 334 $(M+H)^+$.

Bước C: 1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)but-3-en-1-ol



Bổ sung 3-bromoprop-1-en (2,86mL, 33,9mmol) sau đó indi (3,89g, 33,9mmol) vào dung dịch chứa 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carbaldehyt (5,1g, 17mmol) trong THF (100mL) và nước (33,3mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 15 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó dung dịch HCl (1N, 150mL) và EtOAc (150mL) được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được tách riêng, sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, cô trong điều kiện chân không và tinh chế bằng sắc ký trên silica gel, rửa giải bằng 20-60% EtOAc trong heptan để tạo ra *1-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)but-3-en-1-ol* (4g, 69%) là dầu đặc: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,30 phút; MS m/z: 344 $(M+H)^+$.

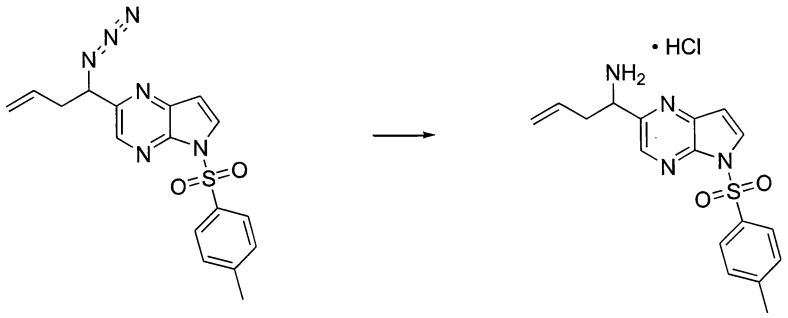
Bước D: 2-(1-azidobut-3-enyl)-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin



Bổ sung thionyl clorua (0,045mL, 0,61mmol) vào dung dịch chứa 1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)but-3-en-1-ol (0,14g, 0,41mmol) trong DCM (10mL),. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 8 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó EtOAc và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (mỗi dung dịch 10mL) được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được tách riêng, sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong điều kiện chân không. Clorua thô được hòa tan trong DMF (10mL) và natri azit (0,159g, 2,45mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 15 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó EtOAc và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (mỗi dung dịch 10mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Lớp hữu cơ được tách riêng, cô trong điều kiện chân không, *và* tinh chế bằng sắc ký trên silica gel, rửa giải bằng 10-60% EtOAc

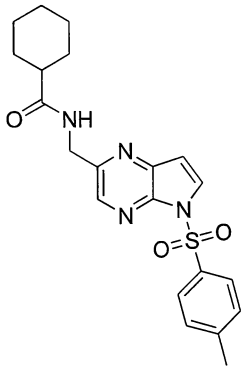
trong heptan để tạo ra *2-(1-azidobut-3-enyl)-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* (0,153g, 87%) là chất dầu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,84 phút; MS *m/z*: 369 $(M+H)^+$.

Bước E: 1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)but-3-en-1-amin hydroclorua



Bổ sung triphenylphosphin (3,33g, 12,7mmol) vào dung dịch chứa 2-(1-azidobut-3-enyl)-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (3,90g, 10,6mmol) trong THF (60mL) và nước (30mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến khoảng 50°C trong khoảng 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và cô trong điều kiện chân không. Phần còn lại được hòa tan trong EtOAc (30mL) và HCl (khí) được bổ sung cho đến khi độ pH là khoảng 1 được duy trì sau đó bổ sung Et_2O để gây kết tủa. Sau khi khuấy trong khoảng 15 giờ, chất kết tủa được tập trung bằng cách lọc để tạo ra *1-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)but-3-en-1-amin hydroclorua* (2,5g, 62%) là chất màu nâu vàng nhạt : LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,80 phút; MS *m/z*: 343 $(M+H)^+$.

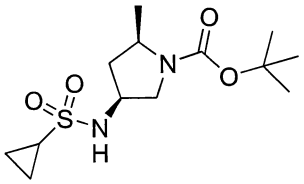
Ví dụ điều chế 13: *N*-((5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metyl)xyclohexancarboxamit



Bổ sung xyclohexancarbonyl clorua (0,221mL, 1,623mmol) sau đó đến DIEA (0,644mL, 3,69mmol) vào huyền phù chứa (5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-

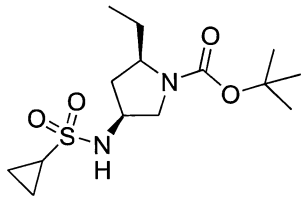
yl)metanamin hydroclorua (0,50g, 1,476mmol, Ví dụ 5, Bước C) trong DCM (10mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 4 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (20mL) và DCM (20mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Lớp hữu cơ được tách riêng, cô trong điều kiện chân không, *và* tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (40g) rửa giải bằng 20-80% EtOAc trong DCM để tạo ra *N-((5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)metyl)xyclohexancarboxamit* (0,49g, 80%) là chất rắn không màu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,40 phút; MS *m/z*: 413 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 14*: (2*R*,4*S*)-*tert*-butyl 4-(xyclopropansulfonamido)-2-metylpyrolidin-1-carboxylat



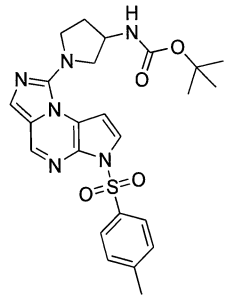
Bổ sung dung dịch chứa (2*R*,4*S*)-*tert*-butyl 4-azido-2-metylpyrolidin-1-carboxylat (3,9g, 17mmol, được tổng hợp như được mô tả trong Rosen, T.; Chu, D. T. W.; Lico, I. M.; Fernandes, P. B.; Marsh, K.;Shen, L.; Cepa, V. G.; Pernet, A. G. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1598-1611) trong EtOH (25mL) vào huyền phù chứa 20% trọng lượng $Pd(OH)_2$ trên C (0,605g, 0,862mmol) trong EtOH (75mL). Hỗn hợp phản ứng được sục khí hydro và áp suất hydro được duy trì qua bình cầu. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 2 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó được lọc và cô trong điều kiện chân không. Phần còn lại được hòa tan trong DCM (100mL), làm mát đến khoảng 0°C và TEA (6,01mL, 43,1mmol) được bổ sung sau đó xyclopropansulfonyl clorua (2,67g, 19,0mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 15 giờ, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (50mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và lớp hữu cơ được tách riêng, cô trong điều kiện chân không, *và* tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (80g) rửa giải bằng 20-80% EtOAc trong heptan để tạo ra *(2R,4S)-tert-butyl 4-(xyclopropansulfonamido)-2-metylpyrolidin-1-carboxylat* (2,55g, 48%) là chất dầu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,98 phút (ELSD); MS *m/z*: 305 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 15*: (2*R*,4*S*)-*tert*-butyl 4-(xyclopropansulfonamido)-2-etylpyrolidin-1-carboxylat



Bột nhão chứa 20% trọng lượng $Pd(OH)_2$ trên C (0,044g, 0,062mmol) trong EtOH (30mL) được bổ sung dung dịch chứa (2*R*,4*S*)-*tert*-butyl 4-azido-2-etylpyrolidin-1-carboxylat (1,5g, 6,2mmol, được tổng hợp như được mô tả trong Rosen, T.; Chu, D. T. W.; Lico, I. M.; Fernandes, P. B.; Marsh, K.;Shen, L.; Cepa, V. G.; Pernet, A. G. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1598-1611) trong EtOH (10mL). Hỗn hợp phản ứng được sục khí hydro và áp suất hydro được duy trì qua bình cầu. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 4 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó được lọc và cô trong điều kiện chân không. Phần còn lại được hòa tan trong pyridin (30mL) và xyclopropansulfonyl clorua (1,05g, 7,49mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 15 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó được phân chia giữa EtOAc (50mL) và dung dịch $CuSO_4$ bão hòa (50mL). Lớp hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước muối (30mL), sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, cô trong điều kiện chân không, và tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (80g) rửa giải bằng 20-80% EtOAc trong heptan để tạo ra *(2R,4S)-tert-butyl 4-(xyclopropansulfonamido)-2-etylpyrolidin-1-carboxylat* (0,95g, 48%) là chất dầu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,12 phút (ELSD); MS *m/z*: 319 $(M+H)^+$.

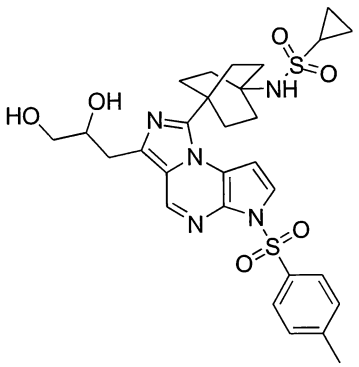
Ví dụ điều chế 16: *tert*-butyl 1-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-ylcarbamat



Dung dịch chứa *tert*-butyl 1-((5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metylcarbamothioyl)-pyrolidin-3-ylcarbamat (0,54g, 1,0mmol, Chế phẩm J.1) trong THF (15mL) được bổ sung DIEA (0,444mL, 2,54mmol) sau đó đến thủy ngân (II)

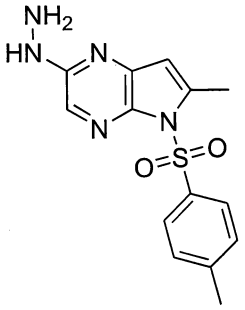
trifloaxetat (0,478g, 1,12mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ và sau đó dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (30mL) và EtOAc (30mL) được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được tách riêng, sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong điều kiện chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (40g) rửa giải bằng 10-40% EtOAc trong DCM để tạo ra *tert-butyl 1-(6-tosyl-6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-ylcarbamat* (0,411g, 81%) là thủy tinh màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,50 phút; MS *m/z*: 497 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 17: *N*-(4-(3-(2,3-dihydroxypropyl)-6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)bixyclo[2,2,2]octan-1-yl)xyclopropansulfonamit

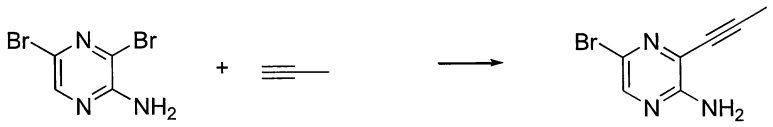


Dung dịch chứa *N*-(4-(3-allyl-6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)bixyclo- [2,2,2]octan-1-yl)xyclopropansulfonamit (0,27g, 0,47mmol, được điều chế bằng cách sử dụng E với axit 4-(*tert*-butoxycarbonylamino)bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylic [Prime Organics], **K** với xyclopropylsulfonyl clorua, **H** từ ví dụ điều chế 12, HATU và DIEA, hợp chất **Q** với thuốc thử Lawesson và thủy ngân (II) trifloaxetat) trong 1,4-dioxan (10mL) và nước (1mL) được bổ sung *N*-metylmorpholin-*N*-oxit (0,22g, 1,8mmol) sau đó đến osmi tetroxit (4% trọng lượng trong nước, 0,36mL, 0,047mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 15 giờ và sau đó DCM (20mL) và nước (10mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Lớp hữu cơ được tách riêng, cô trong điều kiện chân không, *và* tinh chế bằng sắc ký trên silica gel, rửa giải bằng 10-50% MeCN trong DCM, để tạo ra *N-(4-(3-(2,3-dihydroxypropyl)-6-tosyl-6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)bixyclo[2,2,2]octan-1-yl)xyclopropansulfonamit* (0,009g, 3%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,90 phút; MS *m/z*: 612 $(M-H)^-$.

Ví dụ điều chế 18: 2-hydrazinyl-6-metyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin

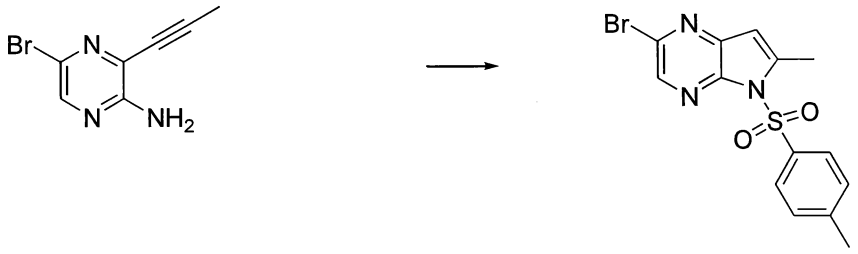


Bước A: 5-bromo-3-(prop-1-ynyl)pyrazin-2-amin



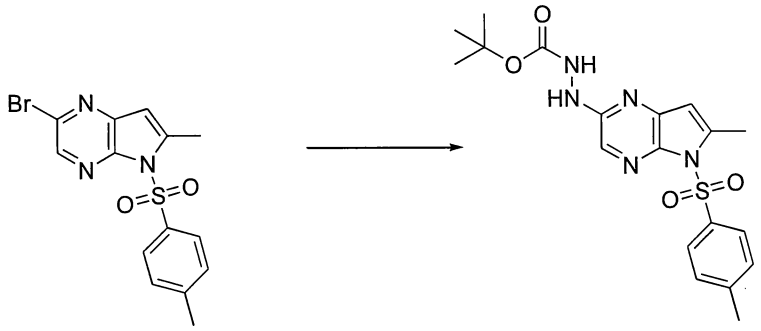
Dung dịch chứa 3,5-dibromopyrazin-2-amin (10,0g, 39,5mmol) trong THF (200mL) được bổ sung đồng (I) iodua (0,377g, 1,98mmol), bis (triphenylphosphin)paladi (II) diclorua (1,39g, 1,98mmol) và TEA (16,5mL, 119mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến khoảng 0°C và loại khí với Ar. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 5 phút và sau đó hỗn hợp phản ứng được sục khí propyn và áp suất propyn được duy trì qua bình cầu. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 30 phút ở khoảng 0°C và sau đó được để cho ấm đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 2 giờ và sau đó EtOAc (100mL) và nước (100mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Lớp hữu cơ được tách riêng, sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong điều kiện chân không. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (120g) rửa giải bằng 10-60% EtOAc trong DCM (nạp khô) để tạo ra *5-bromo-3-(prop-1-ynyl)pyrazin-2-amin* (7,05g, 84%) là chất rắn màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,79 phút; MS *m/z*: 212, 214 (1:1) $(M+H)^+$.

Bước B: 2-bromo-6-metyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin



Bột nhão chứa NaH (60% dispersion trong dầu khoáng, 2,00g, 49,9mmol) trong NMP (100mL) được bổ sung từ từ dung dịch chứa 5-bromo-3-(prop-1-ynyl)pyrazin-2-amin (7,05g, 33,2mmol) trong NMP (20mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 20 phút và sau đó dung dịch chứa *p*-toluensulfonyl clorua (6,97g, 36,6mmol) trong NMP (20mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 20 giờ và sau đó dung dịch HCl (1N, 100mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Chất rắn thu được được tập trung bằng cách lọc. Chất rắn màu nâu được nghiền với DCM/EtOAc (1:1, 30mL) và tập trung bằng cách lọc để tạo ra *2-bromo-6-metyl-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* (9,0g, 74%) là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,68 phút; MS *m/z*: 366, 368 (1:1) $(M+H)^+$.

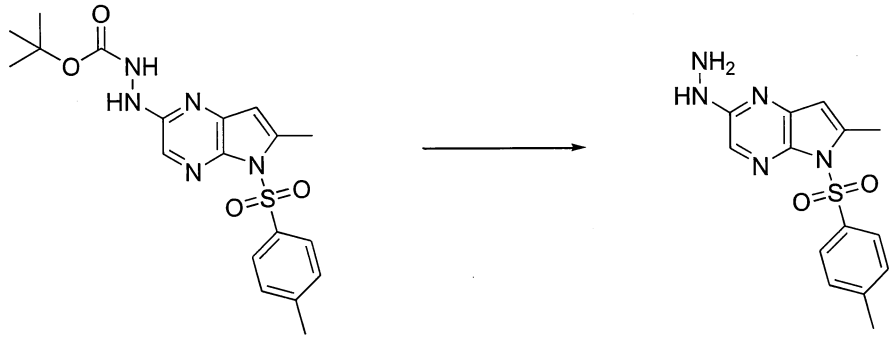
Bước C: *tert*-butyl 2-(6-metyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat



Tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi(0) (0,250g, 0,273mmol) và 2-di-*tert*-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0,232g, 0,546mmol) được gom được trong 1,4-dioxan (15mL). Bình phản ứng được tạo chân không kèm một số lần sục dung môi và sau đó được nạp đầy lại bằng nitơ (3 lần). Nitơ sau đó được sục trực tiếp vào trong hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này sau đó được gia nhiệt ở khoảng 80°C trong khoảng 10 phút và sau đó tách khỏi nguồn nhiệt. 2-bromo-6-metyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (1,0g, 2,73mmol), *tert*-butyl hydrazincarboxylat (0,541g, 4,10mmol) và NaO*t*-Bu (0,501mL, 4,10mmol) được bổ sung vào và phản ứng được gia nhiệt ở khoảng 80°C trong khoảng 1 giờ. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và các dung môi được loại trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại màu đen sau đó được lấy ra trong EtOAc (50mL) và lọc. Dịch lọc được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (50mL), EDTA (dung dịch 1,0M, 50mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (50mL). Dung dịch này được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm.

Nguyên liệu này được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (80g) rửa giải bằng 25-100% EtOAc trong heptan để tạo ra *tert-butyl 2-(6-metyl-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat* (0,160g, 14%) là chất dầu màu nâu: LCMS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,51 phút; MS *m/z*: 418 $(M+H)^+$.

Bước D: 2-hydrazinyl-6-metyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin

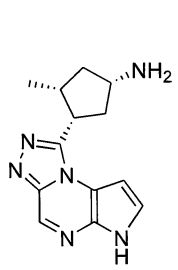
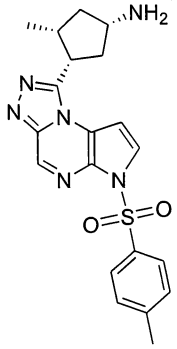


tert-butyl 2-(6-metyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat (0,16g, 0,38mmol) được khuấy trong 1,4-dioxan (1,9mL) trong ống đậy kín thu được dung dịch màu nâu. HCl (4M trong 1,4-dioxan, 0,958mL, 3,83mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 20 giờ. Loại các dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được phân chia giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (10mL) và EtOAc (10mL). Các lớp được tách riêng và lớp nước được chiết với EtOAc (2 x 10mL). Các phần chiết hữu cơ gom được được rửa bằng nước muối (20mL), sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong điều kiện chân không để tạo ra *2-hydrazinyl-6-metyl-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* (0,089g, 73%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,92 phút; MS *m/z*: 318 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 19:

Ví dụ điều chế 19.1: (1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin

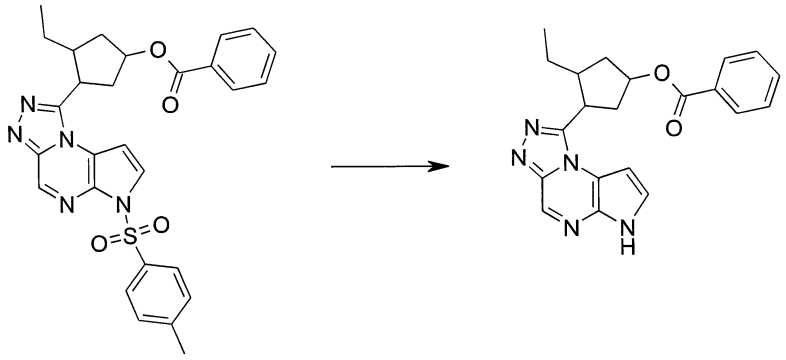
Ví dụ điều chế 19.2: (1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin


và


Hỗn hợp chứa *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo [4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetamit (1,52g, 3,36mmol, được điều chế bằng cách sử dụng **Y** từ Ví dụ 7, bước H và Pd/C, **G**, **AA** [Bảng 2, Phương pháp 3, R_t = 6,1 phút, hoặc = ND], **Z** với NaOH, **A** với Ví dụ 1 Bước D, HATU, và TEA, và **B** với TEA) và 1,4-dioxan (25mL) được bổ sung dung dịch HCl (6N, 25mL, 150mmol). Phản ứng được gia nhiệt ở khoảng 100°C trong khoảng 14 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại màu nâu thu được, được bổ sung MeOH (30mL) và dung dịch này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung tiếp vào phần còn lại thu được MeOH (5mL) sau đó bổ sung từ từ Et_2O (20mL). Ban đầu tạo thành dung dịch vẩn đục và sau đó tạo thành dầu/gôm tối màu và hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được màu nâu này được bổ sung MeOH (30mL), (1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentan-amin (1,35g, 2,50mmol, Độ tinh khiết UV 75%) từ phản ứng tách, và silica gel (7g). Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng građient là 0-100% (DCM/[2M NH_3 trong MeOH] (9:1)) trong DCM, cột này được xối thêm bằng MeOH sau đó MeOH/dung dịch NH4OH (9:1), thu được *(1S,3R,4S)-3-metyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin* [Chế phẩm 19.1] (0,092g, 5%) là chất rắn màu nâu đậm: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,35 phút; MS *m/z*: 257 $(M+H)^+$ và 2,9g phần còn lại màu nâu được phân chia giữa DCM và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (mỗi chất 50mL). Các lớp được tách riêng và lớp nước được chiết thêm với DCM (2 x 50mL). Các lớp hữu cơ gom được được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được *(1S,3R,4S)-3-metyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin* [Ví dụ điều chế 19.2] (1,94g,

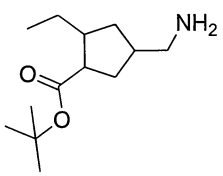
78%) là bọt màu nâu sẫm: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,80 phút; MS *m/z*: 411 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 20: 3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl benzoat

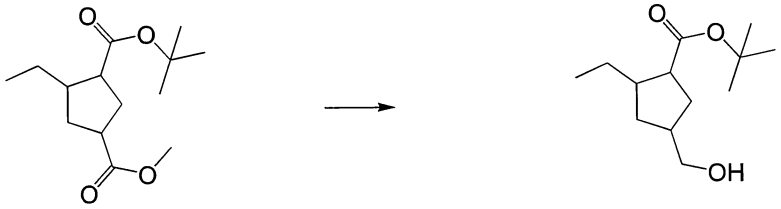


Hỗn hợp chứa 3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl benzoat (5,00g, 7,84mmol, được điều chế từ Ví dụ 4 Bước J bằng cách sử dụng **II** với axit benzoic, và **B**) trong MeOH (16mL) được bổ sung dung dịch chứa kali xyanua (0,74mL, 17,2mmol) trong MeOH (16mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm thu được phần còn lại . Phần còn lại được phân chia giữa nước (20mL) và DCM (20mL). Các lớp được tách riêng và lớp nước được chiết với DCM (3 x 10mL). Dịch chiết sau đó được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được chất dầu thô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradient của MeOH 0-10% trong DCM để thu được *3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl benzoat* (2,30g, 78%) là chất rắn nhuộm màu đỏ. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,08 phút; MS *m/z*: 376 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 21: *tert*-butyl 4-(aminometyl)-2-etylxyclopentancarboxylat

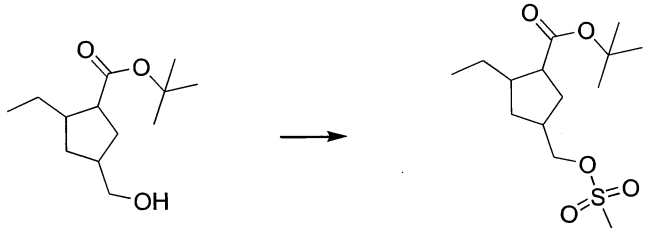


Bước A: *tert*-butyl 2-etyl-4-(hydroxymetyl)xyclopentancarboxylat



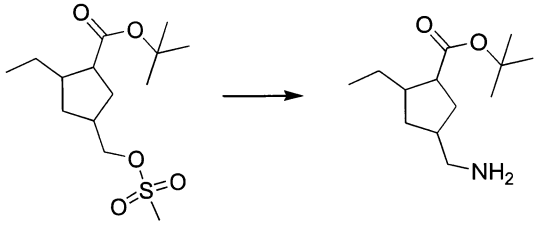
Dung dịch chứa 3-*tert*-butyl 1-metyl 4-etylxyclopentan-1,3-dicarboxylat (3,88g, 15,1mmol, Ví dụ điều chế 11, Bước B) trong Et_2O (150mL) được làm mát đến khoảng -40°C. LAH (2 N trong THF, 8,32mL, 16,6mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở khoảng -40°C trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (50mL) và EtOAc (3 x 50mL). Các phần chiết hữu cơ gom được được cô trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng građient của 0-100% EtOAc/heptan thu được *tert-butyl 2-etyl-4-(hydroxymetyl)xyclopentancarboxylat* (1,00g, 29%) là chất dầu màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,37 phút; MS *m/z*: 229 $(M+H)^+$.

Bước B: *tert*-butyl 2-etyl-4-((metylsulfonyloxy)metyl)xyclopentancarboxylat



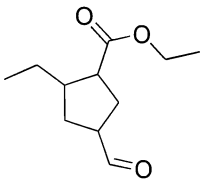
Dung dịch chứa *tert*-butyl 2-etyl-4-(hydroxymetyl)xyclopentancarboxylat (0,220g, 0,964mmol) trong DCM (5mL) được bổ sung TEA (0,16mL, 1,15mmol) và metansulfonyl clorua (0,083mL, 1,06mmol) ở khoảng 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm đến khoảng 25°C và khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa nước (20mL) và DCM (20mL). Dung dịch nước được rửa bằng DCM (2 x 20mL). Các phần chiết hữu cơ gom được được sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được *tert-butyl 2-etyl-4-((metylsulfonyloxy)metyl)xyclopentancarboxylat* (0,295g, 100%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,55 phút; MS *m/z*: 307 $(M+H)^+$.

Bước C: *tert*-butyl 4-(aminometyl)-2-etylxyclopentancarboxylat

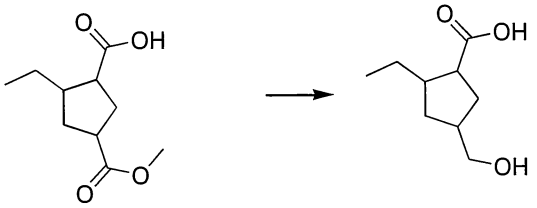


Dung dịch chứa *tert*-butyl 2-etyl-4-((metylsulfonyloxy)metyl) xyclopentancarboxylat (0,295g, 0,964mmol) trong DMF (5mL) được bổ sung natri azit (0,313g, 4,82mmol). Phản ứng được gia nhiệt ở khoảng 50°C trong khoảng 16 giờ và sau đó làm mát đến khoảng 15-20°C. Nước (40mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Dung dịch nước được chiết với DCM (3 x 30mL). Các phần chiết hữu cơ gom được được sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được dầu màu nâu đậm. Dầu màu nâu đậm được hòa tan trong THF (6,5mL) và nước (3,5mL). Triphenylphosphin (0,316g, 1,205mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 15 giờ. Loại dung môi hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được phân chia giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (20mL) và DCM (20mL). Pha hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradient 0-20% (20% (7 N amoni trong MeOH) trong MeOH)) trong DCM thu được *tert-butyl 4-(aminometyl)-2-etylxyclopentancarboxylat* (0,102g, 46%) là chất dầu màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,72 phút; MS *m/z*: 228 $(M+H)^{+}$.

Ví dụ điều chế 22: etyl 2-etyl-4-formylxyclopentancarboxylat

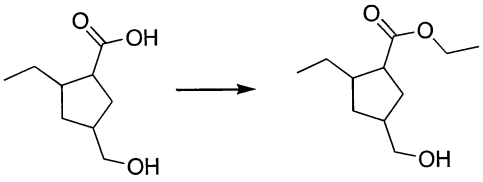


Bước A: Axit 2-etyl-4-(hydroxymetyl)xyclopentan carboxylic



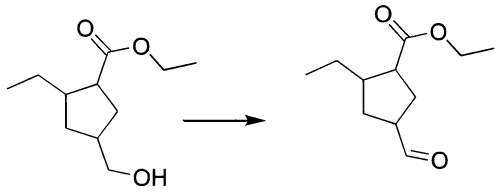
Dung dịch chứa axit 2-etyl-4-(metoxycarbonyl)xyclopentancarboxylic (8,34g, 41,7mmol, Ví dụ điều chế 11, Bước A) trong THF (208mL) được bổ sung $LiBH_4$ (0,907g, 41,7mmol) ở khoảng -20°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở khoảng -20°C trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm đến khoảng 25°C sau đó được khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 16 giờ. Bổ sung thêm $LiBH_4$ (0,907g, 41,7mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 4 giờ. Nước (10mL) được bổ sung từ từ để dập tắt phản ứng. Loại chất rắn bằng cách lọc chân không. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được phân chia giữa nước (50mL) và DCM (3 x 50mL). Các phần chiết hữu cơ gom được được sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được axit *2-etyl-4-(hydroxymetyl)xyclopentancarboxylic* (7,29g, 100%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,44 phút; MS *m/z*: 173 $(M+H)^{+\cdot}$

Bước B: etyl 2-etyl-4-(hydroxymetyl)xyclopentancarboxylat



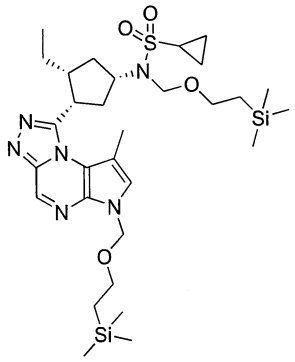
Khí HCl được sục qua dung dịch chứa axit 2-etyl-4-(hydroxymetyl)xyclopentancarboxylic (7,29g, 42,3mmol) trong EtOH (60mL) ở khoảng 25°C trong khoảng 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 72 giờ. Loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thô được phân chia giữa nước (30mL) và DCM (3 x 30mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng građient của 0-100% EtOAc/heptan thu được *etyl 2-etyl-4-(hydroxymetyl)xyclopentancarboxylat* (4,89g, 58%) là chất dầu màu vàng: ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 4,23 – 4,02 (m, 2H), 3,74 – 3,47 (m, 2H), 2,96 – 2,83 (m, 1H), 2,31 – 2,17 (m, 1H), 2,15 – 1,98 (m, 2H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,79 – 1,66 (m, 1H), 1,65 – 1,50 (m, 1H), 1,49 – 1,37 (m, 1H), 1,30 – 1,21 (m, 5H), 1,04 – 0,82 (m, 3H).

Bước C: etyl 2-etyl-4-formylxyclopentancarboxylat



Dung dịch chứa etyl 2-etyl-4-(hydroxymetyl)xyclopentancarboxylat (4,84g, 24,2mmol) trong DCM (100mL) được bổ sung pyridini clochromat (10,42g, 48,3mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 3 giờ. Silica gel (1g) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 30 phút. Loại chất rắn bằng cách lọc chân không, trong khi lắc với DCM (100mL). Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng građient của 0-40% EtOAc/Heptan thu được *etyl 2-etyl-4-formylxyclopentancarboxylat* (3,03g, 63%) là chất dầu trong: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,66 – 9,47 (m, 1H), 4,12 – 3,94 (m, 2H), 2,94 – 2,73 (m, 2H), 2,19 – 1,90 (m, 4H), 1,55 – 1,65 (m, 1H), 1,37 – 1,23 (m, 1H), 1,23 – 1,06 (m, 4H), 0,96 – 0,82 (m, 3H).

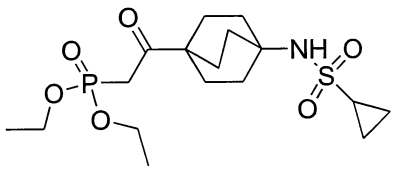
Ví dụ điều chế 23: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(8-metyl-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-*N*-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)xyclopropansulfonamit



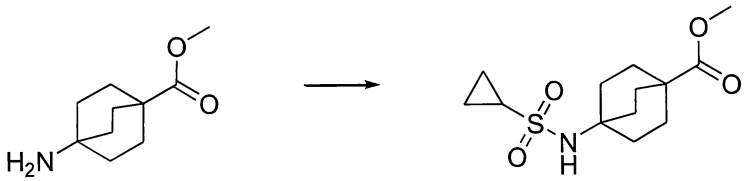
Xesi cacbonat (0,274g, 0,841mmol), trixyclohexylphosphin (20% trọng lượng solution trong toluen, 0,094g, 0,067mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,039g, 0,042mmol) và trimetylborat (0,069g, 0,547mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(8-iodo-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-*N*-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)xyclopropansulfonamit (0,32g, 0,421mmol, được điều chế bằng cách sử dụng **KK** từ Ví dụ điều chế **GGG,1**) trong 1,4-dioxan (8mL). Hỗn hợp này được loại khí và gia nhiệt ở khoảng 85°C trong

khoảng 2 giờ. Loại dung môi và phần còn lại được phân chia giữa EtOAc và nước (mỗi dung dịch 20mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (15mL), sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc và cô. Hỗn hợp thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel nhanh (từ 40 đến 100% EtOAc trong heptan) thu được *N-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(8-metyl-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-N-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)xyclopropansulfonamit* (0,21g, 77%) là chất rắn vô định hình màu vàng. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 3,39 phút; MS *m/z*: 650 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 24: Dietyl 2-(4-(xyclopropansulfonamido)bixyclo[2,2,2]octan-1-yl)-2-oxoetylphosphonat



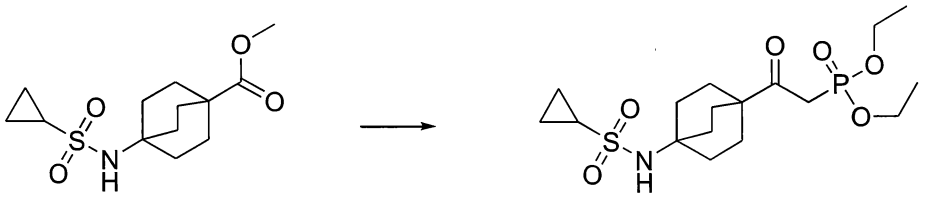
Bước A: metyl 4-(xyclopropansulfonamido)bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylat



Dung dịch chứa metyl 4-aminobixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylat (500mg, 2,73mmol) (Yeh, V. S. C.; Kurukulasuriya, R.; Madar, D.; Patel, J. R.; Fung, S.; Monzon, K.; Chiou, W.; Wang, J.; Jacobson, P.; Sham, giờ. L.; Link, J. T. *Bioorg. và Med. Chem. Let*, **2006,** vol. 16, # 20 p. 5408 - 5413) trong DCM (10mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung TEA (0,76mL, 5,46mmol) và DMAP (50mg, 0,41mmol). Xyclopropansulfonyl clorua (764 mg, 5,46mmol, Matrix) được bổ sung từng giọt bằng xi lanh. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 15 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được rửa bằng nước (10mL), và lớp nước được chiết với DCM (2 x 10mL), các lớp hữu cơ kết hợp và sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong điều kiện chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng građient của 20-35% EtOAc trong hexan thu được *metyl 4-(xyclopropansulfonamido)bixyclo[2,2,2]octan-1-*

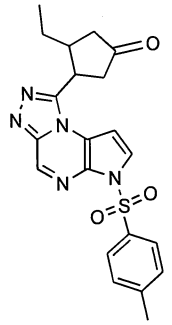
carboxylat (410 mg, hiệu suất 52%). LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **p**) R_t = 1,68 phút; MS *m/z*: 288 $(M+H)^+$.

Bước B: dietyl (4-(xyclopropansulfonamido)bixyclo[2,2,2]octan-1-yl) metylphosphonat

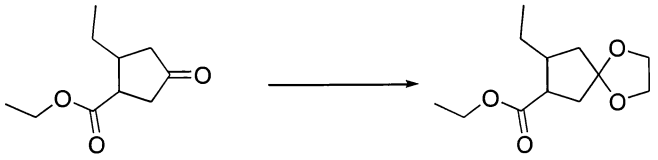


Dung dịch chứa dietyl metylphosphonat (1,27g, 8,36mmol) được hòa tan trong THF (20mL) và làm mát đến khoảng -78 °C trong bể axeton-đá khô trong điều kiện nitơ. Sau đó *n*-BuLi (9,77mmol, 3,9mL, 2,5M trong hexan) được bổ sung từng giọt trong khoảng 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 3 giờ, giữ nhiệt độ dưới khoảng -70°C. Sau đó dung dịch chứa metyl 4-(xyclopropansulfonamido)bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylat (800mg, 2,79mmol) trong THF (10mL) được bổ sung, giữ nhiệt độ ở khoảng -78°C. Dung dịch này được khuấy trong khoảng 15 giờ, để nhiệt độ tăng từ từ lên đến nhiệt độ phòng. Bổ sung vào hỗn hợp phản ứng dung dịch NH_4Cl bão hòa (30mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 30mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan và cô để thu được *dietyl (4-(xyclopropansulfonamido)bixyclo[2,2,2]octan-1-yl)metylphosphonat* (1,30g, hiệu suất 100%). Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **p**) R_t = 1,62 phút; MS *m/z*: 408 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 25: 3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanon

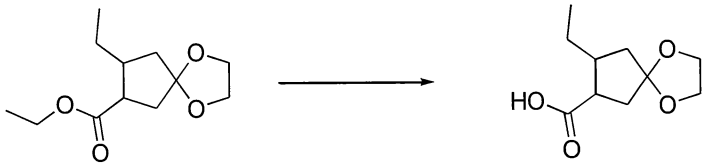


Bước A: etyl 2-etyl-4-oxoxyclopentancarboxylat



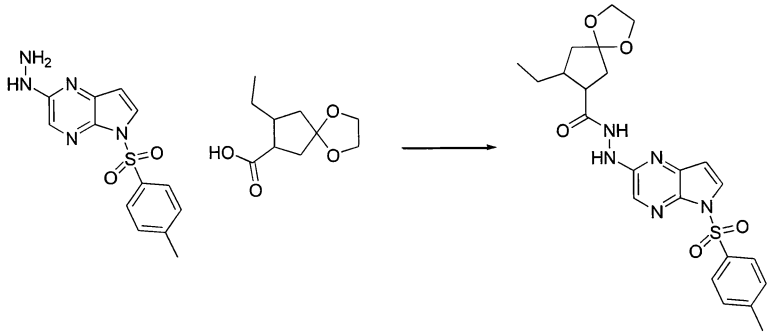
Bình đáy tròn được nạp etyl 2-etyl-4-oxoxyclopentancarboxylat (1,5g, 8,1mmol, Ví dụ 22, Bước B) trong DCM (22mL). Bổ sung vào bình phản ứng etylen glycol (0,91mL, 16mmol), trietylorthoformat (2,0mL, 12mmol), và monohydrat của *p*-toluensulfonic (0,31g, 1,6mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 24 giờ. Dung dịch này được cô trong điều kiện áp suất giảm thu được dầu màu nâu được hòa tan trong EtOAc và tinh chế bằng sắc ký silica gel nhanh (cột 25g Silicycle) rửa giải bằng građient 0-50% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và cô đến khô trong điều kiện áp suất giảm thu được *etyl 2-etyl-4-oxoxyclopentancarboxylat* là chất dầu màu vàng nhạt (1,6g, 83%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) MS *m/z* 229 $(M+H)^+$; ^1H NMR (CDCl) δ 4,14 (q, 2 H), 3,90 (m, 4 H), 2,99 (q, 1 H), 2,32-2,27 (m, 1 H), 2,26-2,11 (m, 1 H), 2,05-1,99 (m, 1 H), 1,96-1,91 (m, 1 H), 1,83-1,78 (m, 1 H), 1,46-1,39 (m, 1 H), 1,31-1,24 (m, 1 H), 1,26 (t, 3 H), 0,90 (t, 3 H).

Bước B: Axit 8-etyl-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-7-carboxylic



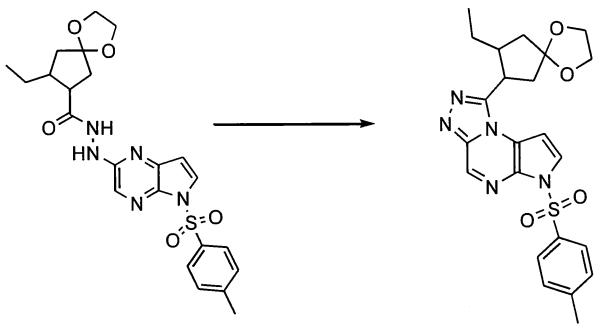
Bình đáy tròn được nạp etyl 8-etyl-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-7-carboxylat (0,32g, 1,4mmol) và dung dịch natri hydroxit 1N (14,0mL, 14,0mmol). Dung dịch này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Bổ sung vào dung dịch này DCM (30mL) sau đó là dung dịch axit xitric 20% (khoảng 20mL) để đạt được độ pH là khoảng 2. Các lớp được tách riêng và dung dịch nước được chiết với DCM (2x30mL) và DCM/EtOAc (tỷ lệ 1:1, 30mL). Các phần chiết kết hợp được sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được axit *8-etyl-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-7-carboxylic* là chất dầu trong suốt, không màu (0,27g, 96%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,20 phút; MS *m/z*: 201 $(M+H)^+$.

Bước C: 8-etyl-*N*'-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-7-carbohydrazit



Bình đáy tròn 50mL được nạp 2-hydrazinyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (0,350g, 1,16mmol, Ví dụ 1, Bước D), axit 8-etyl-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-7-carboxylic (0,250g, 1,25mmol), và DCM (6,0mL). Bổ sung vào hỗn hợp phản ứng HATU (0,483g, 1,27mmol) và TEA (0,64mL, 4,6mmol) và huyền phù màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 3 giờ. Bổ sung vào dung dịch phản ứng DCM (25mL) và dung dịch này được rửa bằng nước và nước muối (20mL each). Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được dầu màu nâu. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký silica gel nhanh (25g cột Silicycle), rửa giải bằng građient của: MeOH 0-10% trong DCM trong 25 phút. Các phân đoạn chứa sản phẩm được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được *8-etyl-N'-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-7-carbohydrazit* là bọt (0,50g, 89%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,49 phút; MS *m/z*: 486 $(M+H)^+$.

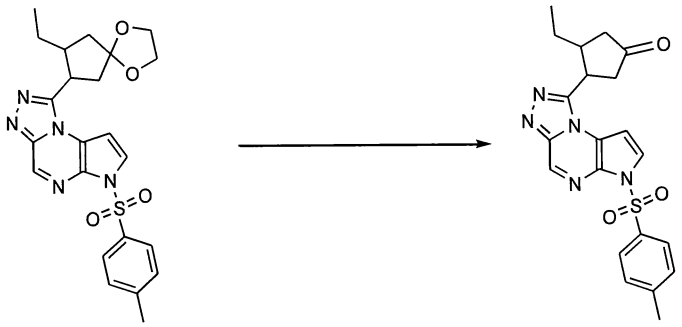
Bước D: 1-(8-etyl-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-7-yl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin



Bình đáy tròn được nạp 8-etyl-*N*'-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-7-carbohydrazit (4,90g, 10,1mmol) và 1,4-dioxan (50mL). Bổ

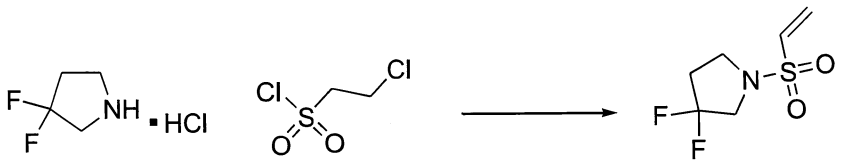
sung vào bình phản ứng DIEA (8,81mL, 50,5mmol), sau đó bổ sung thionyl clorua (0,770mL, 10,6mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến khoảng 75°C trong khoảng 90 phút. Thionyl clorua (0,074mL, 1,0mmol) được bổ sung thêm và duy trì nhiệt trong khoảng 1 giờ. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm. Dung dịch này được pha loãng với DCM (75mL) và rửa bằng nước (50mL). Các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được dầu màu nâu đậm. Sản phẩm thô này được tinh chế qua sắc ký silica gel nhanh, rửa giải bằng gradient của 0-60% axeton trong heptan với giữ ở 60% axeton trong heptan. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và cô thu được nguyên liệu được nạp lên trên cột thứ hai (Silicycle, 40g cột), rửa giải bằng gradient 0-60% axeton trong heptan. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được *1-(8-etyl-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-7-yl)-6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin* bột màu nâu nhạt (3,0g, 64%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,44 phút; MS *m/z*: 468 $(M+H)^+$.

Bước E: 3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanon



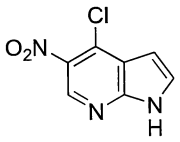
Bình đáy tròn được nạp 1-((7*S*,8*R*)-8-etyl-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-7-yl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (3,56g, 7,61mmol) và THF (20mL). Bổ sung vào dung dịch này dung dịch HCl (6N, 3,81mL, 22,8mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 2 giờ. Loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm và DCM (75mL) và nước (50mL) được bổ sung vào. Các lớp được tách riêng và dung dịch hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được *3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentanon* là bọt màu nâu (2,99g, 93%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,40 phút; MS *m/z*: 424 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 26: 3,3-diflo-1-(vinylsulfonyl)pyrolidin

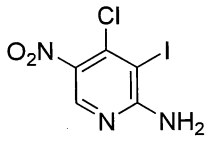


Dung dịch chứa 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (0,3g, 2,1mmol, Matrix) và DIEA (0,37mL, 2,1mmol) trong MeCN (5mL) được khuấy ở khoảng 50°C trong khoảng 30 phút. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất rắn được hòa tan trong MeCN (2mL) và dung dịch chứa 2-cloetansulfonyl clorua (0,22mL, 2,1mmol) trong Et_2O (3mL) được bổ sung ở khoảng -78°C và khuấy trong khoảng 2 giờ. Bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này DIEA (0,6mL, 3,4mmol) và khuấy trong khoảng 1 giờ. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được phân chia giữa DCM (5mL) và nước (2 x 2mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được *3,3-diflo-1-(vinylsulfonyl)pyrolidin* thô (0,11g, 27%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,04 phút; MS *m/z*: 198 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 27: 4-clo-5-nitro-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin



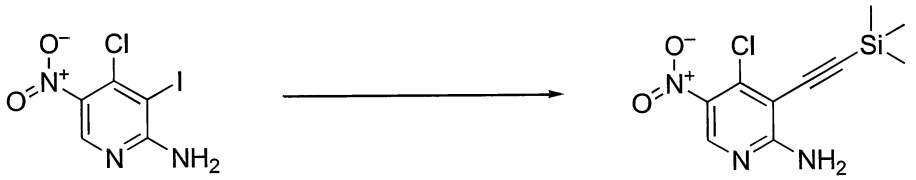
Bước A: 4-clo-3-iodo-5-nitropyridin-2-amin



Dung dịch chứa 4-clo-3-iodopyridin-2-amin (0,25g, 0,982mmol, Boa Pharma) trong H_2SO_4 đậm đặc (1,95mL) được làm mát đến khoảng 0°C trước khi bổ sung từng phần kali nitrat (0,21g, 2,2mmol) trong 10 phút. Phản ứng được khuấy trong khoảng 4 giờ ở khoảng 0°C. Hỗn hợp phản ứng được nhỏ pipet từ từ lên trên dung dịch chứa amoni hydroxit và đá vụn (10mL) trong bể đá. Độ pH của phản ứng được duy trì trên mức 9 bằng cách bổ sung nhiều amoni hydroxit. Kết tủa thu được được lọc và sấy để

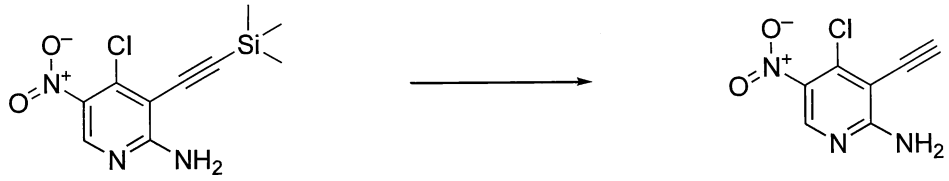
thu được *4-clo-3-iodo-5-nitropyridin-2-amin* (0,085g, 29%) là chất rắn nhuộm màu xanh LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,64 phút; MS *m/z*: 298 $(M-H)^-$.

Bước B: 4-clo-5-nitro-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyridin-2-amin



Dung dịch chứa 4-clo-3-iodo-5-nitropyridin-2-amin (5,30g, 17,7mmol) trong THF (90mL) được bổ sung TEA (15,0mL, 108mmol). Hỗn hợp phản ứng được loại khí và được xối bằng nitơ 3 lần. Bis(triphenylphosphin)-paladi(II)diclorua (0,62g, 0,88mmol, Strem), đồng(I) iodua (0,17g, 0,89mmol), và trimetylsilylaxetylen (5,4mL, 39mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này được loại khí và xối 3 lần bằng nitơ. Phản ứng được gia nhiệt ở khoảng 60°C trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc và rửa bằng THF (200mL). Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. DCM (100mL) được bổ sung vào phần còn lại và chất kết tủa tạo ra được lọc và thu gom lại, thu được *4-clo-5-nitro-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyridin-2-amin* (0,77g). Dịch lọc còn lại được cô trong điều kiện áp suất giảm và nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel, rửa giải bằng građient của 0-100% EtOAc trong DCM. Nguyên liệu đã tinh chế được kết hợp với 0,77g chất kết tủa thu được *4-clo-5-nitro-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyridin-2-amin* (2,22g, 47%) là chất rắn màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,62 phút; MS *m/z* 268 $(M-H)^-$.

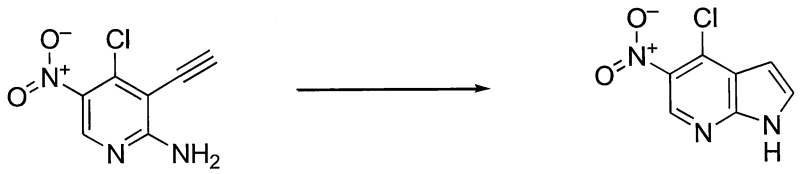
Bước C: 4-clo-3-etynyl-5-nitropyridin-2-amin



Dung dịch chứa 4-clo-5-nitro-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyridin-2-amin (1,98g, 7,34mmol) trong DMF (25mL), được bổ sung kali florua trên nhôm oxit (40% trọng lượng, 2,67g, 18,35 mmol). Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 giờ. Than hoạt tính (0,3g) được bổ sung và huyền phù này được lọc qua Celite®, rửa bằng DMF (150mL). Loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm và

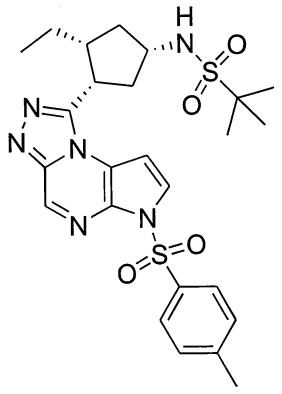
nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng građient của MeOH 0-10% trong DCM thu được *4-clo-3-etynyl-5-nitropyridin-2-amin* (1,03g, 71%) là chất rắn màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,59 phút; MS *m/z*: 196 $(M-H)^-$.

Bước D: 4-clo-5-nitro-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin



Dung dịch chứa 4-clo-3-etynyl-5-nitropyridin-2-amin (0,16g, 0,81mmol) trong DMF (3mL) được bổ sung clo(1,5-xyclooctadien) rođi (I) dime (0,02g, 0,04mmol) và tris(4-flophenyl)phosphin (0,128g, 0,405mmol). Hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng cách sục khí argon trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở khoảng 80°C trong khoảng 45 phút. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được tạo huyền phù trong ete (10mL). Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc và sấy khô, thu được *4-clo-5-nitro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin* (0,132g, 83%, chứa xấp xỉ DMF với lượng 6% mol và xấp xỉ tris(4-flophenyl)phosphin) với lượng là 3% mol, là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,05 phút; MS *m/z* 198 $(M+H)^+$.

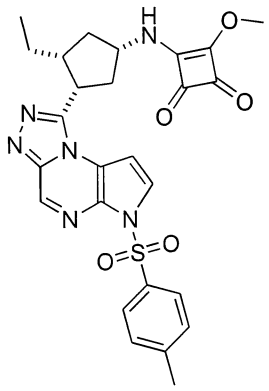
Ví dụ điều chế 28*: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-metylpropan-2-sulfonamit



Dung dịch chứa (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo [4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin (115 mg, 0,271mmol, Ví dụ điều chế BB,1*) trong DCM (1,5mL) được bổ sung DIEA (0,071mL, 0,406mmol) sau đó đến 2-metylpropan-2-sulfinic clorua (0,037mL, 0,298mmol). Sau khoảng 4 giờ, hỗn hợp phản

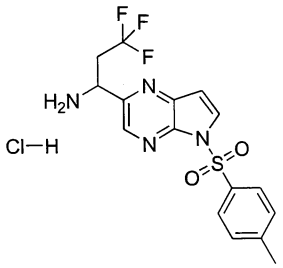
ứng được pha loãng với EtOAc (10mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (10mL). Lớp hữu cơ được tách riêng, sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong điều kiện chân không. Phần còn lại thô được hòa tan trong DCM (1,5mL) và dung dịch mới pha chế của axit *m*-cloperbenzoic (0,271mL, 0,271mmol, 1M trong DCM) được bổ sung. Sau khoảng 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc (10mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (10mL). Lớp hữu cơ được tách riêng, sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong điều kiện chân không. Phần còn lại dạng thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel, rửa giải bằng EtOAc để thu được *N-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-metylpropan-2-sulfonamit* (95 mg, hiệu suất 64%) là chất dầu. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,40 phút; MS *m/z*: 545 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 29*: 3-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)-4-metoxyxyclobut-3-en-1,2-dion

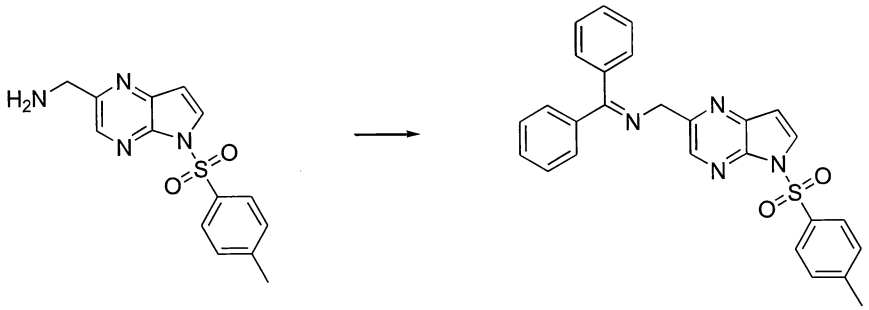


Dung dịch chứa (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin (0,40g, 0,942mmol, Ví dụ 8 Bước M) trong MeOH (3mL) được bổ sung 3,4-dimetoxyxyclobut-3-en-1,2-dion (0,14g, 0,98mmol) và DIEA (0,18mL, 1,0mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 16,5 giờ. Sau đó, chất rắn từ hỗn hợp phản ứng được thu gom bằng cách lọc chân không, trong khi được rửa bằng MeOH lạnh (khoảng 4°C, 10mL), và sấy trong lò sấy chân không ở khoảng 60°C thu được *3-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)-4-metoxyxyclobut-3-en-1,2-dion* thô (0,36g, 73%, độ tinh khiết 90%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,13 phút; MS *m/z*: 535 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 30: 3,3,3-triflo-1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)propan-1-amin hydroclorua

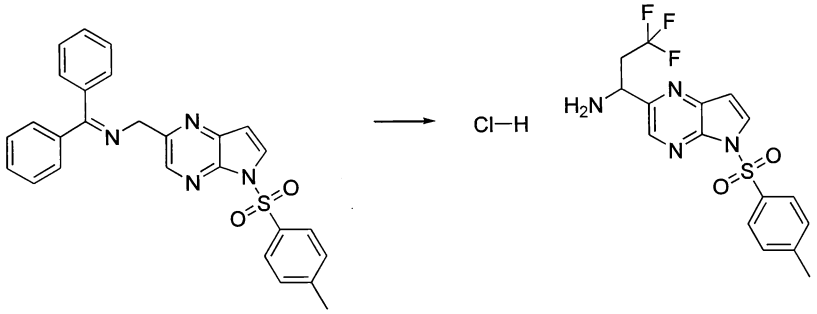


Bước A: *N*-(diphenylmetylen)-1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin



Dung dịch chứa (5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin (2,00g, 6,61mmol, Ví dụ 5 Bước C) trong DCM (30mL) được bổ sung diphenylmetanimin (1,16mL, 6,61mmol). Sau khoảng 2 ngày, hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện chân không để thu được *N-(diphenylmetylen)-1-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)metanamin* (2,75g, 89%) là chất bọt và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 3,02 phút; MS *m/z*: 467 $(M+H)^+$.

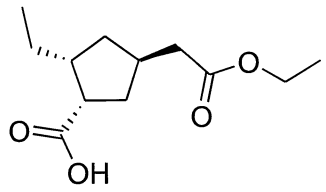
Bước B: 3,3,3-triflo-1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)propan-1-amin, hydroclorua



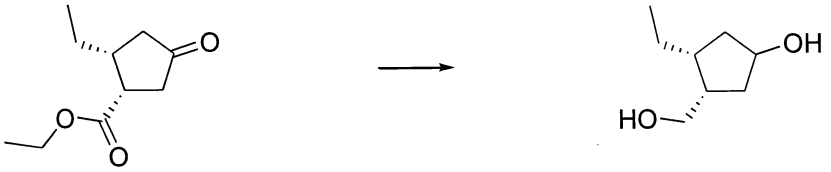
Dung dịch chứa *N*-(diphenylmetylen)-1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin (0,722g, 1,55mmol) trong THF (3mL) ở khoảng -78°C được bổ sung NaHMDS (0,5M trong THF, 1,55mL, 1,55 mmol). Sau khoảng 30 phút, 1,1,1-triflo-2-

iodoetan (1,51mL, 15,5mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau khoảng 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được để cho ấm từ từ qua đêm đến nhiệt độ phòng. Sau khoảng 15 giờ, EtOAc (30mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (30mL) được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được tách riêng, cô trong điều kiện chân không và tinh chế bằng sắc ký trên silica gel, rửa giải bằng EtOAc/heptan (20-50%) để thu được imin alkyl hóa thô. Imin được hòa tan trong isopropyl axetat (30mL) và HCl đặc (0,50mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được quay trên thiết bị bốc hơi kiểu quay trong 1 giờ trước khi cô từng phần đến khoảng 10mL. Isopropyl axetat bổ sung (30mL) được thêm vào và loại từng phần dung môi trong điều kiện chân không cho đến khi còn khoảng 10mL. Et_2O (30mL) được bổ sung và dung dịch này được để trong khoảng 30 phút. Phần chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và sấy trong điều kiện chân không để thu được *3,3,3-triflo-1-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)propan-1-amin hydroclorua* (0,150g, 23%) là chất rắn không màu. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,88 phút; MS *m/z* 385 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 31: Axit (1*S*,2*R*,4*R*)-4-(2-etoxy-2-oxoetyl)-2-etylxyclopentancarboxylic



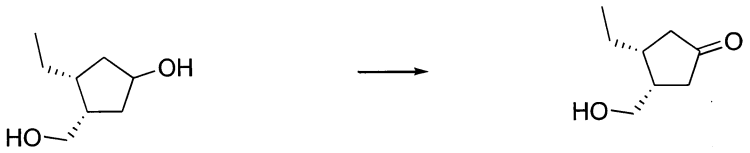
Bước A: (3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(hydroxymetyl)xyclopentanol



Dung dịch chứa (1*S*,2*R*)-etyl 2-etyl-4-oxoxyclopentancarboxylat (5g, 27,1mmol, Ví dụ 22 bước B) trong THF (100mL) ở khoảng -78°C được bổ sung LAH (2M trong THF, 54,3mL, 109mmol). Sau khoảng 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được để cho ấm từ từ đến nhiệt độ phòng. Sau khoảng 4 giờ, nước (4,8mL), sau đó dung dịch NaOH (15% trọng lượng/thể tích, 4,8mL), sau đó nước (9,6mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau khoảng 15 giờ, Na_2SO_4 khan được bổ sung và phần bột nhão này được lọc và cô trong điều kiện chân không để thu được *(3R,4S)-3-etyl-4-*

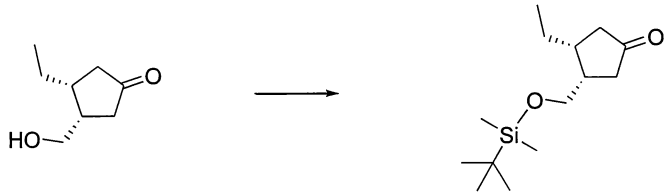
(hydroxymetyl)xyclopentanol thô (3,9g, 100%) là chất dầu được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,40 phút; MS *m/z*: 145 $(M+H)^+$.

Bước B: (3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(hydroxymetyl)xyclopentanon



Dung dịch chứa (3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(hydroxymetyl)xyclopentanol (4,00g, 27,7mmol) trong MeCN (70mL) và nước (30,0mL), được bổ sung kali bromat (1,487mL, 29,1mmol) và CAN (0,760g, 1,387mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến khoảng 80°C. Sau khoảng 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và Et_2O (100mL) được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước muối (30mL), cô trong điều kiện chân không và tinh chế bằng sắc ký trên silica gel, rửa giải bằng EtOAc/heptan (20-60%) để thu được *(3R,4S)-3-etyl-4-(hydroxymetyl)xyclopentanon* (2,4g, 61%) là chất dầu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,79 (dd, *J* = 10,5, 5,3 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J* = 10,5, 6,5 Hz, 1H), 2,55 – 2,44 (m, 1H), 2,41 – 2,25 (m, 4H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,55 – 1,65 (m, 2H), 1,43 – 1,30 (m, 1H), 0,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

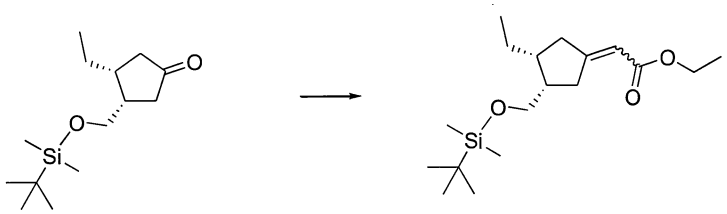
Bước C: (3*S*,4*R*)-3-((*tert*-butyldimetylsilyloxy)metyl)-4-etylxyclopentanon



Dung dịch chứa (3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(hydroxymetyl)xyclopentanon (2,60g, 18,3mmol) trong DMF (30mL) được bổ sung imidazol (1,87g, 27,4mmol) sau đó đến *tert*-butylclodimetylsilan (3,03g, 20,1mmol). Sau khoảng 4 giờ, heptan (50mL) được bổ sung. Lớp heptan được loại và rửa bằng nước muối. Lớp nước muối được kết hợp với lớp DMF và chiết bằng EtOAc/heptan (1:1, 30mL). Lớp heptan và EtOAc được kết hợp, cô trong điều kiện chân không *và* tinh chế bằng sắc ký trên silica gel, rửa giải bằng EtOAc/heptan (0-30%) để thu được *(3S,4R)-3-((tert-butyldimetylsilyloxy)metyl)-4-etylxyclopentanon* (3,5g, 75%) là chất dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,77 (dd, *J* = 10,5, 4,3 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 10,5, 4,0 Hz, 1H), 2,40 – 2,20 (m, 5H),

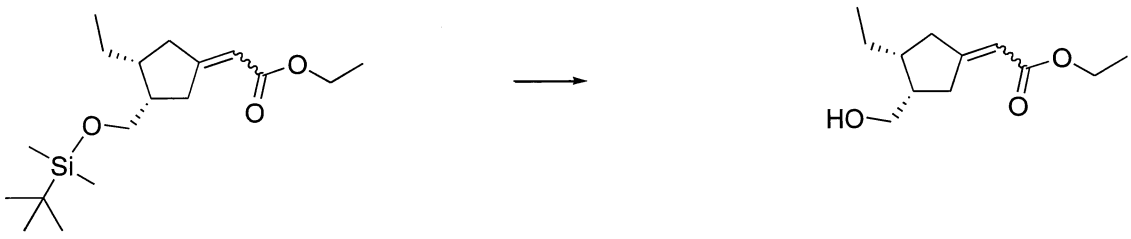
2,18 – 2,02 (m, 1H), 1,65 – 1,55 (m, 1H), 1,52 – 1,37 (m, 1H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,43 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

Bước D: etyl 2-((3*S*,4*R*)-3-((*tert*-butyldimetylsilyloxy)metyl)-4-etylxyclopentyliden)axetat



Bột nhão chứa NaH (huyền phù 60% trong dầu khoáng, 0,608g, 15,2mmol) trong THF (50mL) được bổ sung etyl 2-(dietoxyphosphoryl)axetat (3,25mL, 16,2mmol). Sau khoảng 30 phút, dung dịch phosphonat được bổ sung vào bình phản ứng được nạp (3*S*,4*R*)-3-((*tert*-butyldimetylsilyloxy)metyl)-4-etylxyclopentanon (2,6g, 10,14mmol). Sau khoảng 20 giờ, EtOAc (20mL) và dung dịch NH_4Cl bão hòa (20mL) được bổ sung vào. Loại bỏ lớp hữu cơ, cô trong điều kiện chân không và tinh chế bằng sắc ký trên silica gel, rửa giải bằng EtOAc/heptan (20-60%) để thu được *etyl 2-((3S,4R)-3-((tert-butyldimetylsilyloxy)metyl)-4-etylxyclopentyliden)axetat* (3,3g, 100%) là chất dầu. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 3,91, 3,96 phút; MS *m/z*: 327 $(M+H)^+$.

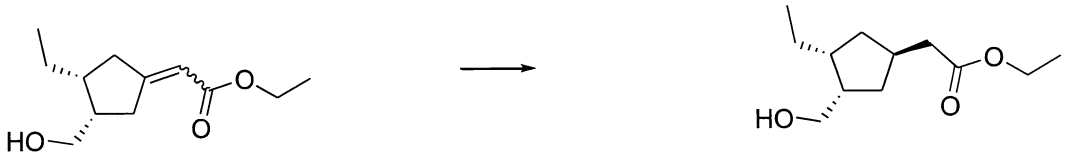
Bước E: etyl 2-((3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(hydroxymetyl)xyclopentyliden)axetat



Dung dịch chứa etyl 2-((3*S*,4*R*)-3-((*tert*-butyldimetylsilyloxy)metyl)-4-etylxyclopentyliden)axetat (1,00g, 3,06mmol) trong THF (20mL) được bổ sung TBAF (1M trong THF, 4,59mL, 4,59mmol). Sau 6 giờ, EtOAc và nước được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được tách riêng, cô trong điều kiện chân không và tinh chế bằng sắc ký trên silica gel, rửa giải bằng EtOAc/heptan để thu được *etyl 2-((3R,4S)-3-etyl-4-*

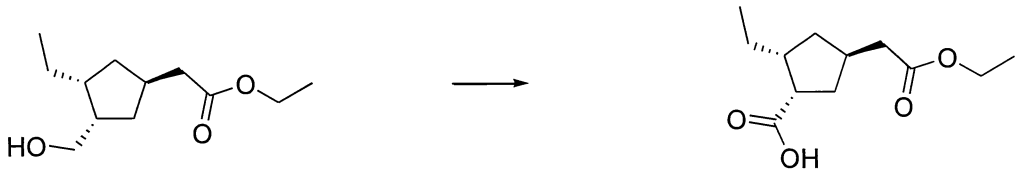
(hydroxymetyl)xyclopentyliden)axetat (0,620g, 95%) là chất dầu. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,96, 2,08 phút; MS *m/z*: 213 $(M+H)^+$.

Bước F: Etyl 2-((1R,3R,4S)-3-etyl-4-(hydroxymetyl)xyclopentyl)axetat



Dung dịch chứa etyl 2-((3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(hydroxymetyl)xyclopentyliden)axetat (0,160g, 0,754mmol) trong DCM (3mL) được bổ sung xúc tác Crabtree (0,030g, 0,038mmol). Hỗn hợp phản ứng được sục khí hydro trong khoảng 5 phút và áp suất hydro được duy trì qua bình cầu. Sau khoảng 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện chân không và tinh chế bằng sắc ký trên silica gel, rửa giải bằng EtOAc/heptan (30-80%) để thu được *etyl 2-((1R,3R,4S)-3-etyl-4-(hydroxymetyl)xyclopentyl)axetat* (0,140g, 87%) là chất dầu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,12 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,71 – 3,64 (dd, *J* = 10,5, 8,0 Hz, 1H), 3,47 (dd, *J* = 10,5, 8,0 Hz, 1H), 2,55 – 2,41 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,02 – 1,89 (m, 1H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,70 – 1,60 (m, 1H), 1,48 – 1,33 (m, 4H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,22 – 1,07 (m, 1H), 0,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

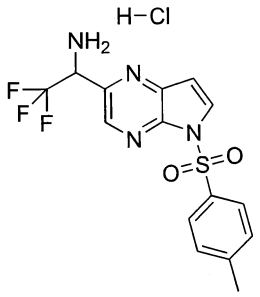
Bước G: Axit (1S,2R,4R)-4-(2-etoxy-2-oxoetyl)-2-etylxyclopentancarboxylic



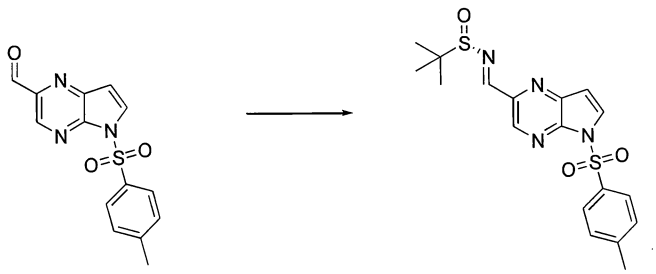
Dung dịch chứa etyl 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(hydroxymetyl)xyclopentyl)axetat (0,140g, 0,653mmol) trong MeCN (2mL), nước (4mL) và EtOAc (2mL) được bổ sung natri periodat (0,349g, 1,633mmol) sau đó ruteni(III) clorua hydrat (0,0015g, 0,0065mmol). Sau khoảng 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc (20mL) và nước (10mL). Lớp hữu cơ được tách riêng và chiết bằng dung dịch NaOH (1 N, 10mL). Độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến khoảng 1 bằng HCl đặc và chiết bằng EtOAc (20mL). Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong điều kiện chân không để thu được axit *(1S,2R,4R)-4-(2-etoxy-2-oxoetyl)-2-etylxyclopentancarboxylic* (0,150g, 101%) là chất dầu được sử dụng mà không cần tinh

chế thêm. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 10,68 (bs, 1H), 4,13 (q, J = 7,1 hz, 2H), 2,99 – 2,95 (m, 1H), 2,76 – 2,64 (m, 1H), 2,31 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,24 (ddd, J = 13,5, 8,7, 4,8 Hz, 1H), 2,18 – 2,11 (m, 1H), 1,81 (dt, J = 13,0, 8,4 Hz, 1H), 1,55 – 1,45 (m, 3H), 1,31 – 1,27 (m, 1H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H), (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ví dụ điều chế 32: 2,2,2-triflo-1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)etanamin, hydroclorua

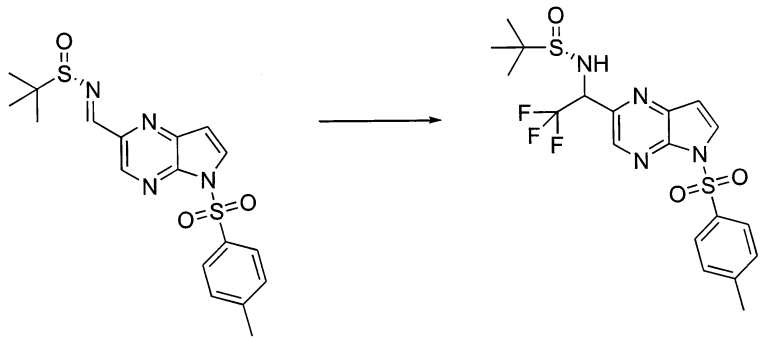


Bước A: (*S,E*)-2-metyl-*N*-((5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metylen)propan-2-sulfinamit



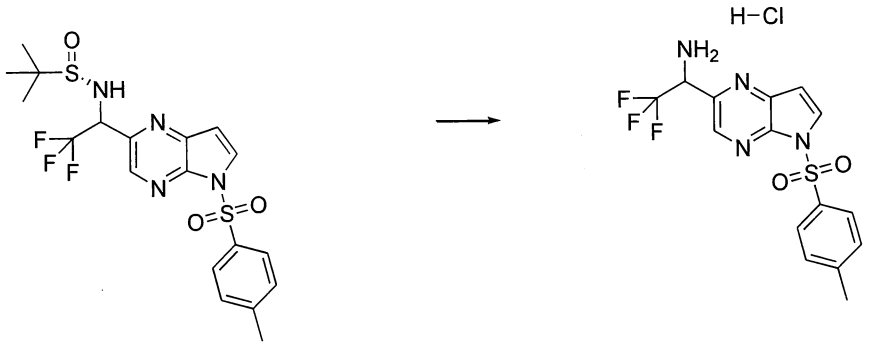
Dung dịch chứa 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carbaldehyt (8,66g, 28,7mmol, Ví dụ điều chế 12 Bước B) và (*S*)-2-metylpropan-2-sulfinamit (4,18g, 34,5mmol) trong DCM (20mL) ở nhiệt độ môi trường được bổ sung bột đồng(II) sulfat khan (13,8g, 86mmol). Sau khoảng 20 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc và cô từng phần trong điều kiện chân không. Heptan được bổ sung vào dung dịch này và chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và sấy trong điều kiện chân không để thu được *(S,E)-2-metyl-N-((5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)metylen)propan-2-sulfinamit* (11,5g, 99%) là chất rắn. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,50 phút; MS *m/z*: 405 $(M+H)^+$.

Bước B: (*S*)-2-metyl-*N*-(2,2,2-triflo-1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)etyl)propan-2-sulfinamit



Bình phản ứng khô đã nạp rây phân tử 4Å (5g) và tetrametyl-amoni florua (0,553g, 5,93mmol) được bổ sung THF (20mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 30 phút sau khi nó được làm mát đến khoảng -78°C và bổ sung dung dịch chứa (*S,E*)-2-metyl-*N*-((5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metylen)propan-2-sulfinamit (1,20g, 2,97mmol) trong THF (10mL). Sau khoảng 15 phút, trimetyl(triflometyl)silan (0,877mL, 5,93mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này được để cho ấm đến nhiệt độ từ -35 đến -45°C. Sau khoảng 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến -78°C và dung dịch NH_4Cl được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm đến nhiệt độ phòng. EtOAc (30mL) và nước muối (30mL) được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được tách riêng, sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong điều kiện chân không để thu được *(S)-2-metyl-N-(2,2,2-triflo-1-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)etyl)propan-2-sulfinamit* thô (1,4g, 99%) là bọt sulfonamit được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,49 phút; MS *m/z* 475 $(M+H)^+$.

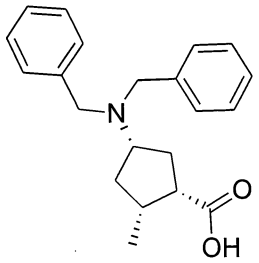
Bước C: 2,2,2-triflo-1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)etanamin hydroclorua



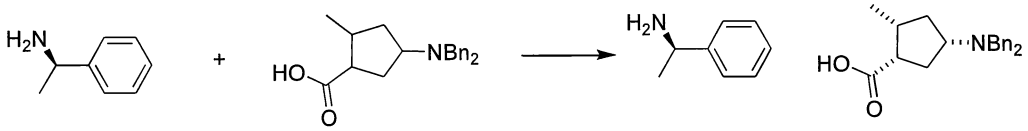
Dung dịch chứa (*S*)-2-metyl-*N*-(2,2,2-triflo-1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)etyl)propan-2-sulfinamit (1,40g, 2,95mmol) trong MeOH (20mL) được bổ sung HCl (4N trong 1,4-dioxan, 7,38mL, 29,5mmol). Sau khoảng 2 giờ, hỗn hợp phản ứng

được cô từng phần trong điều kiện chân không *và* pha loãng với Et_2O cho đến khi bắt đầu hình thành các chất rắn. Sau khoảng 30 phút, chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và sấy trong điều kiện chân không để thu được *2,2,2-triflo-1-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)etanamin hydroclorua* (0,840g, 70%) là chất rắn. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,16 phút; MS *m/z* 371 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 33: Axit (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylic

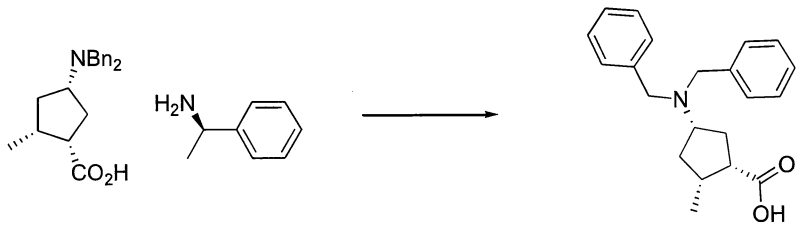


Bước A: (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylat · (*R*)-1-phenyletanamin



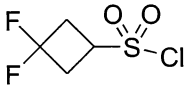
Dung dịch chứa axit 4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylic (1240g, 1499mmol, được điều chế bằng cách sử dụng **X** với Ví dụ 24 bước H và dibenzylamin và **TT**) trong THF (8,0 L) được bổ sung (*R*)-(+)-1-phenyletylamin (0,193 L, 1499mmol). Hỗn hợp này được làm ấm đến hồi lưu để hòa tan các chất rắn, và sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Sau khoảng 15 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa THF (800mL) và sấy trong lò sấy chân không thu được (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylat · (*R*)-1-phenyletanamin (565g, 85%, 97,5% ee): LC/MS (Bảng 2, Phương pháp **70**) R_t = 8,49 phút. Phần lỏng ngưng gốc được cô. Phần còn lại được hòa tan trong THF (1L), gia nhiệt để hòa tan các chất rắn, và làm mát đến nhiệt độ phòng. Sau khoảng 15 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa THF (800mL) và sấy trong lò sấy chân không thu được thêm *(1S,2R,4S)-4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylat · (R)-1-phenyletanamin* (78,5g, 12%, 95,2% ee): HPLC (Bảng 2, Phương pháp **70**) R_t = 8,57 phút

Bước B: Axit (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylic

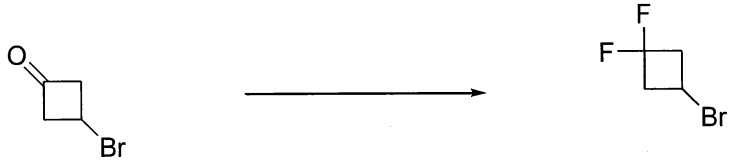


Axit phosphoric (11,40mL, 196mmol) được bổ sung vào bình phản ứng chứa nước (500mL). Dung dịch này được khuấy trong khoảng 5 phút. (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylat · (*R*)-1-phenyletanamin (83g, 187mmol) được bổ sung vào dung dịch này từng phần nhỏ. MTBE (500mL) được bổ sung và các thành phần được trộn kỹ, hòa tan chất rắn. Các pha được để lắng và tách lớp. Lớp nước được chiết ngược lại bằng MTBE (150mL). Các pha hữu cơ kết hợp được sấy khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô trong điều kiện chân không thu được *axit (1S,2R,4S)-4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylic* (60g, 99%) là chất dầu: HPLC (Bảng 1, Phương pháp **x**) R_t = 4,57 phút.

Ví dụ điều chế 34: 3,3-difloxyclobutan-1-sulfonyl clorua



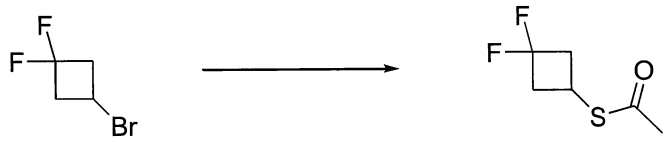
Bước A: 3-bromo-1,1-difloxyclobutan



Dung dịch được khuấy mạnh chứa 3-bromoxyclobutanon (18,0g, 121mmol, được điều chế như được mô tả trong *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2481) trong DCM (375mL) ở khoảng 0°C được bổ sung từng giọt qua phễu bổ sung DAST (36,9mL, 279mmol) trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tiếp tục khuấy ở khoảng 0°C trong khoảng 2 giờ và ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 14 giờ. Phản ứng được làm mát đến khoảng -5°C trong bể đá/axeton và dung dịch trong nước bão hòa của $NaHCO_3$ (400mL) được bổ sung từng giọt qua phễu bổ sung. Các lớp kép vẫn được khuấy mạnh trong khoảng 1 giờ. Các lớp được phân chia và lớp nước được chiết với DCM (4 x 200mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và loại dung môi

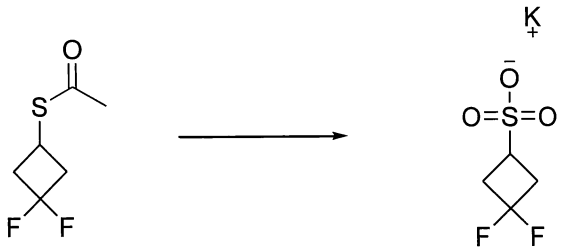
trong điều kiện áp suất giảm (tối đa 180mm Hg, bể nước 30°C) thu được *3-bromo-1,1-difloxyclobutan* (15,3g, 59%) là chất dầu màu nâu nhạt ở dạng sản phẩm: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,28 - 4,14 (m, 1H), 3,35 - 3,16 (m, 2H), 3,06 - 2,87 (m, 2H).

Bước B: S-3,3-difloxyclobutyl etanthioat



Dung dịch chứa 3-bromo-1,1-difloxyclobutan (13,8g, 64,7mmol) trong DMSO (24,6mL) được bổ sung kali thioaxetat (22,2g, 194mmol). Dung dịch này được gia nhiệt ở khoảng 45°C trong khoảng 16 giờ. Nước (20mL) và Et_2O (50mL) được bổ sung vào. Các lớp được phân chia và lớp nước được chiết với Et_2O (7 x 50mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm (tối đa 60mm Hg, bể nước 30°C) thu được *S-3,3-difloxyclobutyl etanthioat* (13,09g, 78%) thô là chất dầu: ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 3,84 - 3,69 (m, 1H), 3,14 (ddd, J = 13,0, 7,5, 3,9 Hz, 2H), 2,66 - 2,55 (m, 2H), 2,33 (s, 3H).

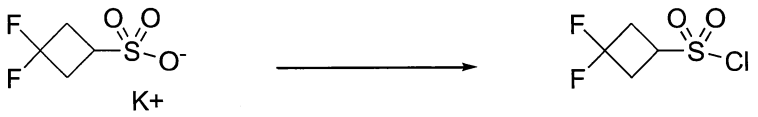
Bước C: kali 3,3-difloxyclobutan-1-sulfonat



Dung dịch chứa *S*-3,3-difloxyclobutyl etanthioat thô (13,0g, 39,1mmol) trong axit axetic (100mL) được bổ sung H_2O_2 (24,0mL, 235mmol, 30% trong nước). Sau khoảng 4 giờ, chú ý thấy sự tỏa nhiệt khi sinh ra đủ nhiệt để hồi lưu hỗn hợp phản ứng. Sau khoảng 20 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với toluen (500mL) và cô từng phần trong điều kiện chân không. Quy trình này được lặp lại (5 lần). Dung dịch này được pha loãng với EtOH (khoảng 500mL) và KOH (4,4g, 78mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc và bỏ đi. KOH (4,4g, 78mmol) được bổ sung vào dịch lọc và chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc. Dung dịch này được cô từng phần trong điều kiện chân không. Dung dịch này được pha loãng với EtOH (khoảng 500mL) và lại cô từng phần (3x). Chất kết tủa được tập trung bằng

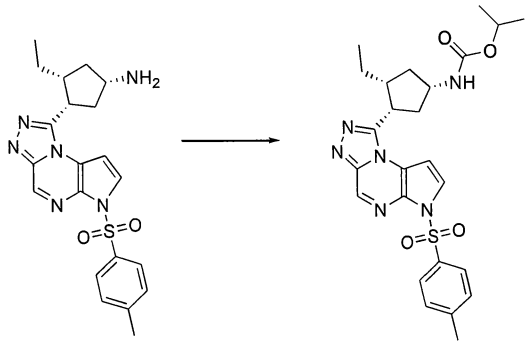
cách lọc. 2 chất rắn cuối cùng thu được được sấy trong điều kiện chân không và kết hợp để thu được *kali 3,3-difloxyclobutan-1-sulfonat* (3,5g, 42,6%). Bổ sung KOH (4,39g, 78mmol) và dung dịch này được cô từng phần trong điều kiện chân không. Dung dịch này được pha loãng với EtOH (khoảng 500mL) và cô lại (3x). Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc để thu được *kali 3,3-difloxyclobutan-1-sulfonat* (1,6g, 19%): ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 3,01 (ddd, J = 13,5, 6,3, 2,5 Hz, 1H), 2,72 – 2,59 (m, 4H).

Bước D: 3,3-difloxyclobutan-1-sulfonyl clorua



Huyền phù chứa kali 3,3-difloxyclobutan-1-sulfonat (0,250g, 1,189mmol) trong thionyl clorua (2,60mL, 35,7mmol) được bổ sung DMF (3 drops). Phản ứng được gia nhiệt đến khoảng 60°C trong khoảng 21 giờ. Loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần pha chế hoặc tinh chế thêm, thu được *3,3-difloxyclobutan-1-sulfonyl clorua* thô (0,227g, 100%) ở dạng sản phẩm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,33 - 4,17 (m, 1H), 3,28 (dd, J = 11,1, 7,6 Hz, 2H), 3,21 - 3,05 (m, 2H).

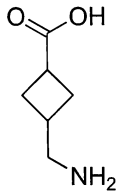
Ví dụ điều chế 35: isopropyl (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylcarbamat



Dung dịch chứa (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin (0,080g, 0,19mmol, Ví dụ điều chế BB,1*) trong THF (2mL) được bổ sung TEA (0,079mL, 0,565mmol) và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 10 phút. Bổ sung vào phản ứng này isopropyl cloformat

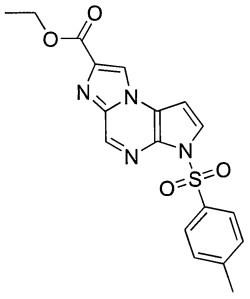
(1M trong toluen, 0,18mL, 0,18mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 1 giờ. Loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm và DCM (5mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2mL) được bổ sung vào. Các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (2mL), sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được *isopropyl (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentylcarbamat* thô (0,080g, 60%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,33 phút; MS *m/z*: 511 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 36: Axit 3-(aminometyl)xyclobutancarboxylic



Bổ sung dung dịch chứa benzyl 3-(azidometyl)xyclobutancarboxylat (2,00g, 8,15mmol, được điều chế bằng cách sử dụng **IIII** từ benzyl 3-(hydroxymetyl)xyclobutancarboxylat (Parkway Scientific), **JJJJ** với natri azit) trong MeOH (100mL) vào bình phản ứng được nạp 10% paladi trên cacbon (0,20g, 0,19mmol). Hỗn hợp phản ứng được sục khí hydro và áp suất hydro được duy trì qua một bình cầu. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 4 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó được lọc qua miếng Celite®, rửa bằng MeOH và cô trong điều kiện chân không thu được axit *3-(aminometyl)xyclobutancarboxylic* thô (1,08g, 100%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **r**) R_t = 2,41 phút (ELSD); MS *m/z*: 130 $(M+H)^+$.

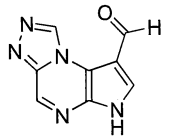
Ví dụ điều chế 37: etyl 3-tosyl-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-7-carboxylat



Este etyl của axit 3-bromo-2-oxo-propionic (0,090mL, 0,72mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 5-tosyl-5*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyrazin-2-amin (0,180g, 0,624mmol, điều chế bằng cách sử dụng Etừ Ví dụ 3 Bước E và HCl) và 1,4-dioxan (3,5mL) trong điều

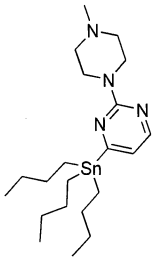
kiện nitơ. Sau khoảng 3 ngày, các chất dễ bay hơi được loại trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tạo bột nhão trong Et_2O (5mL) và sau đó lọc thu được bột màu nâu nâu vàng. Chất rắn được tạo bột nhão trong MeCN (3,50mL) trong điều kiện nitơ. PFPAA (0,40mL, 2,1mmol) được bổ sung. Sau khoảng 30 phút, các chất dễ bay hơi được loại trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong DCM (20mL) và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa/nước (2:1, 20mL). Lớp nước được chiết với DCM (20mL). Các chất hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng građient của EtOAc 20-100%/heptan thu được *etyl 3-tosyl-3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-7-carboxylat* (0,181g, 75%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,70 phút; MS *m/z*: 385 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 38: **6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-8-carbaldehyt**



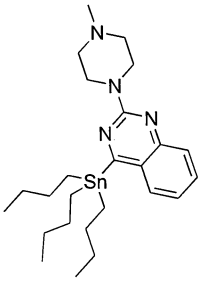
Nước (1,0mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (0,200g, 1,26mmol, được điều chế bằng cách sử dụng **D** từ Ví dụ điều chế BBBBB,1 và NaOH) và hexametylentetramin (0,264g, 1,89mmol). Axit axetic (0,5mL) được bổ sung. Bình phản ứng được đậy kín và hỗn hợp này được làm ấm đến khoảng 100°C. Sau khoảng 8 giờ, dung dịch này được để cho mát đến nhiệt độ phòng. Sau khi để yên trong khoảng 13 giờ, hỗn hợp này được làm mát đến khoảng 0°C. Hỗn hợp thu được được pha loãng với nước (1mL) và sau đó lọc và rửa với nước. Chất rắn được sấy khô thu được *6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-8-carbaldehyt* (0,041g, 18%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,23 phút; MS *m/z* 188 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 39: **2-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-(tributylstannyl)pyrimidin**

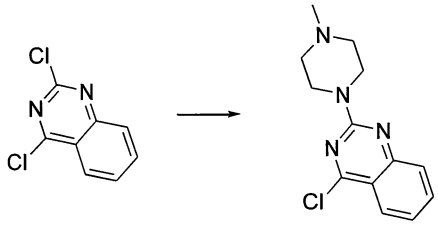


1-metylpiperazin (0,160mL, 1,44mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(metylsulfonyl)-4-(tributylstannyl)pyrimidin (0,250g, 0,481mmol, được tổng hợp như được mô tả trong Majeed, A. J., *et al. Tetrahedron* **1989**, *45*, 993-1006) và 1,4-dioxan (1,0mL) trong điều kiện nitơ. Sau khoảng 2 giờ, dung dịch này được làm ấm đến khoảng 50°C. Sau khoảng 30 phút, dung dịch này được làm ấm đến khoảng 80°C. Sau khoảng 30 phút, tụ điện hồi lưu được gắn vào và dung dịch này được làm ấm đến khoảng 100°C. Sau khoảng 16 giờ, dung dịch màu nâu được để cho mát đến nhiệt độ phòng. Nước (5mL) được bổ sung. Hỗn hợp này được chiết với EtOAc (2 x 5mL). Các phần hữu cơ gom được được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng građient 2-10% MeOH/DCM thu được *2-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-(tributylstannyl)pyrimidin* (0,127g, 56%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,98 - 3,82 (m, 4H), 2,63 - 2,48 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,70 - 1,43 (m, 6H), 1,42 - 1,20 (m, 6H), 1,18 - 0,97 (m, 6H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 9H).

Ví dụ điều chế 40: **2-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-(tributylstannyl)quinazolin**



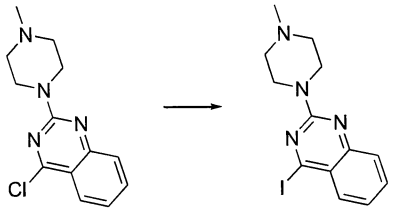
Bước A: 4-clo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)quinazolin



2,4-dicloquinazolin (2,00g, 10,1mmol, được điều chế như mô tả trong Prasad, M., *et al. Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 330-340) được tạo bột nhão trong 1,4-dioxan (20,0mL). 1,4-dimetylpiperazin (1,44mL, 10,6mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được gia nhiệt trong vi sóng CEM ở khoảng 150°C trong khoảng 5 phút. Nguyên liệu này được rót vào trong dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa/nước (theo tỷ lệ 1:1, 150mL). Hỗn hợp này được chiết với EtOAc (5 x 100mL). 20g silica gel được bổ sung vào các phần

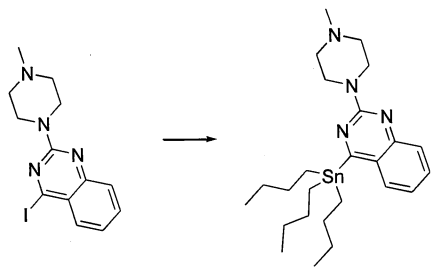
hữu cơ kết hợp và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Chất rắn thu được được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng građient 2-10% MeOH/DCM thu được *4-clo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)quinazolin* (1,36g, 52%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,51 phút; MS *m/z* 263 $(M+H)^+$.

Bước B: 4-iodo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)quinazolin



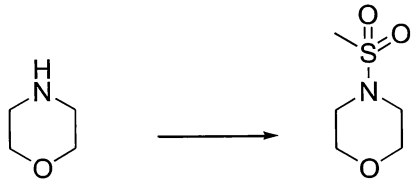
Hydro iodua (55% dung dịch trong nước, 4,00mL, 29,3mmol) được bổ sung từ từ vào 4-clo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)quinazolin (1,36g, 5,18mmol) trong điều kiện không khí trong khi vẫn làm lạnh trong bể nước có nhiệt độ phòng. Sau khoảng 5 phút, bỏ bể ra, bình phản ứng được bọc trong lá nhôm, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 5 giờ. DCM (4,0mL) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 39 giờ. Hydro iodua (dung dịch trong nước 55%, 8,0mL, 110mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 71 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung từ từ vào dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (200mL) và EtOAc (200mL). Sau khi hoàn thành phản ứng (quench), các lớp được tách riêng. Các phần hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa/nước (theo tỷ lệ 1:1, 200mL). Các phần hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng građient 2-5% MeOH/DCM thu được (1,18g, 69%) là hỗn hợp theo tỷ lệ 3:1 của *4-iodo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)quinazolin* to *4-clo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)quinazolin.* *4-iodo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)quinazolin*: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,55 phút; MS *m/z* 355 $(M+H)^+$.

Bước C: 2-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-(tributylstannyl)quinazolin



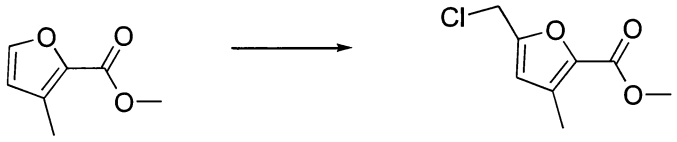
Bis(triphenylphosphin)paladi(II) axetat (0,063g, 0,085mmol) được bổ sung vào hỗn hợp theo tỷ lệ 3:1 của 4-iodo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)quinazolin:4-clo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)quinazolin (0,300g) trong điều kiện nitơ. Bis(tributyltin) (0,855mL, 1,69mmol) được bổ sung. TBAF (dung dịch 1,0M trong THF, 2,54mL, 2,54mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được xối bằng nitơ trong khoảng 20 phút và sau đó khuấy trong điều kiện nitơ ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 7 giờ. Dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa/nước (1:1, 20mL) và EtOAc (50mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được lọc qua phễu lọc xi lanh, các lớp được tách riêng và các phần hữu cơ được rửa bằng nước (2 x 10mL). Các phần hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng građient 5-10% MeOH/DCM thu được chất rắn màu nâu hơi dính. Nguyên liệu này được hòa tan trong EtOAc (10mL) và rửa bằng nước (2 x 5mL). Các phần hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô thu được hỗn hợp theo tỷ lệ 1:1 của 2-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-(tributylstannyl)quinazolin:4-clo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)quinazolin (0,058g, 17%). *2-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-(tributylstannyl)quinazolin*: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 3,95 - 3,83 (m, 4H), 2,44 - 2,35 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,66 - 1,48 (m, 6H), 1,37 - 1,18 (m, 12H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 9H).

Ví dụ điều chế 41: 4-(metylsulfonyl)morpholin



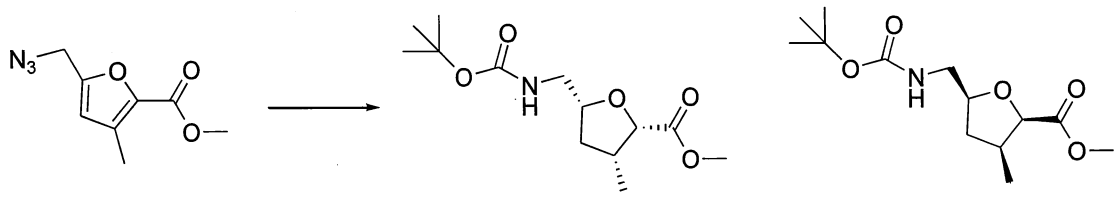
Dung dịch chứa morpholin (2,00mL, 22,96mmol) trong DCM (40mL) được bổ sung TEA (3,20mL, 22,96mmol) ở khoảng -20°C, sau đó metansulfonyl clorua (2,68mL, 34,4mmol) được bổ sung từng giọt ở khoảng -20°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở khoảng -20°C trong khoảng 2 giờ, sau đó để ấm đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được phân chia bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (100mL) và DCM (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng građient 0-100% EtOAc/heptan thu được *4-(metylsulfonyl)morpholin* (3,95g, 100%) là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,70 - 3,60 (m, 4H), 3,12 - 3,04 (m, 4H), 2,89 (s, 3H).

Ví dụ điều chế 42: metyl 5-(clometyl)-3-metylfuran-2-carboxylat



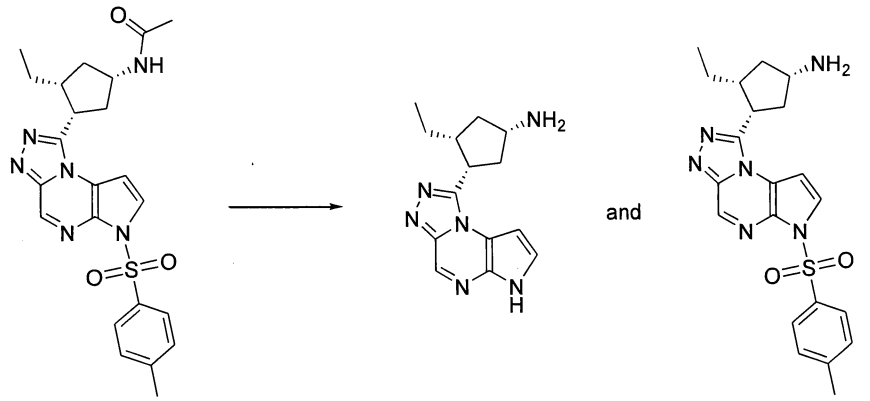
Dung dịch chứa metyl 3-metylfuran-2-carboxylat (8,00g, 57,1mmol) trong DCM (285mL) được bổ sung kẽm clorua (2,14g, 15,7mmol) và paraformaldehyt (2,2mL, 82mmol). Dung dịch này được làm ấm đến khoảng 35°C. Khí HCl được sục qua hỗn hợp phản ứng trong khoảng 20 phút. Hỗn hợp này được phân chia bằng nước (50mL) và DCM (3 x 30mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng građient 0-50% EtOAc/heptan thu được *metyl 5-(clometyl)-3-metylfuran-2-carboxylat* (8,24g, 77%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,69 phút; MS *m/z*: 189 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 43: *cis*-metyl 5-((*t*-butoxycarbonylamino)metyl)-3-metyltetrahydrofuran-2-carboxylat



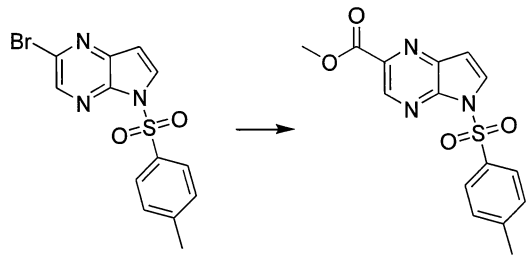
Dung dịch chứa metyl 5-(azidometyl)-3-metylfuran-2-carboxylat (3,10g, 15,88mmol, được điều chế bằng cách sử dụng Quy trình tổng quát **JJJJ** từ Ví dụ điều chế 42 và natri azit) trong MeOH (50mL) được bổ sung vào huyền phù chứa 5% Rh/C (0,31g, 3,01mmol) và di-*tert*-butyl dicacbonat (4,16g, 19,06mmol) trong bình nén áp suất 50mL. Hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới áp suất 40 psi hydro ở khoảng 50°C trong khoảng 3,5 ngày. Hỗn hợp này được lọc qua màng nilông. Dung môi hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm thu được *cis-metyl 5-((t-butoxycarbonylamino)metyl)-3-metyltetrahydrofuran-2-carboxylat* (4,19g, 81%) là chất dầu màu nâu: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5,70 (s, 1H), 4,43 – 4,46 (d, 1H), 4,28 – 4,12 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,50 – 3,30 (m, 2H), 2,75 – 2,55 (m, 1H), 1,95 – 2,05 (m, 1H), 1,65 – 1,48 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,03 – 0,97 (d, 3H).

Ví dụ điều chế 44: (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin và (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin



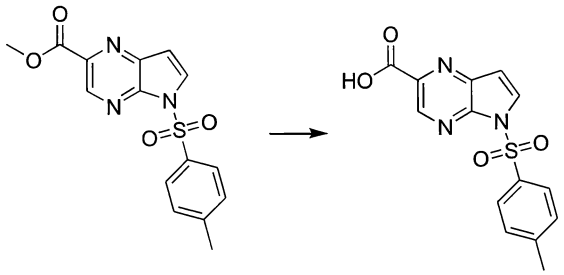
Hỗn hợp chứa *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo [4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetamit (5,0g, 10,7mmol, Ví dụ 8 Bước L) và THF (110mL), bổ sung dung dịch HCl (6 N, 63mL, 375mmol). Phản ứng được gia nhiệt ở khoảng 95°C trong khoảng 20 giờ và sau đó làm mát đến nhiệt độ phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung vào phần còn lại màu nâu thu được DCM (100mL) và dung dịch này được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (3 x 50mL). Phần nước được chiết với DCM (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100mL), sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu này được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel, rửa giải bằng 0-100% DCM/MeOH/NH_4OH (950:45:5) thu được hỗn hợp chứa *(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin và (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin* (3,2g, 70%) trong tỷ lệ 1:10 tính trên H-NMR là chất rắn màu trắng đục: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,75 phút; MS *m/z*: 425 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 45: Metyl 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carboxylat



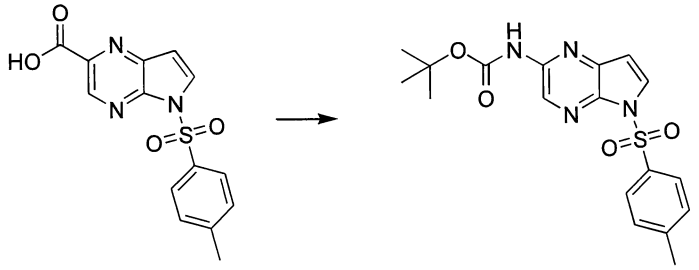
CO được sục vào dung dịch màu cam chứa 2-bromo-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (50,0g, 142mmol, Ví dụ 7, bước B) trong DMF (2,50 L) trong bình đáy tròn 5L trong khoảng 2 phút. Bis(triphenylphosphin)-palađi(II) diclorua (9,96g, 14,2mmol), TEA (59mL, 423mmol) và MeOH (173,0mL, 4259mmol) được bổ sung vào và bình phản ứng được lắp khít với bình cầu chứa CO. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 95°C dưới áp suất CO (1 atmosphere). Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng qua đêm và rót vào trong nước đá (3,2 L). Hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 10 phút và chất kết tủa được tập trung bằng cách lọc, trong khi rửa bằng nước, và sấy trong 1 giờ. Nguyên liệu thô được hòa tan trong DCM, tách từ nước còn lại, sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, bổ sung silica gel, và cô trong điều kiện áp suất giảm để chuẩn bị cho sắc ký. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel, rửa giải bằng 0-5% MeOH trong DCM thu được *metyl 5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-carboxylat* với 5 mol% DCM là tá dược (40,7g, 86%, độ tinh khiết 93%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,35 phút; MS *m/z* 332 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 46: Axit 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carboxylic



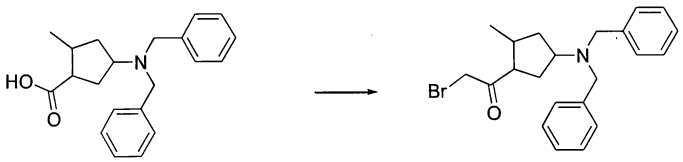
HCl (dung dịch 6N, 714mL) được bổ sung vào dung dịch màu vàng chứa metyl 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carboxylat (17,8g, 53,6mmol, Ví dụ điều chế 45) trong 1,4-dioxan (715mL) trong bình đáy tròn 2 L, và hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 60°C trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng. Loại dung môi hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và chất kết tủa được thu gom, rửa bằng nước, và sấy thu được *5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-Axit carboxylic* (14,4g, 85%) là chất rắn màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,63 phút; MS *m/z* 316 $(M-H)^-$.

Ví dụ điều chế 47: *tert*-butyl 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-ylcarbamat



Trong bình đáy tròn 500mL, axit 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carboxylic (14,4g, 45,3mmol, Ví dụ điều chế 46), diphenylphosphoryl azit (9,78mL, 45,3mmol) và TEA (13,9mL, 100mmol) trong *t*-BuOH (200mL) được bổ sung vào thu được huyền phù màu cam. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 70°C trong khoảng 16 giờ, làm mát đến nhiệt độ phòng và nguyên liệu không tan được lọc riêng. Loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm và nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel, rửa giải bằng 25-60% EtOAc trong heptan trong 30 phút thu được *tert-butyl 5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-ylcarbamat* (9,75g, 54%) là chất rắn màu trắng đục: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,79 phút; MS *m/z* 389 $(M+H)^+$.

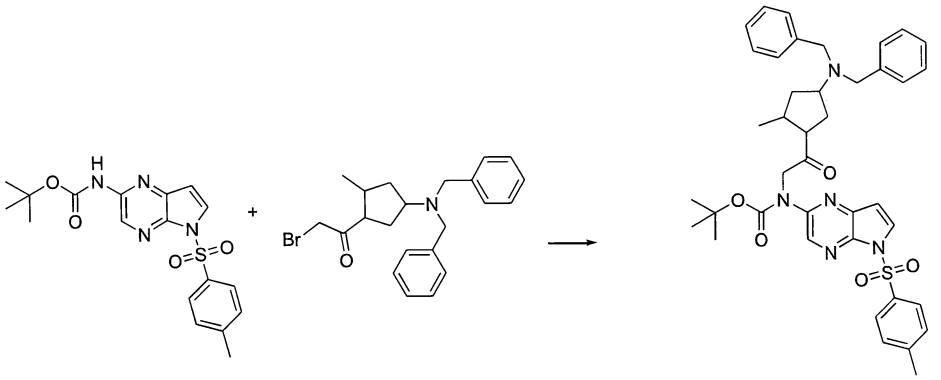
Ví dụ điều chế 48: 2-bromo-1-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)etanon



Oxalyl clorua (4,37mL, 49,9mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa axit 4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylic (7,34g, 22,7mmol, Ví dụ 7, bước I) *trong DCM* (100mL), (chú ý: bốc hơi khí nhẹ nhàng) sau đó bổ sung từng giọt DMF (0,26mL, 3,41mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 14 giờ. Loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được chất rắn khan màu be, được hòa tan trong THF và MeCN (1:1, 100mL) và bổ sung vào dung dịch chứa trimetylsilyldiazometan (2M trong Et_2O, 39,7mL, 79mmol) trong THF và MeCN (1:1, 100mL) ở khoảng 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở khoảng 0°C trong khoảng 3 giờ và sau đó được hoàn thành phản ứng bằng cách bổ sung từng giọt HBr (dung dịch 48%, 25mL, 221mmol). Hỗn hợp thu được được trung hòa bằng cách bổ sung từng giọt dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (300mL) và các lớp được tách riêng. Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$ khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế

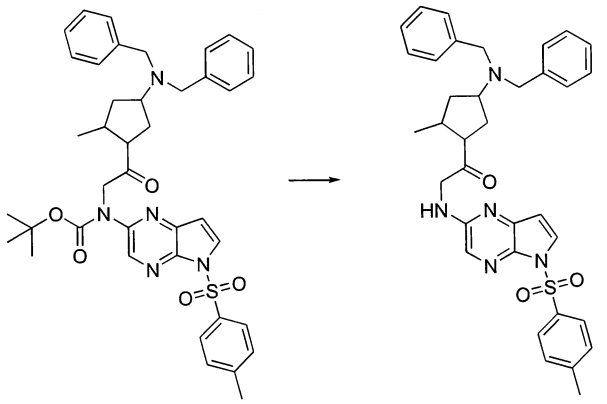
bằng sắc ký silica gel nhanh rửa giải bằng EtOAc trong heptan 5% đến 45% thu được *2-bromo-1-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)etanon* (6,3g, 69%) là chất dầu màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,90 phút; MS *m/z* 400, 402 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 49: *tert*-butyl 2-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)-2-oxoetyl(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)carbamat



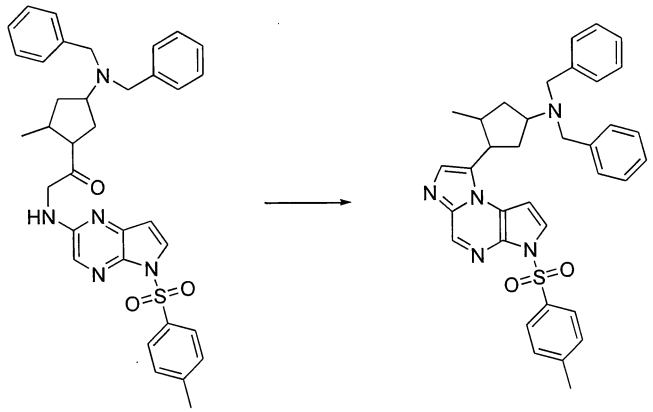
Dung dịch chứa *tert*-butyl 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-ylcarbamat (0,59g, 1,519mmol, Ví dụ 7, Bước C) trong DMF (5mL) được bổ sung từng giọt vào huyền phù chứa NaH (hệ phân tán 60% trong dầu khoáng, 0,058g, 1,45mmol) trong DMF (5mL), ở khoảng 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở khoảng 0°C trong khoảng 30 phút và sau đó bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 2-bromo-1-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)etanon (0,73g, 1,8mmol) trong DMF (10mL) ở khoảng 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở khoảng 0°C trong khoảng 1 giờ và loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được phân chia giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc (mỗi chất 100mL). Pha hữu cơ được tách riêng, sấy khô trên $MgSO_4$ khan và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được *tert-butyl 2-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)-2-oxoetyl(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)carbamat* (1,04g, 97%) là chất rắn vô định hình màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 3,30 phút; MS *m/z* 708 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 50: 1-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)-2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-ylamino)etanon



tert-butyl 2-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)-2-oxoetyl(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)carbamat (6,19g, 8,75mmol, Ví dụ điều chế 49) được hòa tan trong HCl (4 N trong 1,4-dioxan, 25mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ. Loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được phân chia giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc (100mL each). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (80mL), sấy khô trên $MgSO_4$ khan và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được *1-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)-2-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-ylamino)etanon* (5,2g, 98%) là chất rắn khan màu nâu : LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 3,00 phút; MS *m/z* 608 $(M+H)^+$.

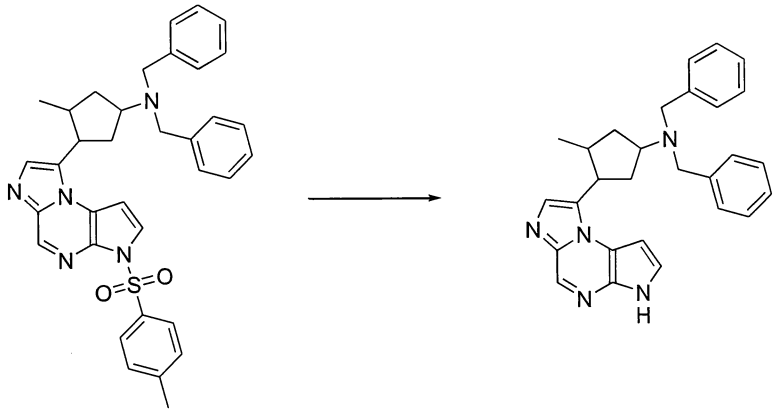
Ví dụ điều chế 51: *N,N*-dibenzyl-3-metyl-4-(3-tosyl-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentanamin



Hỗn hợp chứa 1-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)-2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-ylamino)etanon (5,32g, 8,75mmol, Ví dụ điều chế 50) và thuốc thử Lawesson (1,88g, 4,64mmol) được gia nhiệt ở khoảng 60°C trong khoảng 2 giờ. Thuốc thử Lawesson (1,88g, 4,64mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy

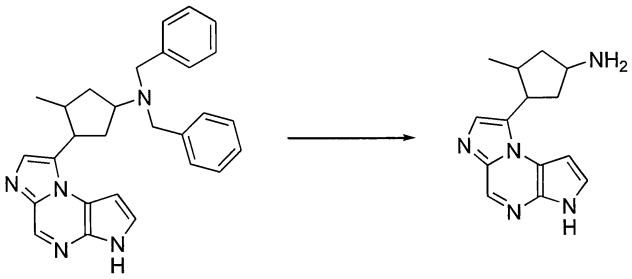
ở khoảng 60°C trong khoảng 1 giờ. Loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silica gel nhanh, rửa giải bằng građient của 0-8% MeOH trong DCM thu được *N,N-dibenzyl-3-metyl-4-(3-tosyl-3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)xyclopentanamin* (4,47g, 87%) là chất rắn khan màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,99 phút; MS *m/z* 590 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 52: *N,N*-dibenzyl-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentanamin



N,N-dibenzyl-3-metyl-4-(3-tosyl-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentan-amin (4,47g, 7,58mmol, Ví dụ điều chế 51) được hòa tan trong 1,4-dioxan (40mL). NaOH (dung dịch 2N, 4mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở khoảng 90°C trong khoảng 80 phút. Loại dung môi hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được xử lý bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (70mL) và chiết bằng DCM (2 x 60mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (70mL), sấy khô trên $MgSO_4$ khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silica gel nhanh, rửa giải bằng građient 0-8% MeOH trong DCM thu được *N,N-dibenzyl-3-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentan-amin* (1,84g, 56%) là chất dầu màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,31 phút; MS *m/z* 436 $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế 53: 3-(3*H*-Imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentanamin



Hỗn hợp chứa *N,N*-dibenzyl-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclo-pentanamin (1,84g, 4,22mmol, Ví dụ điều chế 52) trong EtOH (50mL) được bổ sung $Pd(OH)_2$ trên C 20% trọng lượng (0,43g, 0,61mmol) và hỗn hợp thu được được lắc trong điều kiện áp suất hydro là khoảng 50 psi trên thiết bị lắc Parr ở khoảng 50°C trong khoảng 2 giờ. Chất xúc tác được lọc bỏ bằng miếng Celite®, $Pd(OH)_2$ trên C 20% trọng lượng (0,43g, 0,61mmol) được bổ sung, và hỗn hợp này được lắng trong điều kiện áp suất hydro là khoảng 50 psi trên máy lắc Parr ở khoảng 50°C trong khoảng 16 giờ. Chất xúc tác được lọc bỏ bằng miếng Celite®, $Pd(OH)_2$ trên C 20% trọng lượng (0,43g, 0,61mmol) được bổ sung, và hỗn hợp này được lắc trong điều kiện áp suất hydro khoảng 50 psi trên thiết bị lắc Parr ở khoảng 50°C trong khoảng 4 giờ. Chất xúc tác được lọc bỏ bằng miếng Celite® và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm thu được *3-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentanamin* (0,88g, 82%) là chất rắn khan màu trắng đục : LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 0,75 phút và 0,87 phút; MS *m/z* 256 $(M+H)^+$.

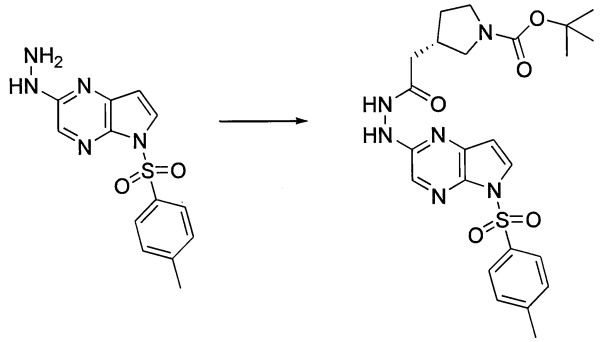
Quy trình tổng quát A: Tạo ra hydrazit từ axit carboxylic

Hỗn hợp chứa 2-hydrazinylpyrolo[2,3-*b*]pyrazin (tốt hơn là 1 đương lượng) và axit carboxylic (1-2 đương lượng, tốt hơn là 1,1-1,3 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như DCM, DMF hoặc THF, tốt hơn là DMF) được bổ sung tác nhân kết hợp như EDC•HCl hoặc HATU (1,0-2,0 đương lượng, tốt hơn là 1,2-1,6 đương lượng) có hoặc không cơ bazơ hữu cơ (như TEA hoặc DIEA, 2-5 đương lượng, tốt hơn là 3-4 đương lượng). Sau khoảng 1-72 giờ (tốt hơn là 2-16 giờ) ở khoảng 20-60°C (tốt hơn là khoảng nhiệt độ phòng), phản ứng được tiến hành bằng cách sử dụng một trong số các phương pháp sau đây. Nếu DMF là dung môi, đầu tiên phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phương pháp 1: Nước được bổ sung và các lớp được tách. Tùy chọn, hỗn hợp này

có thể được lọc qua Celite® trước khi tách các lớp. Sau đó, lớp nước được chiết bằng dung môi hữu cơ như EtOAc hoặc DCM. Tùy chọn, các lớp hữu cơ gom được rửa bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan, hoặc $MgSO_4$, lọc hoặc gạn, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phương pháp 2: Phản ứng được pha loãng với dung môi hữu cơ như EtOAc hoặc DCM và được rửa bằng nước hoặc nước muối hoặc cả hai. Tùy chọn, lớp nước được chiết thêm bằng dung môi hữu cơ như EtOAc hoặc DCM. Sau đó lớp hữu cơ hoặc các lớp hữu cơ kết hợp tùy chọn được rửa bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan hoặc $MgSO_4$, lọc hoặc gạn, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phương pháp 3: Phản ứng được pha loãng với dung môi hữu cơ như EtOAc hoặc DCM và nước được bổ sung. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế trực tiếp bằng sắc ký.

Minh họa quy trình tổng quát A

Ví dụ điều chế A.1*: (*S*)-*tert*-butyl 3-(2-oxo-2-(2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazinyl)etyl)pyrolidin-1-carboxylat



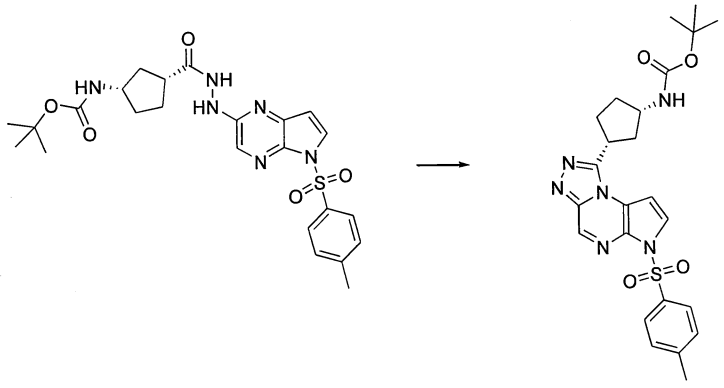
Dung dịch chứa este *tert*-butyl của axit (*S*)-3-carboxymetyl-pyrolidin-1-carboxylic (0,756g, 3,30mmol, AstaTech) và 2-hydrazinyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (1,0g, 3,3mmol, Ví dụ 1, Bước D) trong DMF (33mL) được bổ sung TEA (1,38mL, 9,89mmol) sau đó bổ sung HATU (1,25g, 3,30mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 15 giờ sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được thu lấy trong EtOAc (100mL) và rửa bằng nước (100mL). Phần hữu cơ được tách riêng, rửa bằng nước muối (100mL), sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được *(S)-tert-butyl 3-(2-oxo-2-(2-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)hydrazinyl)etyl)pyrolidin-1-carboxylat* là chất rắn màu nâu hơi dính (1,90g, 100%). Nguyên liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,38 phút; MS *m/z*: 515 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát B: Đóng vòng hydrazit

Dung dịch chứa 2-hydrazidyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (ví dụ 1,4-dioxan) được bổ sung bazơ (như TEA hoặc DIEA, 1-5 đương lượng, tốt hơn là 2-4 đương lượng) và $SOCl_2$ (1-5 đương lượng, tốt hơn là 1-2 đương lượng). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 60-100°C (tốt hơn là khoảng 80°C) trong khoảng 1-16 giờ (tốt hơn là khoảng 1-2 giờ). Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và xử lý bằng một trong số các phương pháp sau. Phương pháp 1: Dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM) và nước được bổ sung vào. Các lớp được tách và lớp nước tùy chọn được chiết bằng dung môi hữu cơ bổ sung. Các lớp hữu cơ gom được tùy chọn có thể được rửa bằng dung dịch bazơ (như $NaHCO_3$) và/hoặc nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan, hoặc $MgSO_4$, sau đó gạn hoặc lọc trước khi cô trong điều kiện áp suất giảm. Phương pháp 2: Bổ sung dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM) và lớp hữu cơ tùy chọn được rửa bằng nước muối hoặc nước, sấy khô trên $MgSO_4$ khan hoặc Na_2SO_4, lọc hoặc gạn, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phương pháp 3: Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa hoặc nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan hoặc $MgSO_4$, sau đó gạn hoặc lọc trước khi cô trong điều kiện áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát B

Ví dụ điều chế B.1*: *tert*-butyl (1*S*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylcarbamat



Dung dịch chứa *tert*-butyl (1*S*,3*R*)-3-(2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarbonyl)xyclopentylcarbamat (9,30g, 18,1mmol, được điều chế bằng cách sử dụng **A** từ Ví dụ 1 Bước D, và axit (1*R*,3*S*)-3-*tert*-butoxycarbonylamino) xyclopentancarboxylic [Peptech]) trong 1,4-dioxan (100mL) được bổ sung TEA

(10,0mL, 72,3mmol) và $SOCl_2$ (2,11mL, 28,9mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 80°C trong khoảng 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, EtOAc (200mL) và nước (200mL) được bổ sung vào, và các lớp được tách riêng. Phần nước được chiết với EtOAc (2 x 100mL) và các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (100mL) và nước muối (100mL), sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng gradient 25-100% EtOAc trong DCM thu được *tert-butyl-(1S,3R)-3-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentylcarbamat* (7,65g, 85%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,37 phút; MS *m/z*: 497 $(M+H)^+$.

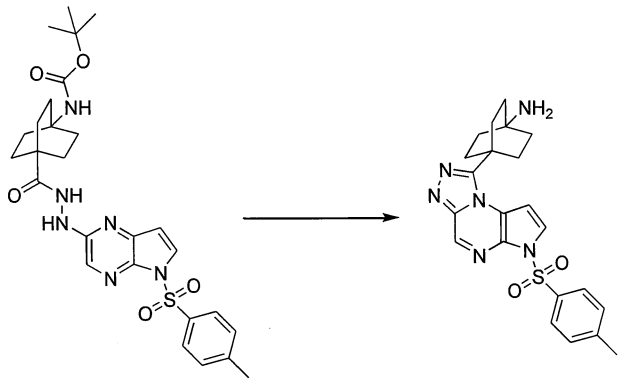
Quy trình tổng quát C: Đóng vòng hydrazit không có nhóm bảo vệ Boc

Dung dịch chứa 2-hydrazidyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin được thế thích hợp nhóm bảo vệ Boc (tốt hơn là 1 đương lượng) và TEA hoặc DIEA (0-6 đương lượng, tốt hơn là 4 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như 1,4-dioxan hoặc DCM, tốt hơn là 1,4-dioxan) được bổ sung $SOCl_2$ (2,0-6,0 đương lượng, tốt hơn là 2,5 đương lượng). Phản ứng được gia nhiệt ở khoảng 60-120°C (tốt hơn là khoảng 80-90°C) trong khoảng 1-8 giờ (tốt hơn là khoảng 2-4 giờ) và sau đó xử lý bằng một trong số các phương pháp sau. Phương pháp 1: Hỗn hợp phản ứng được lọc và rửa bằng dung môi hữu cơ thích hợp (như EtOAc hoặc DCM) thu được hợp chất đích mà không cần tinh chế thêm. Phương pháp 2: Nguyên liệu thô được pha loãng với dung môi hữu cơ thích hợp (như EtOAc hoặc DCM) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung, các lớp được tách và phần hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 khan hoặc $MgSO_4$, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phương pháp 3: Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch bazơ trong nước (tốt hơn là dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa) và lọc thu được hợp chất đích không có nhóm bảo vệ Boc mà không cần tinh chế thêm. Nếu xảy ra loại nhóm bảo vệ Boc từng phần, dịch lọc được chiết bằng dung môi hữu cơ thích hợp (như EtOAc hoặc DCM), các lớp được tách và phần hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 khan hoặc $MgSO_4$, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được hợp chất được bảo vệ nhóm Boc còn lại. Nguyên liệu được bảo vệ nhóm Boc hoặc nguyên liệu được bảo vệ nhóm Boc một phần thu được ở trên được hòa tan trong 1,4-dioxan hoặc DCM (tốt hơn là 1,4-dioxan) và bổ sung vào dung dịch chứa HCl trong dung môi hữu cơ (1-6 N, tốt hơn là HCl 4N trong 1,4-dioxan) và gia nhiệt đến khoảng 30-60°C (tốt hơn là khoảng 50°C) trong

khoảng 1-5 giờ (tốt hơn là khoảng 3 giờ). Nếu tạo ra chất kết tủa, nó được thu gom lại và sau đó hòa tan trong dung môi hữu cơ thích hợp (như EtOAc hoặc DCM) và rửa bằng dung dịch bazơ trong nước (tốt hơn là dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa). Nếu không tạo ra chất kết tủa, hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch bazơ trong nước (tốt hơn là dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa). trong cả hai trường hợp, các lớp được tách và phần hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 khan hoặc $MgSO_4$, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát C

Ví dụ điều chế C.1 4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2,2,2]octan-1-amin



Dung dịch chứa *tert*-butyl 4-(2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl) hydrazincarbonyl)-bixyclo[2,2,2]octan-1-ylcarbamat (6,1g, 11,0mmol, Ví dụ 9, Bước E), và TEA (6,1mL, 44,0mmol) trong 1,4-dioxan (110mL) được bổ sung $SOCl_2$ (2,0mL, 27,5mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở khoảng 80°C trong khoảng 2 giờ sau đó làm mát đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (3 x 50mL). Các lớp được tách riêng và phần nước được lọc thu được *4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)bixyclo[2,2,2]-octan-1-amin* là chất rắn màu nâu (1,17g, 24%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,28 phút; MS *m/z*: 437 $(M+H)^+$. Dịch lọc còn lại được chiết với EtOAc (10mL). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được *tert*-butyl 4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)bixyclo [2,2,2]octan-1-ylcarbamat *thô* (3,5g). Nguyên liệu được bảo vệ Boc thô được hòa tan trong 1,4-dioxan (38mL) và HCl (4N trong 1,4-dioxan, 8mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến khoảng 50°C trong khoảng 3 giờ. Chất kết tủa tạo ra được

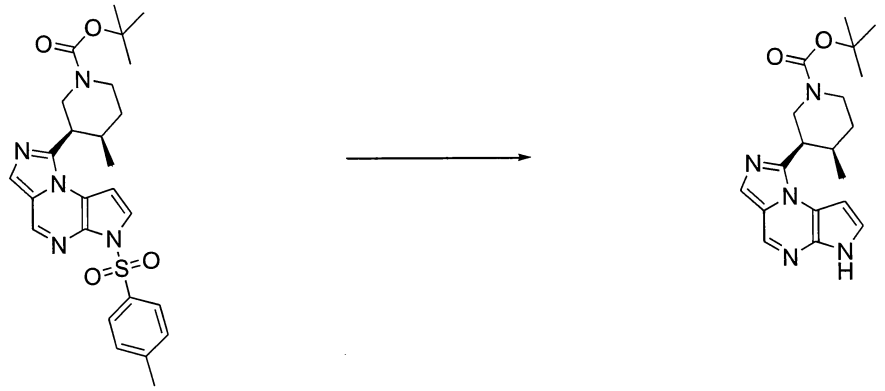
tập trung bằng cách lọc. Chất rắn được hòa tan trong DCM (50mL), và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (3 x 20mL). Các lớp được tách riêng và phần hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được thêm *4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)bixyclo[2,2,2]octan-1-amin* là chất rắn màu nâu (2,3g, 50% trong 2 bước): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,28 phút; MS *m/z*: 437 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát D: Thủy phân sulfonamit

Bình phản ứng chứa sulfonamit, ví dụ, pyrol được bảo vệ sulfonyl, (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như 1,4-dioxan, MeOH, hoặc THF/MeOH, tốt hơn là 1,4-dioxan) được bổ sung dung dịch bazơ (như dung dịch Na_2CO_3 hoặc dung dịch NaOH, 1-30 đương lượng, tốt hơn là 2-3 đương lượng đối với dung dịch NaOH, tốt hơn là 15-20 đương lượng đối với dung dịch Na_2CO_3). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25-100°C (tốt hơn là khoảng 60°C) trong khoảng 1-72 giờ (tốt hơn là khoảng 1-16 giờ). trong các trường hợp mà phản ứng không tiếp tục để hoàn thành như được giám sát bởi TLC, LC/MS, hoặc HPLC, bổ sung thêm dung dịch bazơ (như dung dịch Na_2CO_3, 10-20 đương lượng, tốt hơn là 10 đương lượng hoặc dung dịch NaOH, 1-5 đương lượng, tốt hơn là 1-2 đương lượng) và/hoặc đồng dung môi (như EtOH). Phản ứng được tiếp tục ở khoảng 25-100°C (tốt hơn là khoảng 60°C) trong khoảng 0,25-3 giờ (tốt hơn là khoảng 1-2 giờ). trong trường hợp bất kỳ mà có thêm nhóm bazơ không bền (ví dụ, este triflometyl, hoặc nhóm xyano), nhóm này cũng có thể bị thủy phân. Phản ứng được xử lý bằng một trong số các phương pháp sau. Phương pháp 1. Dung môi hữu cơ tùy chọn được loại trong điều kiện áp suất giảm và dung dịch nước được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch axit thích hợp (như dung dịch HCl). Dung môi hữu cơ thích hợp (như EtOAc hoặc DCM) và nước được bổ sung, các lớp được tách, và dung dịch hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 khan hoặc $MgSO_4$, lọc, và cô đến khô trong điều kiện áp suất giảm thu được hợp chất đích. Phương pháp 2. Dung môi hữu cơ tùy chọn được loại trong điều kiện áp suất giảm, dung môi hữu cơ thích hợp (như EtOAc hoặc DCM) và nước được bổ sung, các lớp được tách, và dung dịch hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 khan hoặc $MgSO_4$, lọc, và cô đến khô trong điều kiện áp suất giảm thu được hợp chất đích. Phương pháp 3. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế trực tiếp bằng một trong các phương pháp sau đây.

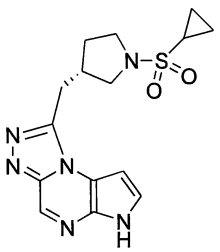
Minh họa Quy trình tổng quát D

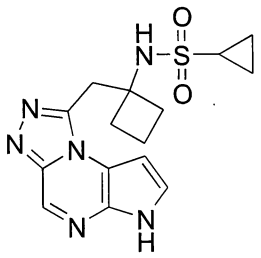
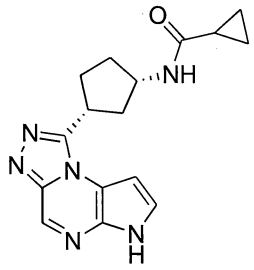
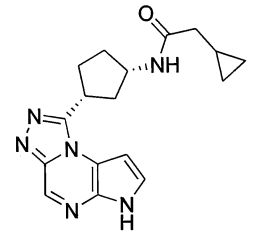
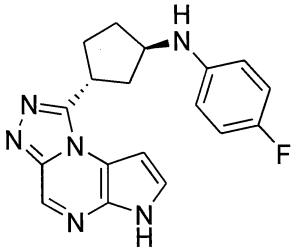
Ví dụ điều chế D.1*: (3*R*,4*R*)-*tert*-butyl-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat

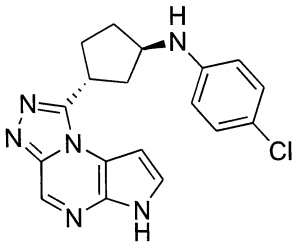
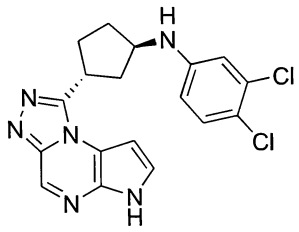
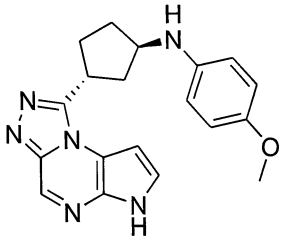
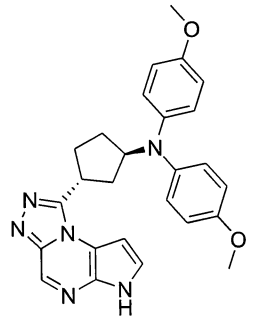
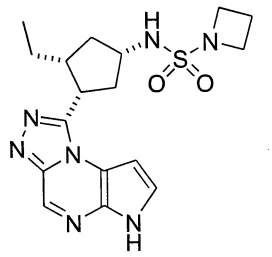


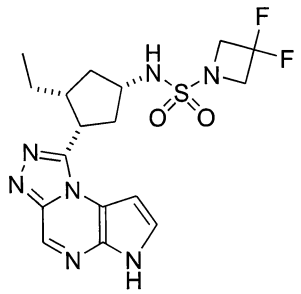
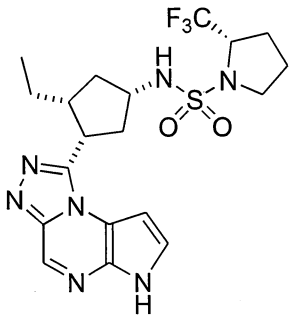
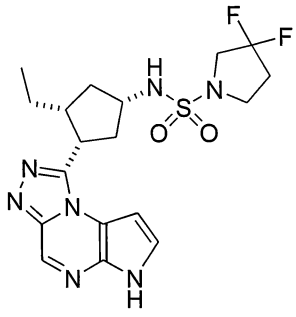
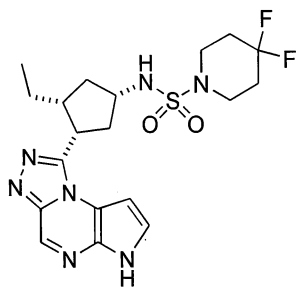
Dung dịch chứa (3*R*,4*R*)-*tert*-butyl 4-metyl-3-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (40g, 78mmol, Ví dụ 5 Bước H) trong 1,4-dioxan (160mL) được bổ sung NaOH (dung dịch 1N, 157mL). Phản ứng được gia nhiệt ở khoảng 60°C trong khoảng 1 giờ. Phản ứng được để cho mát đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được trung hòa bằng dung dịch HCl (4N, 50mL). Các lớp được chiết bằng DCM (2 x 300mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (400mL), sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc sau đó cô trong điều kiện chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (330g) sử dụng 1-5% MeOH trong DCM thu được *(3R,4R)-tert-butyl 3-(6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat* (30g, 99%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,00 phút; MS *m/z*: 356 $(M+H)^+$.

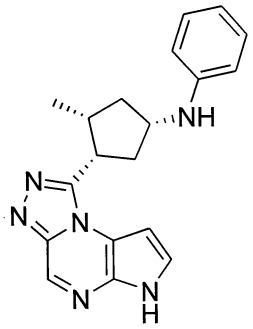
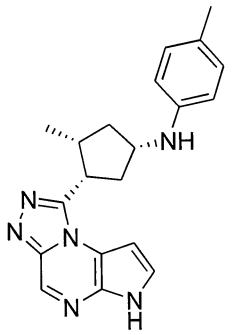
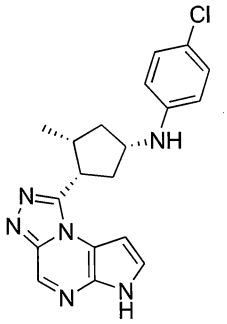
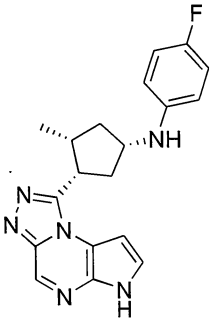
Bảng D.1 Ví dụ điều chế bằng cách sử dụng Quy trình tổng quát D với NaOH

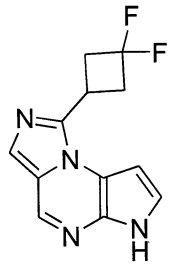
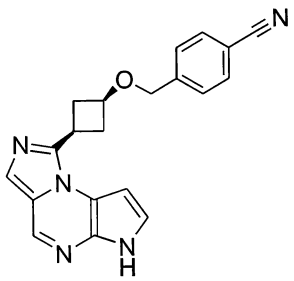
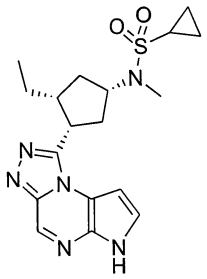
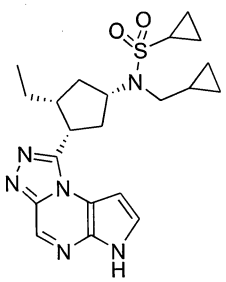
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
(*S*)-1-((1-(xyclopropylsulfonyl) pyrolidin-3-yl)metyl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo [4,3-*a*]pyrazin (điều chế bằng cách sử dụng **C** từ Ví dụ điều chế A.1, và **K** với xyclopropansulfonyl clorua và TEA)		D.1.1*	1,34 (**a**)	347

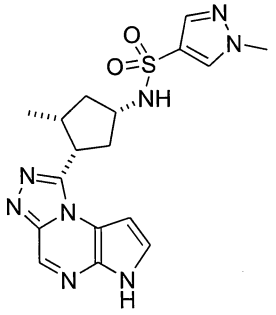
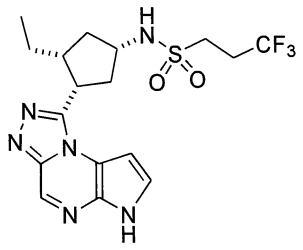
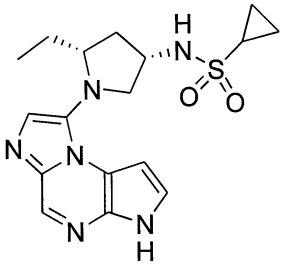
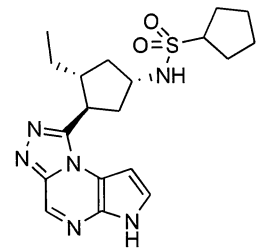
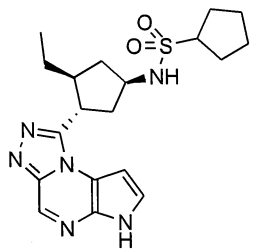
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-(1-((6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*] pyrazin-1-yl)metyl)xyclobutyl)-xyclopropansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **A** từ Ví dụ 1 Bước D và axit 2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl-amino) xyclobutyl)axetic [được điều chế như mô tả trong *Eur. J. Med.Chem*, **1999**, *34*, 363] với EDC·HCl, **B** với TEA, **E** với HCl, **K** với xyclopropansulfonyl clorua và DIEA)		D.1.2	1,60 (**a**)	347
N-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo [4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclo-propancarboxamit (điều chế bằng cách sử dụng Etừ Ví dụ điều chế B.1 với HCl, H với axit xyclopropancarboxylic, EDC, và DIEA)		D.1.3*	1,15 (**c**)	311
2-xyclopropyl-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetamit (điều chế bằng cách sử dụng **E** từ Ví dụ điều chế B.1 với HCl, **H** với axit xyclopropylaxetic [Lancaster], EDC, và DIEA)		D.1.4*	1,17 (**c**)	325
4-flo-*N*-((1*R*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin (điều chế bằng cách sử dụng **PP** với Ví dụ 2 Bước F, axit 4-flophenyl boronic, và DIEA)		D.1.5*	1,91 (**a**)	337

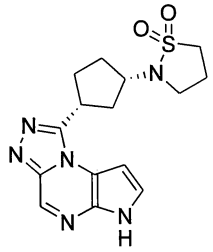
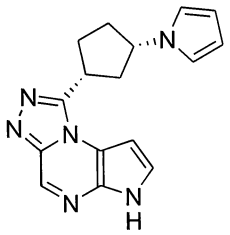
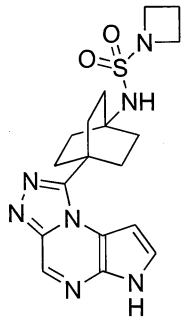
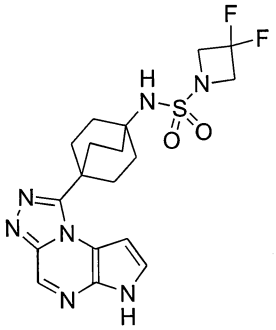
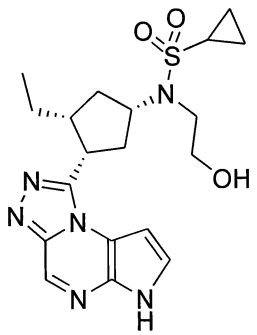
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
4-clo-*N*-((1*R*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin (điều chế bằng cách sử dụng **PP** với Ví dụ 2 Bước F, axit 4-clophenylboronic và DIEA)		D.1.6*	2,07 (**a**)	353
3,4-diclo-*N*-((1*R*,3*R*)-3-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin (điều chế bằng cách sử dụng **PP** với Ví dụ 2 Bước F, axit 3,4-diclophenylboronic và DIEA)		D.1.7*	2,24 (**a**)	387
4-metoxy-*N*-((1*R*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin (điều chế bằng cách sử dụng **PP** với Ví dụ 2 Bước F, axit 4-metoxyphenyl boronic và DIEA)		D.1.8*	1,74 (**a**)	349
4-metoxy-*N*-(4-metoxyphenyl)-*N*-((1*R*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4] triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin (điều chế bằng cách sử dụng **PP** với Ví dụ 2 Bước F, axit 4-metoxyphenyl boronic và DIEA)		D.1.9*	2,30 (**a**)	455
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4] triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)azetidin-1-sulfonamit (Ví dụ điều chế DD.1)		D.1.10*	1,81 (**a**)	390

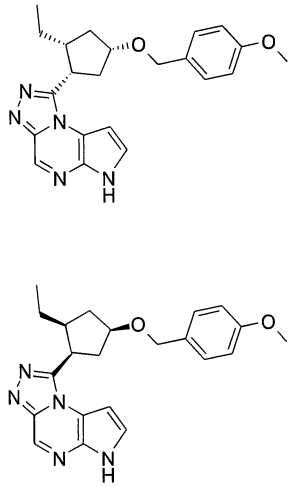
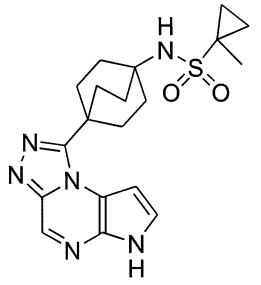
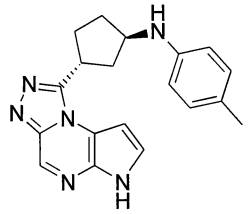
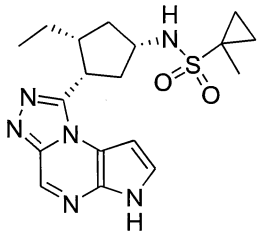
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-3,3-difloazetidin-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **DD** với Ví dụ 8 Bước M, 3,3-difloazetidin-1-sulfonyl clorua [điều chế từ **CC** với 3,3-difloazetidin hydroclorua [Matrix] và DIEA] và TEA)		D.1.11*	1,97 (**a**)	426
(*S*)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*] pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-(triflometyl)pyrolidin-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **DD** với Ví dụ 8 Bước M, (*S*)-2-(triflometyl)pyrolidin-1-sulfonyl clorua [điều chế từ **CC** với (*S*)-(-)-2-(triflometyl)pyrolidin và DIEA] và TEA)		D.1.12*	2,13 (**a**)	472
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-3,3-diflopyrolidin-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **DD** với Ví dụ 8 Bước M, 3,3-diflopyrolidin-1-sulfonyl clorua [điều chế từ **CC** với 3,3-diflopyrolidin hydroclorua và DIEA] và TEA)		D.1.13*	1,98 (**a**)	440
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-4,4-diflopiperidin-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **DD** với Ví dụ 8 Bước M, 4,4-diflopiperidin-1-sulfonyl clorua [điều chế từ **CC** với 4,4-		D.1.14*	2,01 (**a**)	454

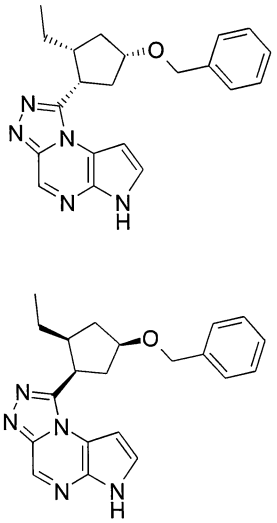
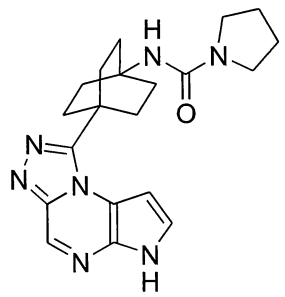
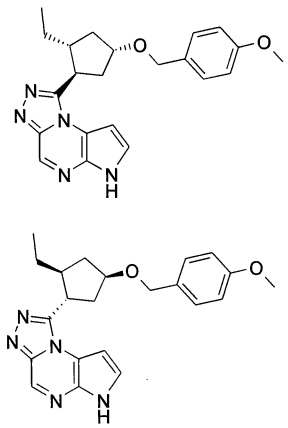
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
diflopiperidin hydroclorua và DIEA] và TEA)				
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin (điều chế bằng cách sử dụng **PP** từ Ví dụ điều chế 19.2, axit phenylboronic, và DIEA)		D.1.15*	2,01 (**a**)	333
4-metyl-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin (điều chế bằng cách sử dụng **PP** từ Ví dụ điều chế 19.2, axit *p*-tolylboronic và DIEA)		D.1.16*	2,08 (**a**)	347
4-clo-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin (điều chế bằng cách sử dụng **PP** từ Ví dụ điều chế 19.2, axit 4-clophenylboronic, và DIEA)		D.1.17*	2,25 (**a**)	367
4-flo-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin (điều chế bằng cách sử dụng **PP** từ Ví dụ điều chế 19.2, axit 4-flophenylboronic, và DIEA)		D.1.18*	2,05 (**a**)	351

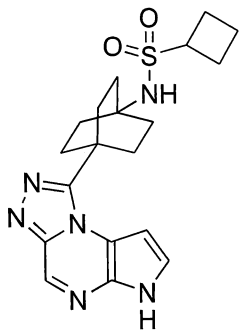
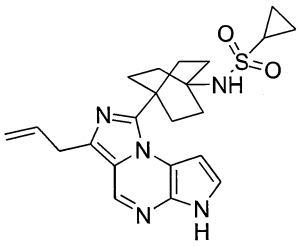
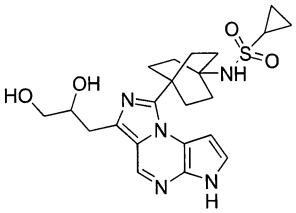
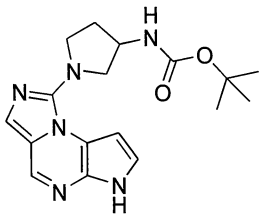
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
1-(3,3-difloxyclobutyl)-6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (điều chế bằng cách sử dụng **H** từ Ví dụ 5 Bước C và axit 3,3-difloxyclobutancarboxylic [Waterstone], HATU, và DIEA; **Q** với thuốc thử Lawesson và thủy ngân (II) trifloaxetat)		D.1.19	1,63 (**b**)	249
4-((*cis*-3-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclobutoxy)metyl)benzonitril (điều chế bằng cách sử dụng **H** từ Ví dụ 5 Bước C và Ví dụ điều chế 1 với HATU và DIEA; **Q** với **thuốc thử Lawesson** và thủy ngân (II) trifloaxetat)		D.1.20	1,81 (**b**)	344
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-*N*-metylxyclopropansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **A** từ Ví dụ 1 Bước D và Ví dụ điều chế Z.1 với HATU và TEA, **B** với TEA, **S** với iodometan và NaH)		D.1.21*	1,75 (**a**)	389
N-(xyclopropylmetyl)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclo-propansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **A** từ Ví dụ 1 Bước D và Ví dụ điều chế Z.1 với HATU và TEA, **B** với TEA, **S** với (bromometyl)-xyclopropan và NaH)		D.1.22*	1,98 (**a**)	429

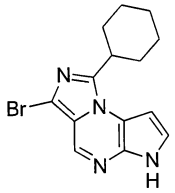
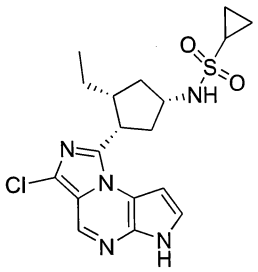
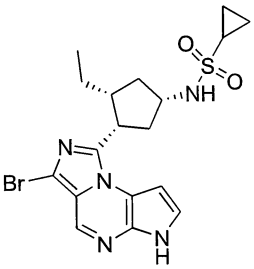
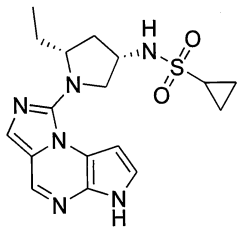
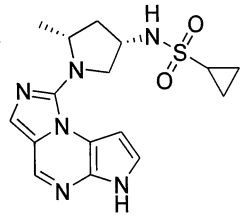
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
1-metyl-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-1*H*-pyrazol-4-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 19.2, 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-sulfonyl clorua [Oakwood] và DIEA)		D.1.23*	1,60 (**a**)	401
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ 8 Bước M và 3,3,3-triflopropan-1-sulfonyl clorua [Matrix] và DIEA)		D.1.24*	2,05 (**a**)	431
N-((3*S*,5*R*)-5-etyl-1-(3-tosyl-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)pyrolidin-3-yl)xyclopropansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **S** từ Ví dụ 3 Bước E và *tert*-butyl bromoaxetat, **E** với HCl, **H** với Ví dụ điều chế E.1, **OO**)		D.1.25*	1,60 (**a**)	375
N-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopentansulfonamit và *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopentansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế Y,1 và xyclopentansulfonyl clorua, **Z** với NaOH, **A** với Ví dụ 1 Bước	 	D.1.26	1,77 (**a**)	403

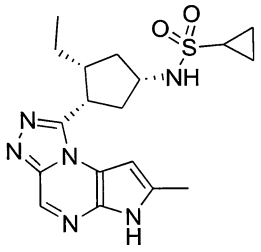
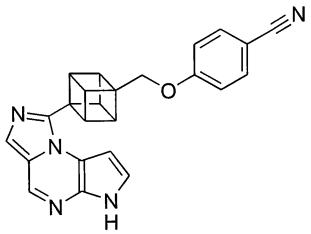
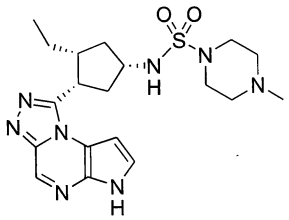
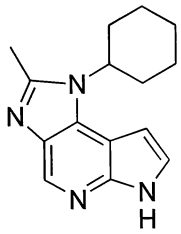
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
D, HATU, và TEA, **B** với TEA)				
(1*S*,3*R*)-1-[3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)-isothiazolidin-2-yl-1,1-dioxit]xyclopentan (Ví dụ điều chế 2)		D.1.27*	1,47 (**a**)	347
1-((1*R*,3*S*)-3-(1*H*-pyrol-1-yl)xyclopentyl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (Ví dụ điều chế 3)		D.1.28*	1,82 (**a**)	293
N-(4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2,2,2]octan-1-yl)azetidin-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **DD** với Ví dụ 9, Bước F **và** Ví dụ điều chế CC,1)		D.1.29	1,44 (**a**)	402
3,3-diflo-*N*-(4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo [4,3-*a*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2,2,2]octan-1-yl)azetidin-1-sulfonamit (Ví dụ điều chế 5)		D.1.30	1,61 (**a**)	438
2-(*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclo-propansulfonamido)etyl axetat (điều chế bằng cách sử dụng **A** từ Ví dụ điều chế Z.1, Ví dụ 1, Bước D, HATU, và TEA, **B** với TEA, **S** với 2-bromoetyl axetat)		D.1.31*	1,54 (**a**)	419

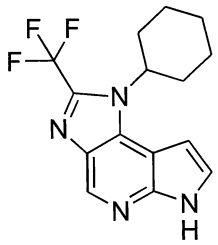
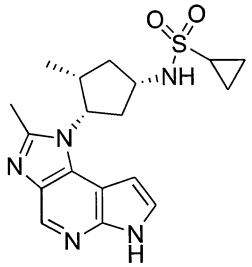
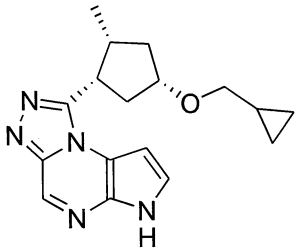
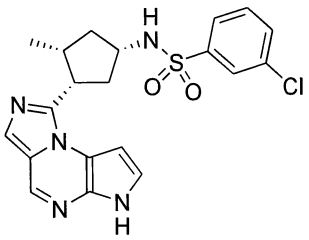
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
1-((1*S*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin và 1-((1*R*,2*S*,4*R*)-2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclo-pentyl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo [4,3-*a*]pyrazin (điều chế bằng cách sử dụng **Z** từ Ví dụ điều chế EE.1, **A** từ Ví dụ 1, Bước D, HATU, và TEA, **B** với DIEA)		D.1.32	2,02 (**b**)	392
1-metyl-*N*-(4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo [4,3-*a*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2,2,2]octan-1-yl)xyclopropan-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng K từ Ví dụ điều chế C.1 và Ví dụ điều chế 6)		D.1.33	1,48 (**a**)	401
4-metyl-*N*-((1*R*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4] triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin (điều chế bằng cách sử dụng **PP** từ Ví dụ 2, Bước F và axit *p*-tolylboronic)		D.1.34*	1,89 (**b**)	333
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-1-metylxyclopropan-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng K từ Ví dụ 8, Bước M và Ví dụ điều chế 6)		D.1.35*	1,66 (**a**)	389

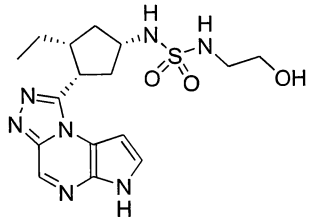
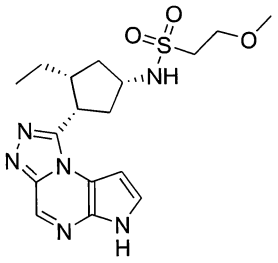
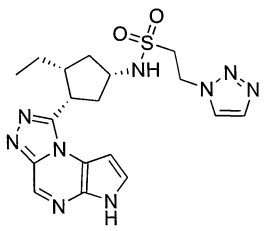
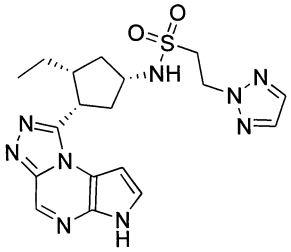
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(benzyloxy)-2-etylxyclopentyl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin và 1-((1*R*,2*S*,4*R*)-4-(benzyloxy)-2-etylxyclopentyl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (điều chế bằng cách sử dụng **EE** từ benzyl 2,2,2-tricloaxetimidat và Ví dụ điều chế FF.1)		D.1.36	2,15(**b**)	362
N-(4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2,2,2]octan-1-yl)pyrolidin-1-carboxamit (điều chế bằng cách sử dụng **I** từ metyl 4-aminobixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylat hydroclorua [Prime Organics], pyrolidin-1-carbonyl clorua và TEA, **Z** với NaOH, **A** từ Ví dụ 1, Bước D, HATU và TEA, **B** với TEA))		D.1.37	1,65 (**a**)	380
1-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin và 1-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (điều chế bằng cách sử dụng **Z** từ Ví dụ điều chế EE.1, **A** từ Ví dụ 1, Bước D, HATU, và TEA, **B** với DIEA)		D.1.38	2,14 (**b**)	392

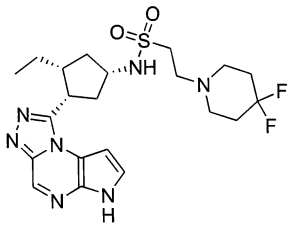
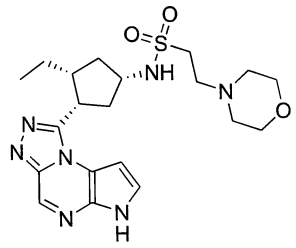
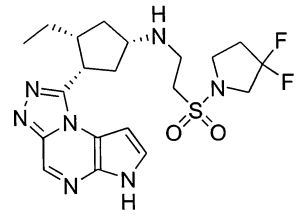
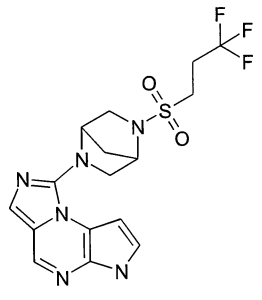
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-(4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2,2,2]octan-1-yl)xyclobutansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng K từ metyl 4-aminobixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylat hydrobromua [Prime Organics], xyclobutansulfonyl clorua [Hande] và TEA, **Z** với NaOH, **A** từ Ví dụ 1, Bước D, HATU và TEA, **B** bă TEA))		D.1.39	1,71 (**a**)	401
N-(4-(3-allyl-6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5,-*a*]pyrolo[2,3,-*e*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2,2,2]octan-1-yl)xyclopropansulfonamit(điều chế bằng cách sử dụng **E** với 4-(*tert*-butoxycarbonylamino)-bixyclo[2,2,2]octan-1-Axit carboxylic [Prime Organics], **K** với xyclopropylsulfonyl clorua, **H** từ Ví dụ điều chế 12, HATU và DIEA, **Q** với thuốc thử Lawesson và thủy ngân (II) trifloaxetat)		D.1.40	1,89 (**a**)	426
N-(4-(3-(2,3-dihydroxypropyl)-6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2,2,2]octan-1-yl)xyclopropansulfonamit (Ví dụ điều chế 17)		D.1.41	1,37 (**a**)	460
tert-butyl 1-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-ylcarbamat (Ví dụ điều chế16)		D.1.42	1,78 (**a**)	343

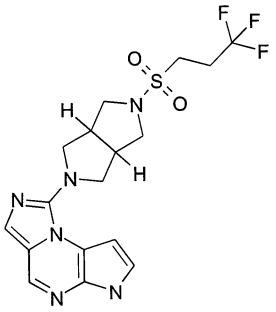
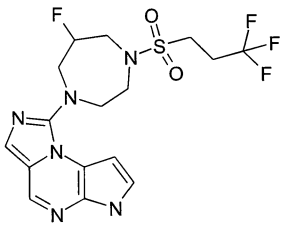
Sulfonamit	**Sản phẩm**	**Ví dụ**	**R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
3-bromo-1-xyclohexyl-6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (Ví dụ điều chế MM,1)		D.1.43	2,38 (**a**)	319, 321 (1:1)
N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3-clo-6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-etylxyclopentyl)-xyclopropansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **H** từ Ví dụ 5, Bước C và Ví dụ điều chế Z.1, HATU và DIEA, **Q** với thuốc thử Lawesson và thủy ngân (II) trifluroaxetat, **MM** với NCS)		D.1.44*	2,01 (**a**)	408
N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3-bromo-6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-etylxyclopentyl)-xyclopropansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **H** từ Ví dụ 5, Bước C và Ví dụ điều chế Z.1, HATU và DIEA, **Q** với thuốc thử Lawesson và thủy ngân (II) trifluroaxetat, **MM** với NBS		D.1.45*	2,05 (**a**)	452, 454 (1:1)
N-((3*S*,5*R*)-5-etyl-1-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo [2,3-*e*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-yl)xyclopropansulfonamit, (điều chế bằng cách sử dụng **E** từ Ví dụ điều chế 15, **J** từ Ví dụ 5, Bước C với CDI, **OO**)		D.1.46*	1,63 (**a**)	375
N-((3*S*,5*R*)-5-metyl-1-(6-tosyl -6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo [2,3-*e*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-yl)xyclopropansulfonamit, (điều chế bằng cách sử dụng **E** từ Ví dụ điều chế 14, **J** từ Ví dụ 5, Bước C với CDI, **OO**)		D.1.47*	1,31 (**a**)	359

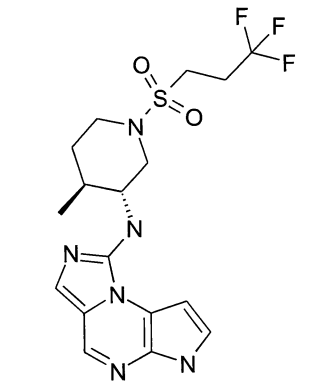
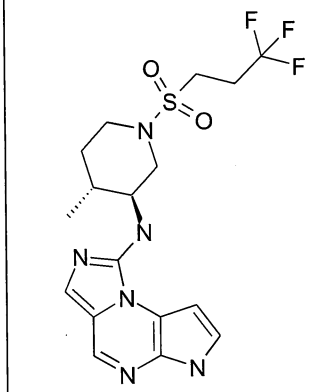
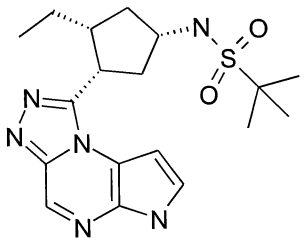
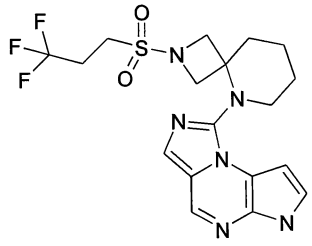
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(7-metyl-6-tosyl-6*H*-pyrolo [2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*] pyrazin-1-yl)xyclopentyl) xyclo-propansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **A** với Ví dụ điều chế 18 và Ví dụ điều chế Z.1, **B** với thionyl clorua và TEA)		D.1.48*	1,74 (**a**)	389
4-((4-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)cubanyl)metoxy)benzonitril (điều chế bằng cách sử dụng H từ (5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (Ví dụ 5, Bước C) và axit 4-metoxycarbonylcubane carboxylic [Boron Molecular] với EDC•HCl và DIEA; **P** với DIBAL-H; **II** với 4-hydroxybenzonitril, triphenylphosphin và DIAD; **Q** với thuốc thử Lawesson và thủy ngân (II) trifloaxetat)		D.1.49	2,05 (**b**)	392
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-4-metylpiperazin-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **ZZ** từ Ví dụ điều chế BB,1, **AAA** với 1-metylpiperazin)		D.1.50*	1,32 (**a**)	433
1-xyclohexyl-2-metyl-6-tosyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin (điều chế bằng cách sử dụng **K,1** từ Ví dụ 21, Bước E với 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua, **L** với xyclohexylamin, **BBB**, **G** với anhydrit axetic và **OO**)		D.1.51	1,86 (**a**)	255

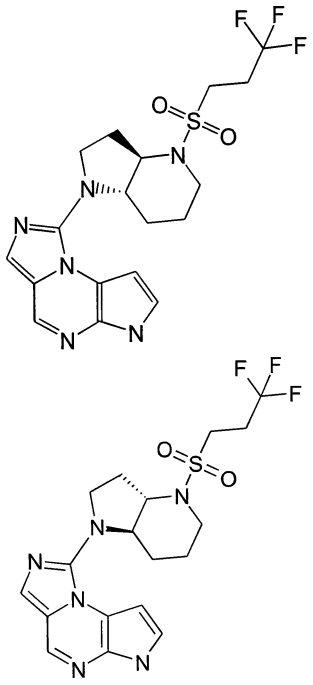
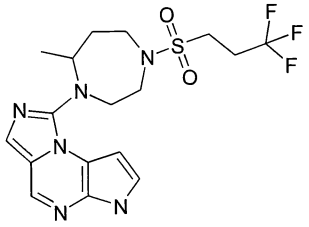
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
1-xyclohexyl-6-tosyl-2-(triflometyl)-1,6-dihydroimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin (điều chế bằng cách sử dụng điều chế bằng cách sử dụng **K,1** từ Ví dụ 21, Bước E với 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua, **L** với xyclohexylamin, **BBB**, **G** với anhydrit trifloaxetic, **DDD** với 2,4,6-tripropyl-[1,3,5,2,4,6]trioxatriphosphinane 2,4,6-trioxit)		D.1.52	2,37 (**a**)	309
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(2-metyl-6-tosylimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1(6*H*)-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (điều chế từ Ví dụ điều chế 27 và Ví dụ điều chế OOO,1 sử dụng **L** và DIEA,**K,1** với TsCl và NaH, **BBB**, **H** với anhydrit axetic, và **DDD** với $POCl_3$)		D.1.53*	1,59(**a**)	374
1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(xyclopropylmetoxy)-2-metylxyclopentyl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (điều chế bằng cách sử dụng hợp chất P từ Ví dụ 24 bước H và $NaBH_4$, **VV**, **FFF** với 2-xyclopropylaxetaldehyt, **Z** với NaOH, **A** với Ví dụ 1 Bước D, HATU và TEA, **B** với $SOCl_2$ và DIEA)		D.1.54	1,73 (**a**)	312
1-metyl-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropan-1-sulfonamit (điều chế từ 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (WO2009152133) và axit (1*S*,2*R*,4*S*)-4-axetamido-2-		D.1.55*	2,17 (**a**)	430

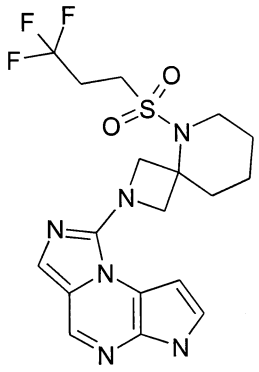
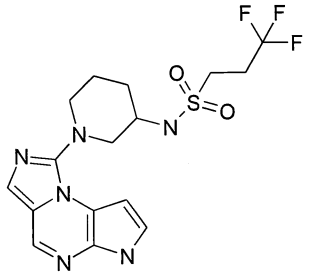
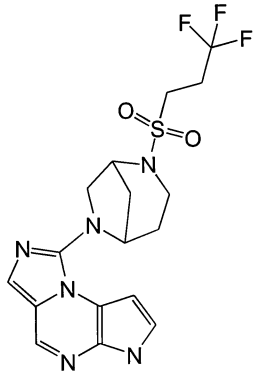
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
metylxyclopentancarboxylic [điều chế từ etyl 4-amino-2-metyl-xyclopentancarboxylat (WO2009152133) sử dụng, **AA** [Bảng 2, Phương pháp 3, R_t = 6,1 phút, hoặc = ND], và **Z** sử dụng **H**, **OO, BB, và K** với 3-clophenysulfonyl clorua)				
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo [4,3-*a*]pyrazin-1-yl) xyclopentyl)-2-hydroxyetylamino-1-sulfonamit (Chế phẩm **ZZ,1**)		D.1.56*	1,33 (**a**)	394
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-metoxyetansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ 8 Bước M và 2-metoxyetan-1-sulfonyl clorua [Focus Synthesis] với TEA)		D.1.57*	1,53 (**b**)	393
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)etansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K,1** từ Ví dụ 8 Bước M và 2-cloetansulfonyl clorua với TEA, **YY** với 1*H*-1,2,3-triazol và DIEA)		D.1.58*	1,45 (**b**)	430
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)etansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K,1** từ Ví dụ 8 Bước M và 2-cloetansulfonyl clorua với TEA, **YY** với 1*H*-1,2,3-triazol và DIEA)		D.1.59*	1,58 (**b**)	430

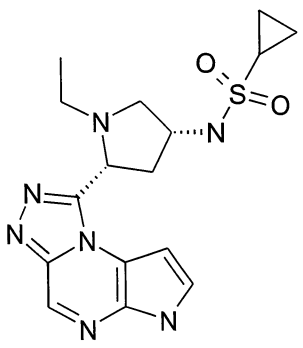
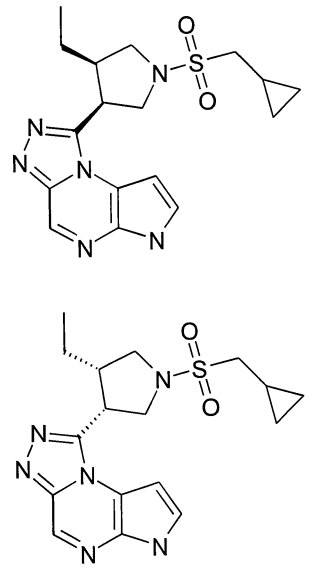
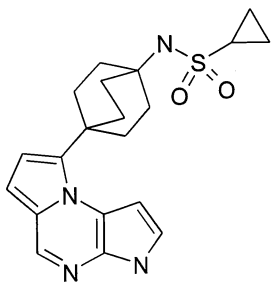
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)etansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K,1** từ Ví dụ 8 Bước M và 2-cloetansulfonyl clorua với TEA, **YY** với 4,4-diflopiperidin hydroclorua và DIEA)		D.1.60*	1,76 (**b**)	482
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-morpholinoetansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K,1** từ Ví dụ 8 Bước M và 2-cloetansulfonyl clorua với TEA, **YY** với morpholin)		D.1.61*	1,35 (**b**)	448
(1*S*,3*R*,4*S*)-*N*-(2-(3,3-diflopyrolidin-1-ylsulfonyl)etyl)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin (điều chế bằng cách sử dụng YY từ Ví dụ điều chế 26 và Ví dụ 8 Bước M với DIEA)		D.1.62*	1,53 (**b**)	468
(*cis*)-6-tosyl-1-(5-(3,3,3-triflopropylsulfonyl)-2,5-diazabixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ (*cis*)-tert-butyl 2,5-diazabixyclo [2,2,1]heptan-2-carboxylat (US2003/225268) và 3,3,3-triflopropan-1-sulfonyl clorua (Matrix), **E** với HCl, **J** với CDI và (5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (Ví dụ 5, Bước C) với DIEA, **OO**).		D.1.63	1,85	415

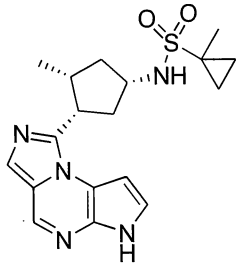
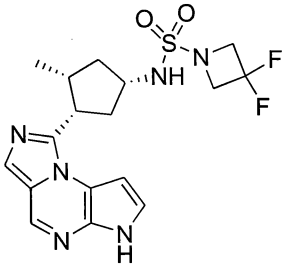
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
(*cis*)-6-tosyl-1-(5-(3,3,3-triflopropylsulfonyl)hexahydropyrolo[3,4-*c*]pyrol-2(1*H*)-yl)-6*H*-imidazo[1,5-a]pyrolo [2,3-*e*]pyrazin (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ (*cis*)-*tert*-butyl hexahydropyrolo [3,4-c]pyrol-2(1*H*)-carboxylat và 3,3,3-triflopropan-1-sulfonyl clorua (Matrix), **E** với HCl, **J** với CDI và (5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (Ví dụ 5, Bước C) với DIEA, **OO**).		D.1.64	1,80	429
1-(6-flo-4-(3,3,3-triflopropylsulfonyl)-1,4-diazepan-1-yl)-6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ *tert*-butyl 6-flo-1,4-diazepan-1-carboxylat (WO2007/126935) và 3,3,3-triflopropan-1-sulfonyl clorua (Matrix), **E** với HCl, **J** với CDI và (5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (Ví dụ 5, Bước C) với DIEA, **OO**).		D.1.65	1,86	435

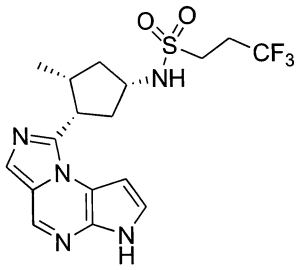
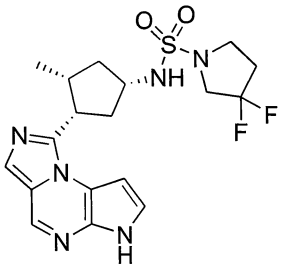
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
trans-*N*-(4-metyl-1-(3,3,3-triflopropylsulfonyl)piperidin-3-yl)-6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-amin (điều chế bằng cách sử dụng K từ *trans*-tert-butyl 4-metylpiperidin-3-ylcarbamat (WO2009/140320) và 3,3,3-triflopropan-1-sulfonyl clorua (Matrix), **E** với HCl, **J** với CDI và (5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (Ví dụ 5, Bước C) với DIEA, **OO**).	 	D.1.66	1,89	431
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-metylpropan-2-sulfonamit (Chế phẩm 28)		D.1.67*	1,76	391
6-tosyl-1-(2-(3,3,3-triflopropylsulfonyl)-2,5-diazaspiro[3,5]nonan-5-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ 5-benzyl-2,5-diazaspiro[3,5] nonan (WO2008/60767) và 3,3,3-triflopropan-1-sulfonyl clorua (Matrix), **Y** với $Pd(OH)_2$, **J** với CDI và (5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (Ví dụ 5, Bước C) với DIEA, **OO**).		D.1.68	2,07	443

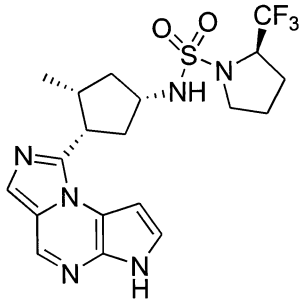
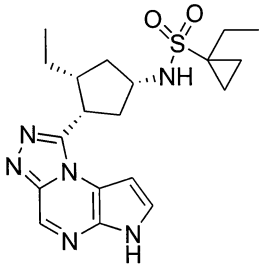
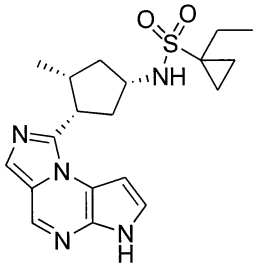
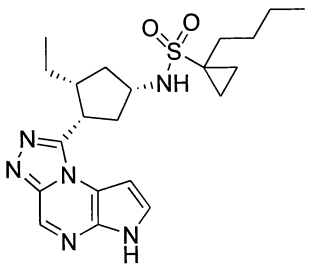
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
6-tosyl-1-((*trans*)-4-(3,3,3-triflopropylsulfonyl)octahydro-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ (*trans*)-tert-butyl octahydro-1H-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-carboxylat (WO2009/140320) và 3,3,3-triflopropan-1-sulfonyl clorua (Matrix), **E** với HCl, **J** với CDI và (5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (Ví dụ 5, Bước C) với DIEA, **OO**).		D.1.69	1,94	443
1-(7-metyl-4-(3,3,3-triflopropylsulfonyl)-1,4-diazepan-1-yl)-6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ benzyl 7-metyl-1,4-diazepan-1-carboxylat, Axit clohydric (Wlodarczyk, N.; Gilleron, P.; Millet, R.; Houssin, R.; Henichart, J.-P. *Tet. Let.*, **2007,** vol. 48, # 14 p. 2583 - 2586) và 3,3,3-triflopropan-1-sulfonyl clorua (Matrix), **Y** với $Pd(OH)_2$, **J** với CDI và (5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (Ví dụ 5, Bước C) với DIEA, **OO**).		D.1.70	1,97	431

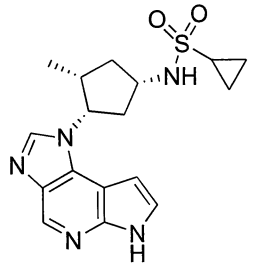
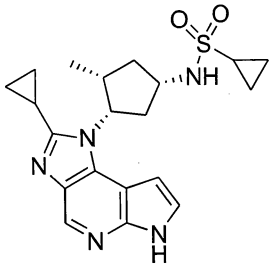
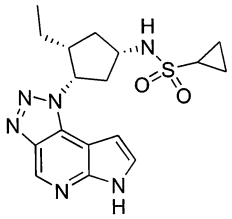
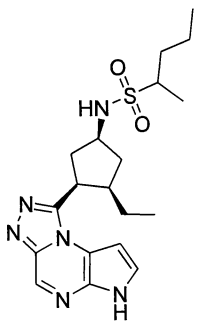
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
6-tosyl-1-(5-(3,3,3-triflopropylsulfonyl)-2,5-diazaspiro[3,5]nonan-2-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ *tert*-butyl 2,5-diazaspiro[3,5]nonan-2-carboxylat (WO2008/60767) và 3,3,3-triflopropan-1-sulfonyl clorua (Matrix), **E** với HCl, **J** với CDI và (5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (Ví dụ 5, Bước C) với DIEA, **OO**).		D.1.71	2,03	443
3,3,3-triflo-N-(1-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-3-yl)propan-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** *tert*-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat (3B-Scientific Corp.) và 3,3,3-triflopropan-1-sulfonyl clorua (Matrix), **E** với HCl, **J** với CDI và (5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (Ví dụ 5, Bước C) với DIEA, **OO**).		D.1.72	1,76	417
6-tosyl-1-(2-(3,3,3-triflopropylsulfonyl)-2,6-diazabixyclo[3,2,1]octan-6-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (điều chế bằng cách sử dụng K từ benzyl 2,6-diazabixyclo[3,2,1]octan-6-carboxylat (Pharmabridge) và 3,3,3-triflopropan-1-sulfonyl clorua (Matrix), **Y** với $Pd(OH)_2$, **J** với CDI và (5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (Ví dụ 5, Bước C) với DIEA, **OO**).		D.1.73	1,91	429

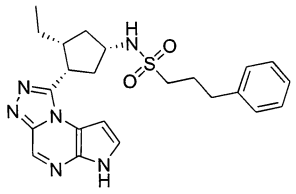
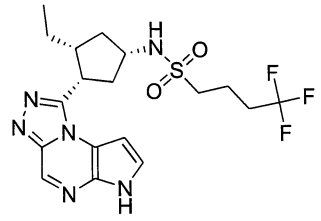
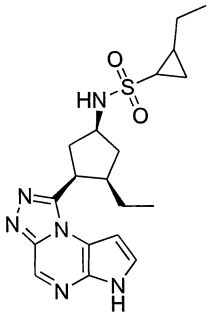
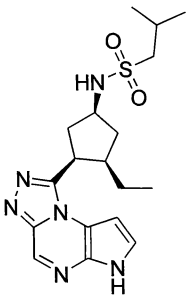
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-((3*R*,5*R*)-1-etyl-5-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-yl)xyclopropansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** với **a**xit (2*R*,4*R*)-1-*tert*-butyl 2-metyl 4-aminopyrolidin-1,2-dicarboxylat clohydric (Acesys Pharmatech Corp) và cylcopropylsulfonylclorua và TEA, **Z** với NaOH, **A** với Ví dụ 8 Bước M, **B**, **E** với HCl, **X** với axetaldehyt.		D.1.74*	1,32	376
(*cis*)-*tert*-butyl 3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-carboxylat (điều chế bằng cách sử dụng **SSS** từ *N*-benzyl-1-metoxy-*N*-((trimetylsilyl)metyl)metanamin và (*Z*)-etyl pent-2-enoat (Lee, R. D.; Kassahun, K.; Abbott, F. S. J. of Pharm. Sci., **1989,** vol. 78, # 8 p. 667 – 671), **TT, Y, M, A, B, E** và **K** với xyclopropylmetansulfonyl clorua và TEA		D.1.75	1,66	375
N-(4-(3-tosyl-3*H*-dipyrolo[1,2-*a*:2',3'-*e*]pyrazin-8-yl)bixyclo[2,2,2]octan-1-yl)xyclopropansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **III** từ 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carbaldehyt (Ví dụ điều chế 12: bước B) và dietyl 2-(4-(xyclopropansulfonamido)bixyclo[2,2,2]octan-1-yl)-2-oxoetylphosphonat (Ví dụ điều chế 24), **W, T** với thuốc thử Lawesson).		D.1.76	1,97	385

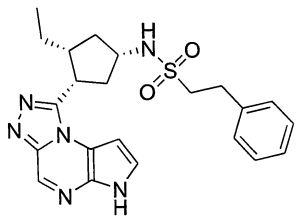
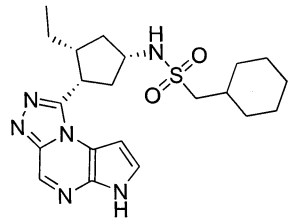
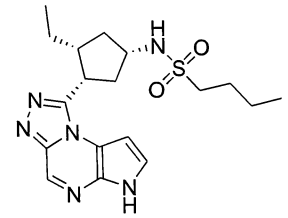
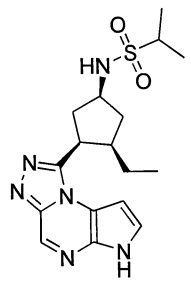
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
1-metyl-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropan-1-sulfonamit (điều chế từ 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (WO2009152133) và (1*S*,2*R*,4*S*)-4-axetamido-2-metylxyclopentanAxit carboxylic [điều chế từ etyl 4-amino-2-metyl-xyclopentancarboxylat (WO2009152133) sử dụng, **AA** [Bảng 2, Phương pháp 3, R_t = 6,1 phút, hoặc = ND], và **Z**] sử dụng **H**, **OO, BB, và K** từ Ví dụ điều chế 6 và TEA)		D.1.77*	1,87 (**a**)	374
3,3-diflo-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)azetidin-1-sulfonamit (điều chế từ 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (WO2009152133) và axit (1*S*,2*R*,4*S*)-4-axetamido-2-metylxyclopentan carboxylic [điều chế từ etyl 4-amino-2-metyl-xyclopentancarboxylat (WO2009152133) sử dụng, **AA**[Bảng 2, Phương pháp 3, R_t = 6,1 phút, hoặc = ND], và **Z** sử dụng **H**, **OO, BB, ZZ và AAA** với 3,3-difloazetidin hydroclorua và TEA)		D.1.78*	1,99 (**a**)	411

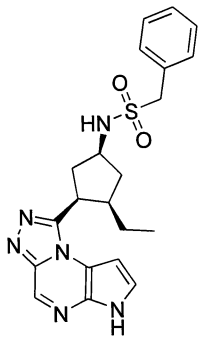
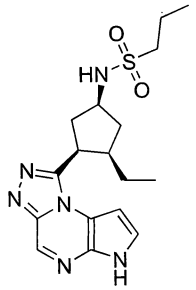
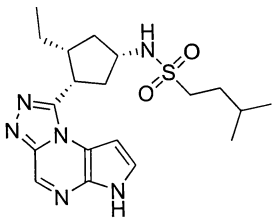
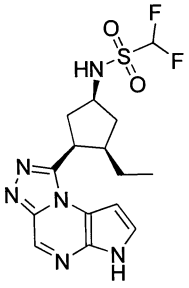
Sulfonamit	**Sản phẩm**	**Ví dụ**	**R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
3,3,3-triflo-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)propan-1-sulfonamit (điều chế từ 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (WO2009152133) và axit (1*S*,2*R*,4*S*)-4-axetamido-2-metylxyclopentan carboxylic [điều chế từ etyl 4-amino-2-metyl-xyclopentancarboxylat (WO2009152133) sử dụng, **AA** [Bảng 2, Phương pháp 3, R_t = 6,1 phút, hoặc = ND], và **Z** sử dụng **H**, **OO, BB, và K** từ 3,3,3-triflo-propan-1-sulfonyl clorua [Matrix] và TEA)		D.1.79*	2,00 (**a**)	416
3,3-diflo-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)pyrolidin-1-sulfonamit (điều chế từ 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (WO2009152133) và axit (1*S*,2*R*,4*S*)-4-axetamido-2-metylxyclopentancarboxylic [điều chế từ etyl 4-amino-2-metyl-xyclopentancarboxylat (WO2009152133) sử dụng, **AA** [Bảng 2, Phương pháp 3, R_t = 6,1 phút, hoặc = ND], và **Z**] sử dụng **H**, **OO, BB, ZZ và AAA** với 3,3-diflopyrolidin hydroclorua và TEA)		D.1.80*	2,01 (**a**)	425

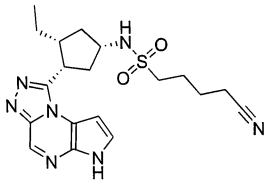
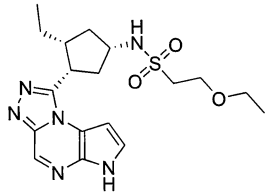
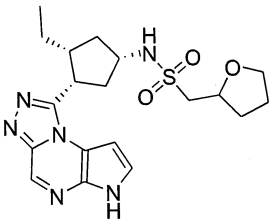
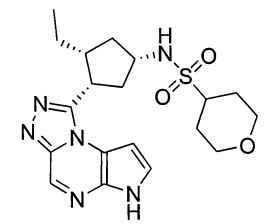
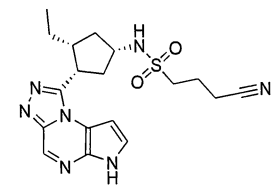
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
(*R*)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-(triflometyl)pyrolidin-1-sulfonamit sulfonamit (Ví dụ điều chế AAA,1)		D.1.81*	2,16 (**a**)	457
1-etyl-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl) xyclopropan-1-sulfonamit (điều chế từ Ví dụ 8 Bước M và Ví dụ điều chế EEE,1 sử dụng **K** và TEA)		D.1.82*	1,90 (**a**)	403
1-etyl-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropan-1-sulfonamit (điều chế từ 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (WO2009152133) và axit (1*S*,2*R*,4*S*)-4-axetamido-2-metylxyclopentancarboxylic [điều chế từ etyl 4-amino-2-metyl-xyclopentancarboxylat (WO2009152133) sử dụng, **AA** [Bảng 2, Phương pháp 3, R_t = 6,1 phút, hoặc = ND], và **Z**] sử dụng **H**, **OO, BB,** và **K** sử dụng Ví dụ điều chế EEE,1 và TEA)		D.1.83*	1,96 (**a**)	388
1-butyl-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropan-1-sulfonamit (điều chế từ Ví dụ 8 Bước M và 1-butylxyclopropan-1-sulfonyl clorua [điều chế từ Ví dụ điều chế 6 Bước A và 1,1,1-triflo-2-iodoetan, KHMDS sử		D.1.84*	2,13 (**a**)	431

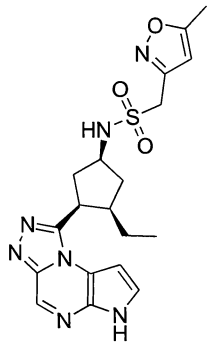
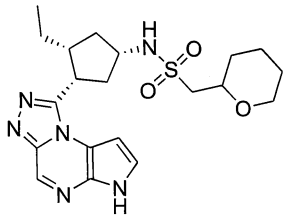
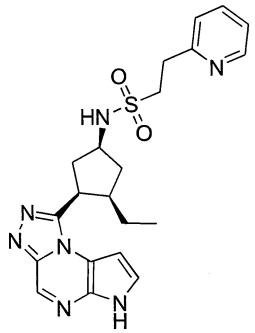
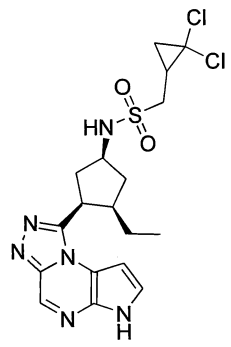
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
dụng **KKK, JJJ, và EEE** với TEA] sử dụng **K** và TEA)				
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosylimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1(6*H*)-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (Ví dụ điều chế DDD.1)		D.1.85*	1,65 (**a**)	360
N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2-xyclopropyl-6-tosylimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1(6*H*)-yl)-4-metylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit (điều chế từ Ví dụ điều chế 27 và Ví dụ điều chế OOO,1 sử dụng **L** và DIEA,**K,1** với TsCl và NaH, **BBB**, **H** với axit xyclopropancarboxylic, HATU, và TEA, và **DDD** với $POCl_3$)		D.1.86*	1,74 (**a**)	400
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosylpyrolo[2,3-*b*][1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyridin-1(6*H*)-yl)xyclopentyl)xyclo-propansulfonamit (Ví dụ điều chế SSSS,1)		D.1.87*	1,82 (**a**)	375
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)pentan-2-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ 8 Bước M và pentan-2-sulfonyl clorua)		D.1.88	1,88 (**b**)	405

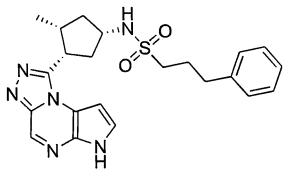
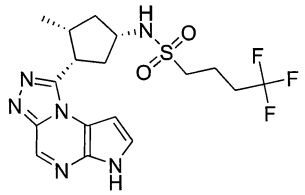
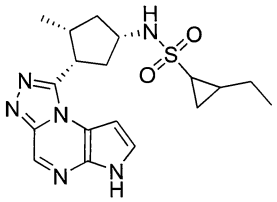
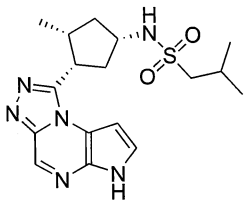
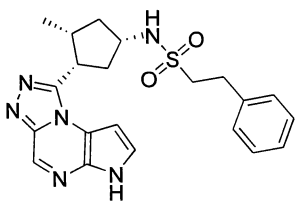
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-3-phenylpropan-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ 8 Bước M và 3-phenylpropan-1-sulfonyl clorua)		D.1.89*	1,98 (**b**)	453
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-4,4,4-triflobutan-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ 8 Bước M và 4,4,4-triflobutan-1-sulfonyl clorua)		D.1.90*	1,85 (**b**)	445
2-etyl-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropan-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ 8 Bước M và 2-etylxyclopropan-1-sulfonyl clorua)		D.1.91	1,81 (**b**)	403
N-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-metylpropan-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ 8 Bước M và 2-metylpropan-1-sulfonyl clorua)		D.1.92*	1,77 (**b**)	391

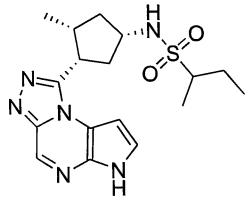
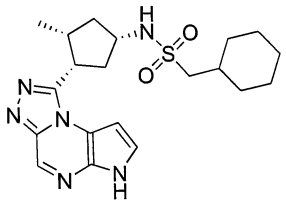
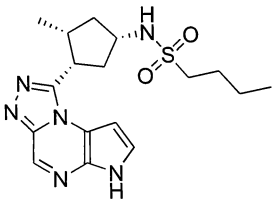
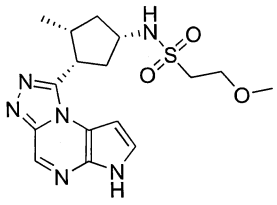
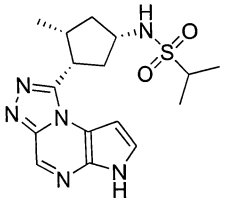
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-phenyletansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ 8 Bước M và 2-phenyletansulfonyl clorua)		D.1.93*	1,92 (**b**)	439
1-xyclohexyl-N-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ 8 Bước M và xyclohexylmetansulfonyl clorua)		D.1.94*	2,04 (**b**)	431
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)butan-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ 8 Bước M và butan-1-sulfonyl clorua)		D.1.95*	1,78 (**b**)	391
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)propan-2-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ 8 Bước M và propan-2-sulfonyl clorua)		D.1.96*	1,61 (**b**)	377

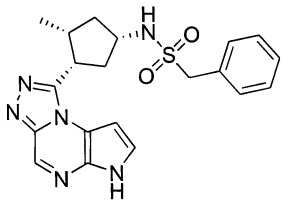
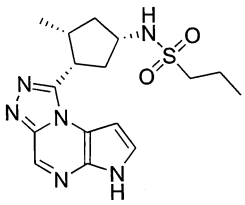
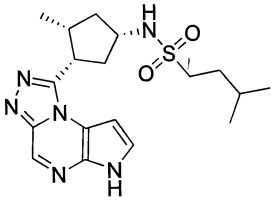
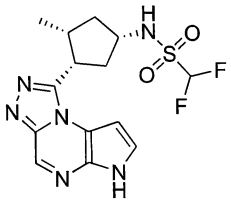
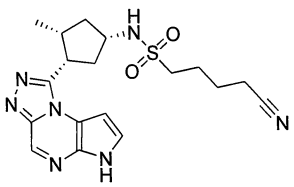
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-1-phenylmetansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ 8 Bước M và phenylmetansulfonyl clorua)		D.1.97*	1,82 (**b**)	425
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)propan-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ 8 Bước M và propan-1-sulfonyl clorua)		D.1.98*	1,64 (**b**)	377
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-3-metylbutan-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ 8 Bước M và 3-metylbutan-1-sulfonyl clorua)		D.1.99*	1,90 (**b**)	405
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-1,1-diflometansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ 8 Bước M và diflometansulfonyl clorua)		D.1.100*	1,75 (**b**)	385

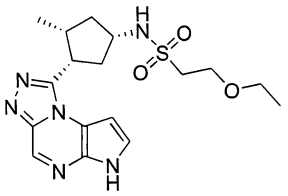
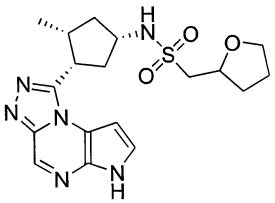
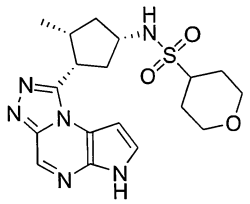
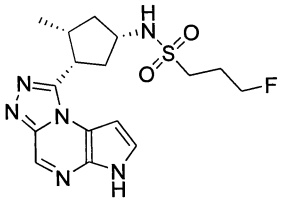
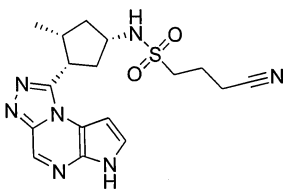
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
4-xyano-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)butan-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ 8 Bước M và 4-xyanobutan-1-sulfonyl clorua)		D.1.101*	1,56 (**b**)	416
2-etoxy-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)etansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ 8 Bước M và 2-etoxyetansulfonyl clorua)		D.1.102*	1,62 (**b**)	407
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-1-(tetrahydrofuran-2-yl)metansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ 8 Bước M và (tetrahydrofuran-2-yl)metansulfonyl clorua)		D.1.103	1,58 (**b**)	419
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)tetrahydro-2H-pyran-4-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ 8 Bước M và tetrahydro-2*H*-pyran-4-sulfonyl clorua)		D.1.104*	1,50 (**b**)	419
3-xyano-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)propan-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ 8 Bước M và 3-xyanopropan-1-sulfonyl clorua)		D.1.105*	1,51 (**b**)	402

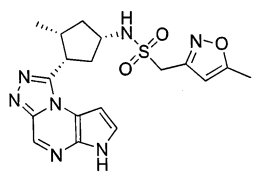
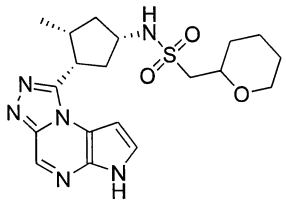
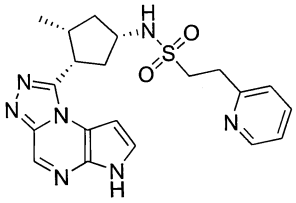
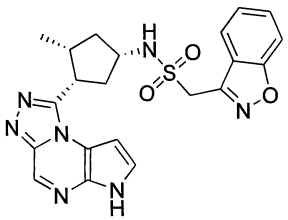
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-1-(5-metylisoxazol-3-yl)metansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ 8 Bước M và (5-metylisoxazol-3-yl)metansulfonyl clorua)		D.1.106*	1,66 (**b**)	430
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ 8 Bước M và (tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metansulfonyl clorua)		D.1.107	1,73 (**b**)	433
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-(pyridin-2-yl)etansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ 8 Bước M và 2-(pyridin-2-yl)etansulfonyl clorua)		D.1.108*	1,58 (**b**)	440
1-(2,2-dicloxyclopropyl)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ 8 Bước M và (2,2-dicloxyclopropyl)metansulfonyl clorua)		D.1.109	1,91 (**b**)	457

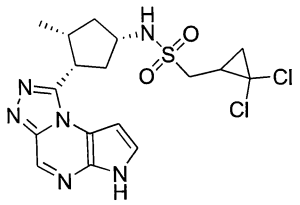
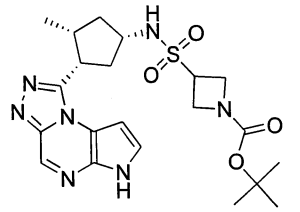
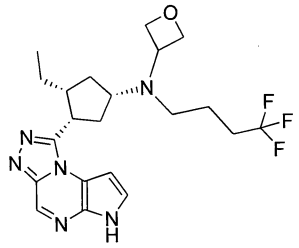
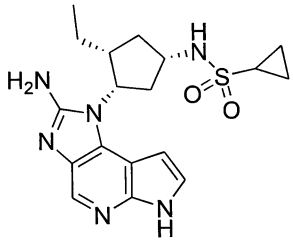
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-((1S,3R,4S)-3-metyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-3-phenylpropan-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 19.2 và 3-phenylpropan-1-sulfonyl clorua)		D.1.110*	1,90 (**b**)	439
4,4,4-triflo-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)butan-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng K từ Ví dụ điều chế 19.2 và 4,4,4-triflobutan-1-sulfonyl clorua)		D.1.111*	1,76 (**b**)	431
2-etyl-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropan-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 19.2 và 2-etylxyclopropan-1-sulfonyl clorua)		D.1.112	1,70 (**b**)	389
2-metyl-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)propan-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 19.2 và 2-metylpropan-1-sulfonyl clorua)		D.1.113*	1,67 (**b**)	377
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-phenyletansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 19.2 và 2-phenyletansulfonyl clorua)		D.1.114*	1,83 (**b**)	425

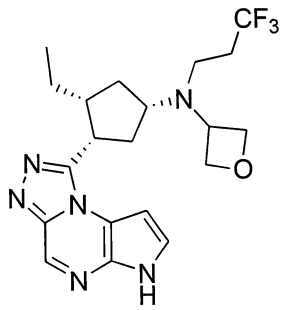
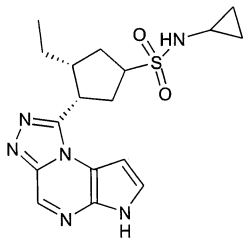
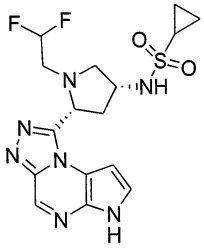
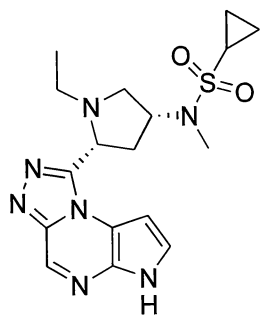
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)butan-2-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 19.2 và 2-(metylsulfonyl)butan)		D.1.115	1,63 (**b**)	377
1-xyclohexyl-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 19.2 và xyclohexylmetansulfonyl clorua)		D.1.116*	1,94 (**b**)	417
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)butan-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 19.2 và butan-1-sulfonyl clorua)		D.1.117*	1,67 (**b**)	377
2-metoxy-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)etansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng K từ Ví dụ điều chế 19.2 và 2-metoxyetansulfonyl clorua)		D.1.118*	1,38 (**b**)	379
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)propan-2-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 19.2 và propan-2-sulfonyl clorua)		D.1.119*	1,50 (**b**)	363

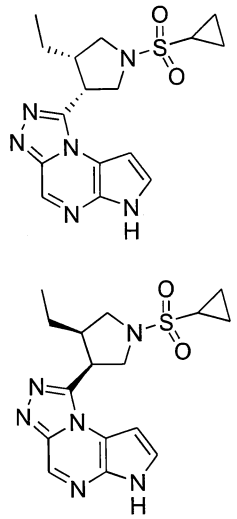
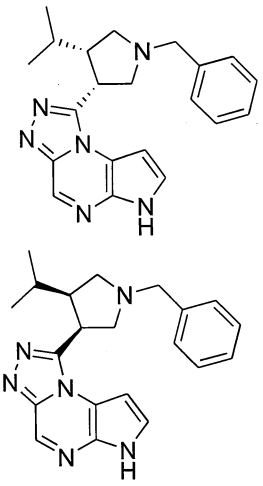
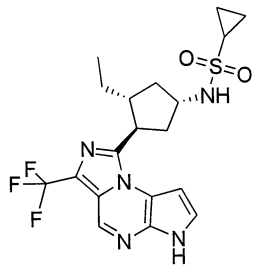
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-1-phenylmetansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 19.2 và phenylmetansulfonyl clorua)		D.1.120*	1,72 (**b**)	411
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)propan-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 19.2 và propan-1-sulfonyl clorua)		D.1.121*	1,53 (**b**)	363
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-3-metylbutan-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 19.2 và 3-metylbutan-1-sulfonyl clorua)		D.1.122*	1,80 (**b**)	391
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-1,1-diflometansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 19.2 và diflometansulfonyl clorua)		D.1.123*	1,64 (**b**)	371
4-xyano-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)butan-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 19.2 và 4-xyanobutan-1-sulfonyl clorua)		D.1.124*	1,45 (**b**)	402

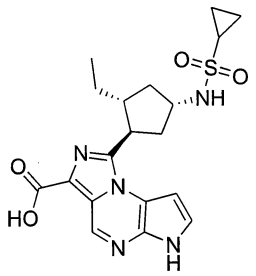
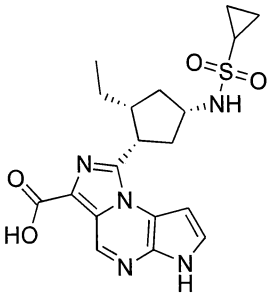
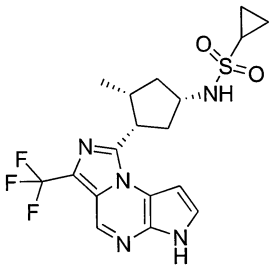
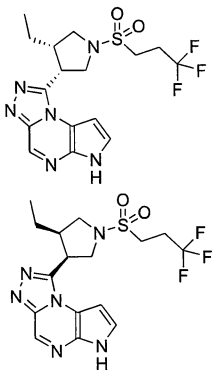
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-etoxy-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)etansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 19.2 và 2-etoxyetansulfonyl clorua)		D.1.125*	1,50 (**b**)	393
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-1-(tetrahydrofuran-2-yl)metansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 19.2 và (tetrahydrofuran-2-yl)metansulfonyl clorua)		D.1.126	1,46 (**b**)	405
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)tetrahydro-2H-pyran-4-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 19.2 và tetrahydro-2*H*-pyran-4-sulfonyl clorua)		D.1.127*	1,39 (**b**)	405
3-flo-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)propan-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 19.2 và 3-flopropan-1-sulfonyl clorua)		D.1.128*	1,48 (**b**)	381
3-xyano-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)propan-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 19.2 và 3-xyanopropan-1-sulfonyl clorua)		D.1.129*	1,39 (**b**)	388

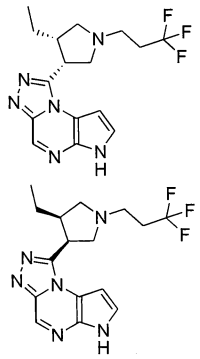
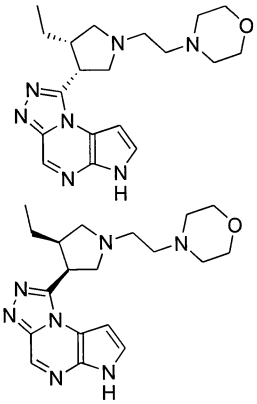
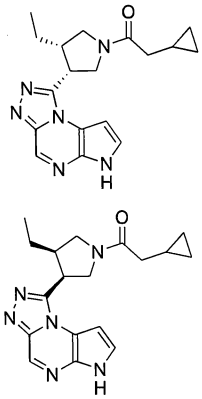
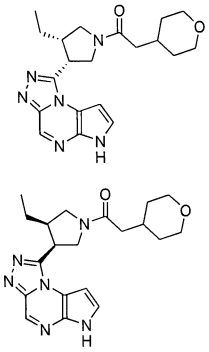
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-1-(5-metylisoxazol-3-yl)metansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 19.2 và (5-metylisoxazol-3-yl)metansulfonyl clorua)		D.1.130*	1,55 (**b**)	416
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 19.2 và (tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)metansulfonyl clorua)		D.1.131	1,63 (**b**)	419
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-(pyridin-2-yl)etansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 19.2 và 2-(pyridin-2-yl)etansulfonyl clorua)		D.1.132*	1,47 (**b**)	426
1-(benzo[*d*]isoxazol-3-yl)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metan-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 19.2 và benzo[d]isoxazol-3-ylmetansulfonyl clorua)		D.1.133*	1,77 (**b**)	452

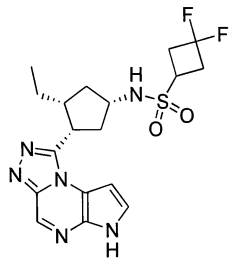
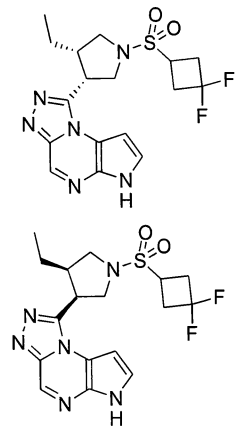
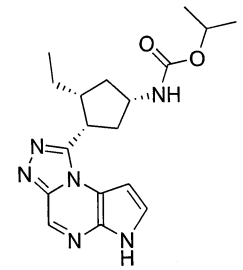
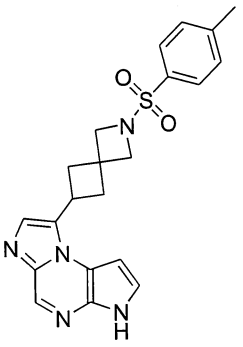
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
1-(2,2-dicloxyclopropyl)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metan-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 19.2 và (2,2-dicloxyclopropyl)metansulfonyl clorua)		D.1.134	1,81 (**b**)	443
tert-butyl 3-(*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)sulfamoyl)azetidin-1-carboxylat (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 19.2 và *tert*-butyl 3-(closulfonyl)azetidin-1-carboxylat)		D.1.135*	1,78 (**b**)	476
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-N-(4,4,4-triflobutyl)oxetan-3-amin (điều chế bằng cách sử dụng **X** từ Ví dụ 8 Bước M với oxetan-3-on [PharmaBlock R&D], **X** với 4,4,4-triflobutanal [Matrix])		D.1.136*	1,75 (**a**)	437
N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2-amino-6-tosylimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1(6*H*)-yl)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit (Ví dụ điều chế RRRR,1)		D.1.137*	1,30 (**a**)	389

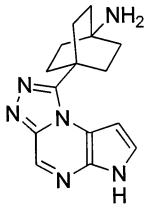
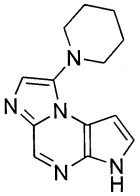
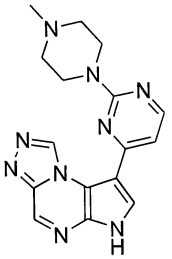
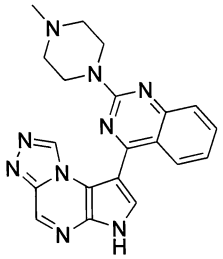
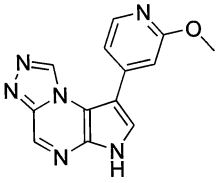
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-N-(3,3,3-triflopropyl)oxetan-3-amin (điều chế bằng cách sử dụng X từ Ví dụ 8 Bước M với oxetan-3-on [PharmaBlock], và X với 3,3,3-triflopropanal [Apollo Sci])		D.1.138*	1,91 (**b**)	423
(3*R*,4*S*)-*N*-xyclopropyl-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentan-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **EEE** từ Ví dụ điều chế QQQQ,1; **K** với xyclopropylamin)		D.1.139	1,53 (**b**)	375
N-((3*R*,5*R*)-1-(2,2-difloetyl)-5-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-yl)xyclopropansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** từ axit (2*R*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-aminopyrolidin-1,2-dicarboxylat clohydric (Acesys Pharmatech Corp) và cylcopropylsulfonylclorua, TEA, **Z** với NaOH, **A** với Ví dụ 1 Bước D, HATU và TEA, **B** với $SOCl_2$ và TEA, **E** với HCl, **S** với 1,1-diflo-2-iodoetan)		D.1.140*	1,46 (**a**)	412
N-((3R,5R)-1-etyl-5-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-yl)-N-metylxyclopropansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **K** với **a**xit (2*R*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-aminopyrolidin-1,2-dicarboxylat clohydric (Acesys Pharmatech Corp),d		D.1.141*	1,44 (**a**)	390

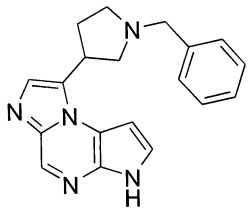
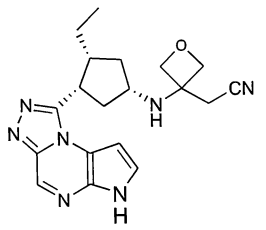
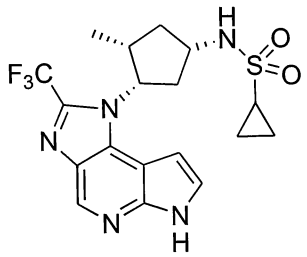
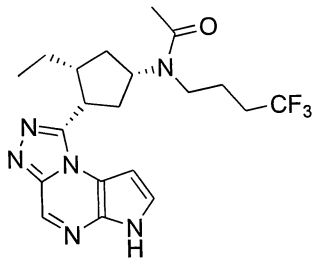
Sulfonamit	**Sản phẩm**	**Ví dụ**	**R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
cylcopropylsulfonylclorua và TEA, **Z** với NaOH, **A** với Ví dụ 1 Bước D, HATU và TEA, **B**, **E** với HCl, **X** với axetaldehyt, **S** với iodometan)				
1-((*cis*)-1-(xyclopropylsulfonyl)-4-etylpyrolidin-3-yl)-6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin (điều chế bằng cách sử dụng **K** với Ví dụ 36 Bước F và cylcopropylsulfonylclorua (Matrix) và TEA)		D.1.142	1,50 (**a**)	361
1-((*cis*)-1-benzyl-4-isopropylpyrolidin-3-yl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (điều chế bằng cách sử dụng **A** với (Ví dụ 1, Bước D) và hydroclorua của axit (*cis*)-1-benzyl-4-isopropylpyrolidin-3-carboxylic (điều chế bằng cách sử dụng **SSS** với (*Z*)-etyl 4-metylpent-2-enoat và N-benzyl-1-metoxy-N-((trimetylsilyl)metyl)metanamin (Aldrich)), **B** với TEA)		D.1.143	0,47 (**a**)	361
N-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-etyl-4-(6-tosyl-3-(triflometyl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **H** với Ví dụ điều chế 32 và Ví dụ điều chế Z.1, **OO**)		D.1.144*	2,12 (**a**)	442

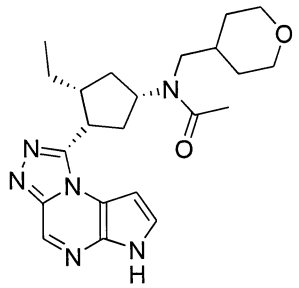
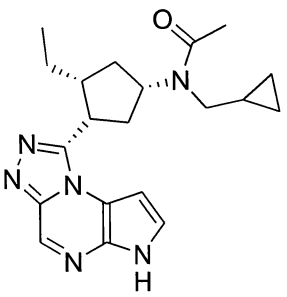
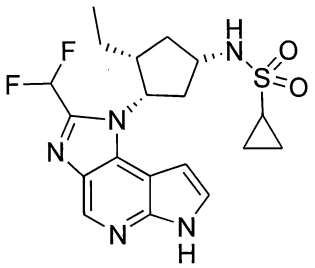
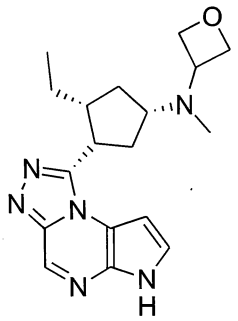
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-etyl-4-(6-tosyl-3-(triflometyl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **H** với Ví dụ điều chế 32 và Ví dụ điều chế Z.1, **OO**		D.1.145*	1,59 (**a**)	418
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-3-(triflometyl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **H** với Ví dụ điều chế 32 và Ví dụ điều chế Z.1, **OO**		D.1.146*	1,45 (**a**)	418
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-3-(triflometyl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **Y** từ Ví dụ 24 Bước J, **K** với xyclopropylsulfonyl clorua (Matrix), **H** từ Ví dụ điều chế 32 và OO)		D.1.147*	2,03 (**a**)	428
1-((*cis*)-4-etylpyrolidin-3-yl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin · hydroclorua (điều chế bằng cách sử dụng K từ Ví dụ 36, Bước F, 3,3,3-triflopropan-1-sulfonyl clorua [Matrix] và TEA)		D.1.148	1,86 (**a**)	417

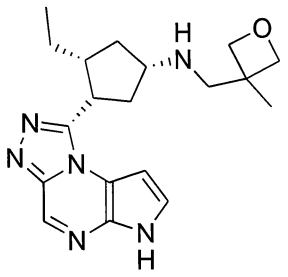
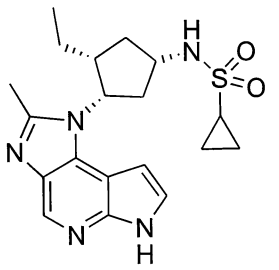
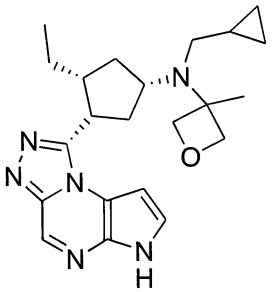
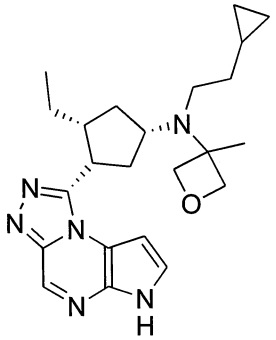
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
1-((*cis*)-4-etyl-1-(3,3,3-triflopropyl)pyrolidin-3-yl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (điều chế bằng cách sử dụng X từ Ví dụ 36, Bước F, 3,3,3-triflopropanal [Alfa Aesar], natri triaxetoxyborohydrit và DIEA)		D.1.149	1,54 (**a**)	353
4-(2-((*cis*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-yl)etyl)morpholin (điều chế bằng cách sử dụng **X** từ Ví dụ 36, Bước F, 2-morpholinoaxetaldehyt [Matrix], natri triaxetoxyborohydrit và DIEA)		D.1.150	1,35 (**a**)	370
2-xyclopropyl-1-((*cis*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-yl)etanon (điều chế bằng cách sử dụng **H** từ Ví dụ 36, Bước F, axit 2-xyclopropylaxetic, HATU [Novabiochem] và DIEA)		D.1.151	1,54 (**a**)	339
1-((*cis*)-4-etylpyrolidin-3-yl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin · hydroclorua (điều chế bằng cách sử dụng **H** từ Ví dụ 36, Bước F, axit 2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)axetic [Astatech], HATU [Novabiochem] và DIEA)		D.1.152	1,54 (**a**)	383

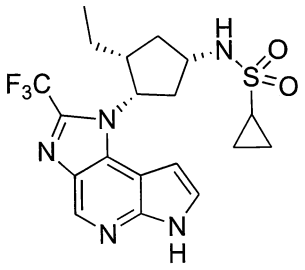
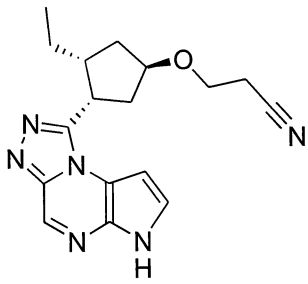
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-3,3-difloxyclobutan-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng K từ Ví dụ 8, Bước M, Ví dụ điều chế 34, và DIEA)		D.1.153	1,75 (**a**)	425
1-((*cis*)-4-etylpyrolidin-3-yl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin · hydroclorua (điều chế bằng cách sử dụng K từ Ví dụ 36, Bước F, Ví dụ điều chế 34, và DIEA)		D.1.154	1,90 (**a**)	411
isopropyl (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylcarbamat sulfonamit (Ví dụ điều chế 35)		D.1.155*	1,74 (**b**)	357
3-tosyl-8-(2-tosyl-2-azaspiro[3,3]heptan-6-yl)-3*H*-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (Ví dụ điều chế KKKK.1)		D.1.156	1,99 (**a**)	294 $(M-H)^-$

Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)bixyclo[2,2,2]octan-1-amin (Ví dụ 9 Bước F)		D.1.157	2,72 (**r**)	283
8-(piperidin-1-yl)-3-tosyl-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (điều chế bằng cách sử dụng **S** từ Ví dụ 3, Bước E và 1-(bromoacetyl)piperidin [ChemBridge], **E** với HCl, **OO,1**)		D.1.158	1,78 (**a**)	242
8-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (Ví dụ điều chế CCCCC,1)		D.1.159	1,00 (**a**)	336
8-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)quinazolin-4-yl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (điều chế bằng cách sử dụng **D** từ Ví dụ điều chế BBBBB,1 và NaOH, **GGG,1** với NBS, **K,1** với TsCl và NaH, **CCCCC** với Ví dụ điều chế 40, tetrakis(triphenylphosphin)palađi(0), LiCl, CsF, và CuI		D.1.160	1,16 (**a**)	386
8-(2-metoxypyridin-4-yl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (điều chế bằng cách sử dụng **D** từ Ví dụ điều chế BBBBB,1 và NaOH, **GGG,1** với NBS, **K,1** với TsCl và NaH, **CCCCC** với 2-metoxy-4-(tributylstannyl)pyridin [Synthonix], tetrakis(triphenylphosphin)palađ		D.1.161	1,28 (**a**)	267

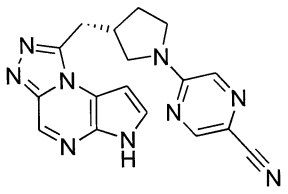
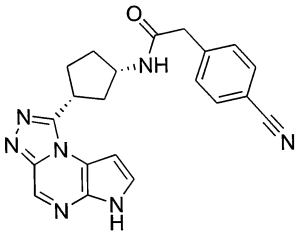
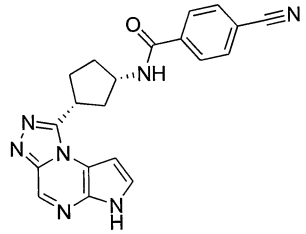
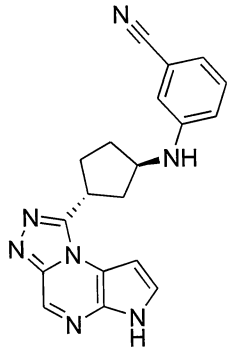
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
i(0), LiCl, CsF, và CuI				
8-(1-benzylpyrolidin-3-yl)-3-tosyl-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (điều chế bằng cách sử dụng **R** từ axit 1-benzylpyrolidin-3-carboxylic, **S** từ Ví dụ 3 Bước E, **E** với TFA, **KKKK** với PFPAA)		D.1.162	1,40 (**b**)	317
2-(3-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)oxetan-3-yl)axetonitril (điều chế bằng cách sử dụng **YYY** từ Ví dụ điều chế BB,1* và 2-(oxetan-3-yliden)axetonitril (J. Med. Chem, **2010**, *53*(8) 3227-3246) với bazơ Hunig)		D.1.163*	1,35 (**a**)	366
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-2-(triflometyl)imidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1(6*H*)-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **L** từ Ví dụ điều chế 27 và Ví dụ điều chế OOO,1 và DIEA, **K** với TsCl và NaH, **BBB**, **CCC** với TFAA, **DDD** với HCl)		D.1.164	1,95 (**a**)	428
N-(3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo [4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-*N*-(4,4,4-triflobutyl)axetamit (điều chế bằng cách sử dụng **X** từ Ví dụ 8 Bước M và 4,4,4-triflobutanal [Matrix], **CCC** với Ac_2O)		D.1.165*	1,85 (**a**)	423

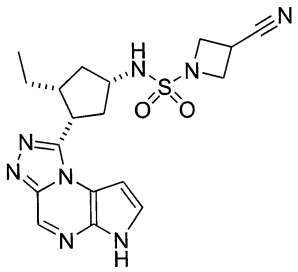
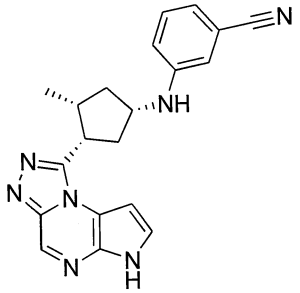
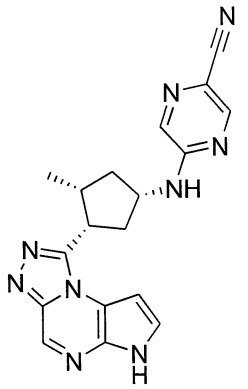
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-*N*-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metyl)axetamit (điều chế bằng cách sử dụng **X** từ Ví dụ 8 Bước M và tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbaldehyt [Pharmacore], **CCC** với Ac_2O)		D.1.166*	1,61 (**a**)	411
N-(xyclopropylmetyl)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetamit (điều chế bằng cách sử dụng **X** từ Ví dụ 8 Bước M và xyclopropancarbaldehyt, **CCC** với Ac_2O)		D.1.167*	1,73 (**a**)	367
N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2-(diflometyl)-6-tosylimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1(6*H*)-yl)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **H** từ Ví dụ 23 Bước I, axit difloaxetic, HATU, và TEA, **DDD** với TPP)		D.1.168	1,76 (**a**)	424
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-*N*-metyloxetan-3-amin (điều chế bằng cách sử dụng **X** từ Ví dụ điều chế 25 và *N*-metyloxetan-3-amin [Synthonix])		D.1.169	1,02 (**a**)	341

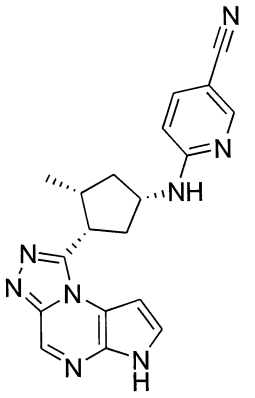
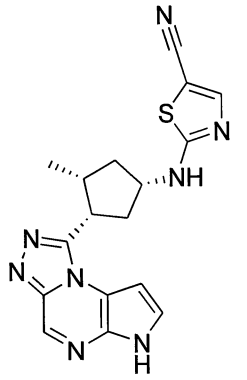
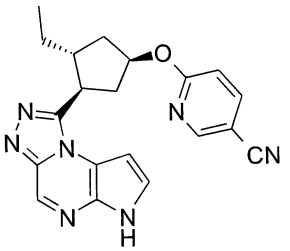
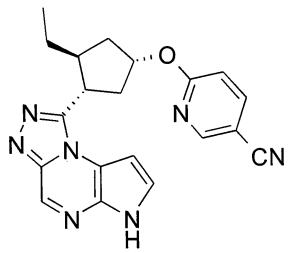
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-*N*-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin (điều chế bằng cách sử dụng **X** từ Ví dụ điều chế 25 và (3-metyloxetan-3-yl)metanamin [Synthonix])		D.1.170	1,11 (**a**)	355
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(2-metyl-6-tosylimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1(6*H*)-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **CCC** từ Ví dụ 23 Bước I và Ac_2O, **DDD** với TPP)		D.1.171	1,53 (**a**)	358
N-(xyclopropylmetyl)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-3-metyloxetan-3-amin (điều chế bằng cách sử dụng **X** từ Ví dụ điều chế 25 và 3-metyloxetan-3-amin [Synthonix], **X** sử dụng xyclopropancarbaldehyt)		D.1.172	1,23 (**a**)	395
N-(2-xyclopropyletyl)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-3-metyloxetan-3-amin (điều chế bằng cách sử dụng **X** từ Ví dụ điều chế 25 và 3-metyloxetan-3-amin [Synthonix], **X** sử dụng 2-xyclopropylaxetaldehyt [Anichem])		D.1.173	1,40 (**a**)	409

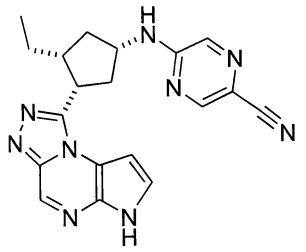
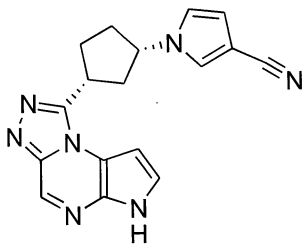
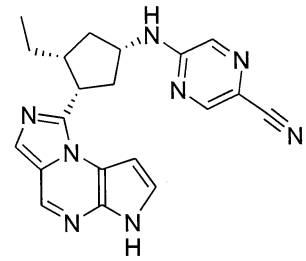
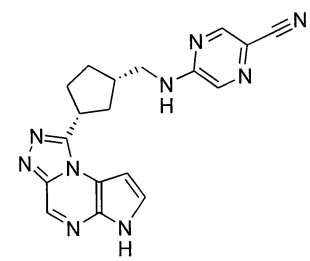
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-2-(triflometyl)imidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1(6*H*)-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **CCC** từ Ví dụ 23 Bước I và TFAA, **DDD** với HCl)		D.1.174	1,95 (**a**)	442
3-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)propannitril (điều chế bằng cách sử dụng **YYY** từ Ví dụ 41 Bước I và acrylonitril, **Z** với NaOH, **A** với Ví dụ 1 Bước D, HATU và TEA, **B** với thionyl clorua và TEA)		D.1.175	1,72 (**b**)	325

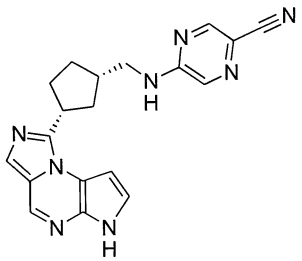
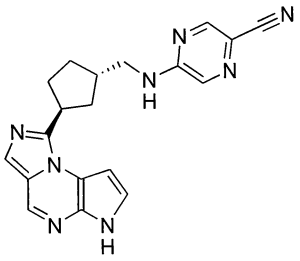
Bảng D.2 Ví dụ điều chế bằng cách sử dụng Quy trình tổng quát D với Na_2CO_3

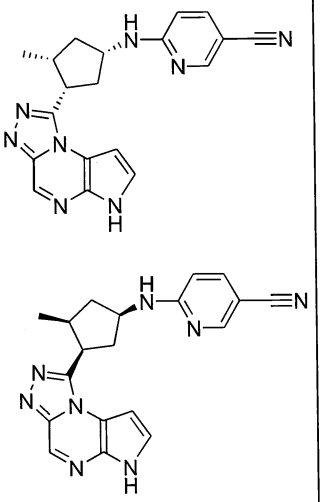
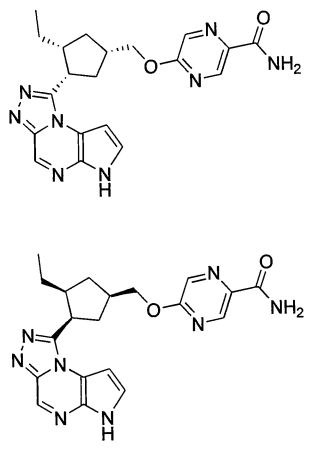
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
(*S*)-5-(3-((6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)metyl)pyrolidin-1-yl)pyrazin-2-carbonitril (Ví dụ điều chế L.1)		D.2.1*	1,46 (**a**)	346
2-(4-xyanophenyl)-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetamit (điều chế bằng cách sử dụng **E** từ Ví dụ điều chế B.1 với HCl, và **H** với axit 4-xyanophenylaxetic, EDC và DIEA)		D.2.2*	1,20 (**c**)	386
4-xyano-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)benzamit (điều chế bằng cách sử dụng E từ Ví dụ điều chế B.1 với HCl, **H** với axit 4-xyanobenzoic, EDC, và DIEA)		D.2.3*	1,16 (**c**)	372
3-((1*R*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)benzonitril (điều chế bằng cách sử dụng **PP** với Ví dụ 2, Bước F, axit 3-xyanophenylboronic và DIEA)		D.2.4*	1,91 (**a**)	344

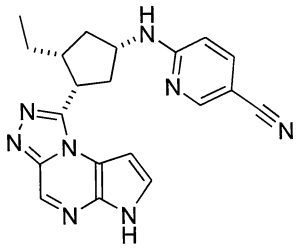
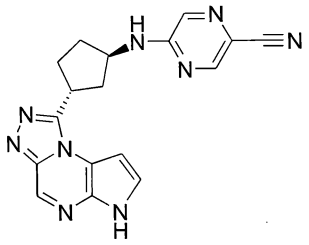
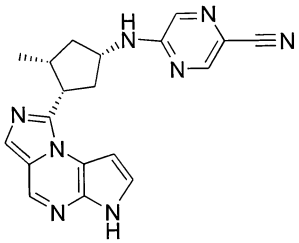
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
3-xyano-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)azetidin-1-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **DD** với Ví dụ 8, Bước M, 3-xyanoazetidin-1-sulfonyl clorua [điều chế từ **CC** với azetidin-3-carbonitril hydroclorua (Astatech) và DIEA] và TEA)		D.2.5*	1,82 (**a**)	415
3-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)-benzonitril (điều chế bằng cách sử dụng **PP** từ Ví dụ điều chế 19.2, axit 3-xyanophenyl boronic, và DIEA)		D.2.6*	2,04 (**a**)	358
5-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)-pyrazin-2-carbonitril (điều chế bằng cách sử dụng **L** từ Ví dụ điều chế 19.2, 2-clo-5-xyanopyrazin [ArkPharm], và DIEA)		D.2.7*	1,89 (**a**)	360

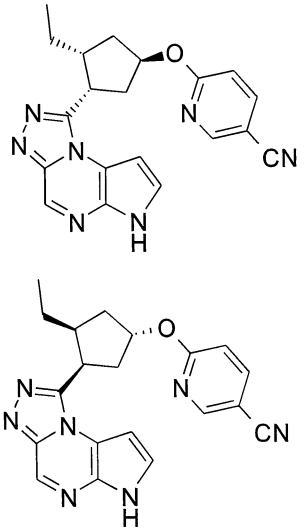
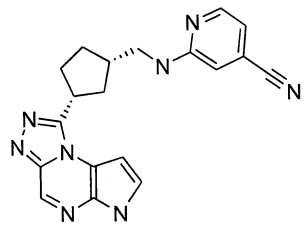
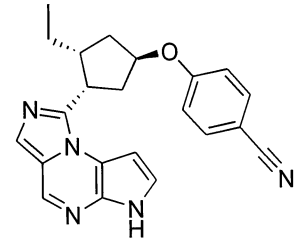
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
6-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)-nicotinonitril (điều chế bằng cách sử dụng **L** từ Ví dụ điều chế 19.2, 5-xyano-2-flopyridin [Matrix] và DIEA)		D.2.8*	1,81 (**a**)	359
2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)-thiazole-5-carbonitril (điều chế bằng cách sử dụng **L** từ Ví dụ điều chế 19.2, 2-clothiazol-5-carbonitril [ArkPharm] và DIEA)		D.2.9*	1,89 (**a**)	365
6-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)nicotinonitril và 6-((1*S*,3*S*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)-nicotinonitril (điều chế bằng cách sử dụng **II** từ 6-hydroxynicotinonitril [Asta Tech], Ví dụ điều chế FF.1 và DEAD)	 	D.2.10	2,01 (**b**)	374

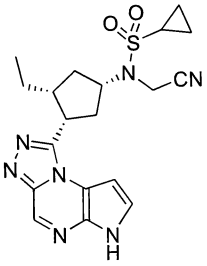
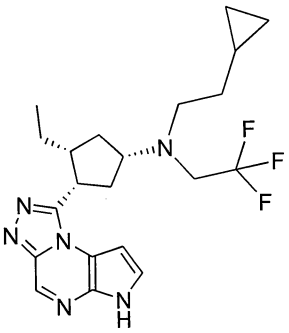
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
5-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)-pyrazin-2-carbonitril (điều chế bằng cách sử dụng **L** từ Ví dụ 8, Bước M và 2-clo-5-xyanopyrazin [ArkPharm] và DIEA)		D.2.11*	1,94 (**a**)	374
1-((1*S*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-1*H*-pyrol-3-carbonitril (Ví dụ điều chế 4)		D.2.12*	1,92 (**a**)	318
5-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)pyrazin-2-carbonitril (điều chế bằng cách sử dụng **H** từ Ví dụ 8, Bước K, Ví dụ 5, Bước C, HATU và TEA, **Q** với thuốc thử Lawesson và thủy ngân (II) trifloaxetat, **BB** với HCl, **L** với 2-clo-5-xyanopyrazin [ArkPharm] và DIEA)		D.2.13*	2,10 (**a**)	373
5-(((1*S*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metyl-amino)pyrazin-2-carbonitril (điều chế bằng cách sử dụng M từ axit (1*R*,3*S*)-3-		D.2.14*	1,79 (**a**)	360

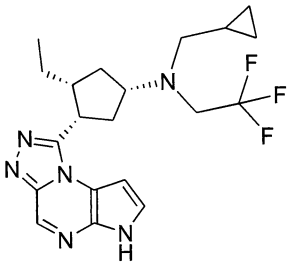
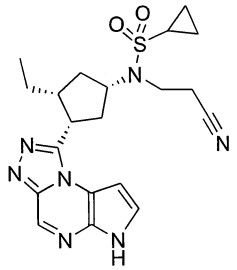
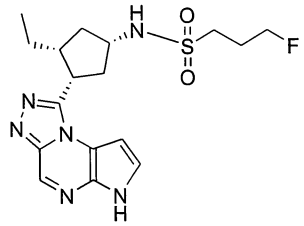
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
(aminometyl)xyclo-pentancarboxylic (AFID), **A** từ Ví dụ 1, Bước D, HATU và TEA, **C** bằng TEA, **L** bằng 2-clo-5-xyanopyrazin [ArkPharm] và DIEA)				
5-(((1*S*,3*S*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metyl-amino)pyrazin-2-carbonitril và 5-(((1*S*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metyl-amino)pyrazin-2-carbonitril (điều chế bằng cách sử dụng M từ axit (1*R*,3*S*)-3-(aminometyl)xyclo-pentancarboxylic (AFID), **H** từ Ví dụ 5, Bước C, HATU và TEA, **Q** bằng thuốc thử Lawesson và thủy ngân(II) trifloaxetat, **E** bằng HCl, **L** bằng 5-clopyrazin-2-carbonitril [ArkPharm] và DIEA)		D.2.15*	1,84 (**a**)	359
5-(((1*S*,3*S*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metyl-amino)pyrazin-2-carbonitril và 5-(((1*S*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-		D.2.16*	1,73 (**a**)	359

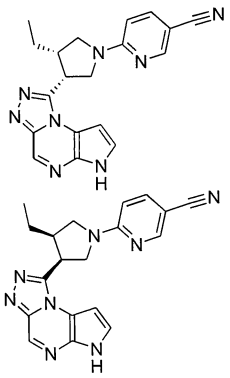
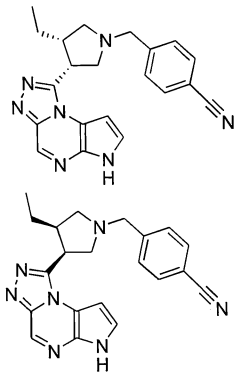
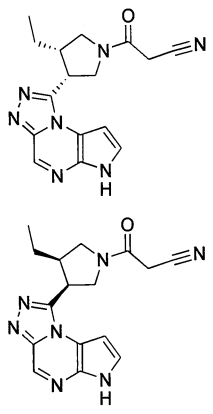
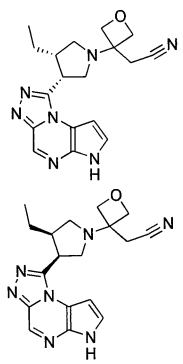
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metyl-amino)pyrazin-2-carbonitril (điều chế bằng cách sử dụng M từ axit (1*R*,3*S*)-3-(aminometyl)xyclo-pentancarboxylic (AFID), **H** từ Ví dụ 5, Bước C, HATU và TEA, **Q** bằng thuốc thử Lawesson và thủy ngân(II) trifloaxetat, **L** bằng 5-clopyrazin-2-carbonitril [ArkPharm] và DIEA)				
6-(*cis*-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)-nicotinonitril (điều chế bằng cách sử dụng **Y** từ Ví dụ điều chế 46 với $Pd(OH)_2$ on C, **Z** với NaOH, **M**, **A** từ Ví dụ 1, Bước D, HATU, và TEA, **C** bằng TEA, **L** bằng 6-flonicotinonitril [Matrix] và DIEA)		D.2.17	1,74 (**a**)	359
5-((*cis*-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metoxy)-pyrazin-2-carbonitril (điều chế bằng cách sử dụng **P** từ Ví dụ điều chế 11với LAH, **JJ** với 2-clo-5-xyanopyrazin [ArkPharm], **TT** với HCl, **A** từ Ví dụ 1, Bước D với HATU và TEA, **B** bằng TEA)		D.2.18	1,81 (**a**)	407

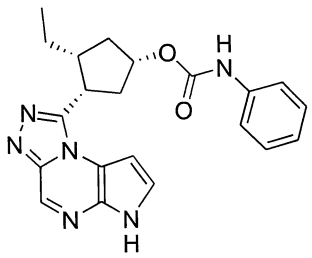
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
6-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)-nicotinonitril (điều chế bằng cách sử dụng **L** từ Ví dụ 8, Bước M và 6-flonicotinonitril [Matrix] và DIEA)		D.2.19*	2,02 (**a**)	373
5-((1*R*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)-pyrazin-2-carbonitril (điều chế bằng cách sử dụng **L** từ Ví dụ 2, Bước F, 5-clopyrazin-2-carbonitril[Ark Pharm] và DIEA)		D.2.20*	1,57 (**b**)	346
5-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)pyrazin-2-carbonitril (điều chế bằng cách sử dụng **L** từ Ví dụ điều chế 19.2, 2- clopyrazin-2-carbonitril [Ark Pharm] và DIEA)		D.2.21*	1,97 (**b**)	359

Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
6-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)-nicotinonitril và 6-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)-nicotinonitril (điều chế bằng cách sử dụng **II** từ 6-hydroxynicotino-nitril [Asta Tech], Ví dụ điều chế FF.1 và DEAD)		D.2.22	1,99 (**b**)	374
2-(((1*S*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metylamino)isonicotinonitril (điều chế bằng cách sử dụng **A** từ Ví dụ 1, Bước D, Ví dụ điều chế M.1. HATU và TEA, **B** bằng TEA; **L** với 2-floisonicotinonitril)		D.2.23*	1,69 (**a**)	359
4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)benzonitril (điều chế từ 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (WO2009152133) và Ví dụ điều chế GG,1 sử dụng **HH** bằng TMA và DIEA, **II** bằng 4-		D.2.24	2,28 (**a**)	372

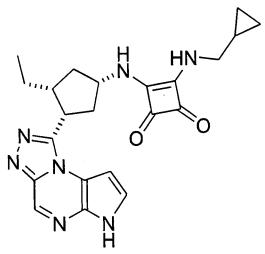
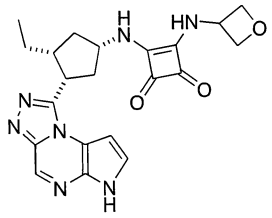
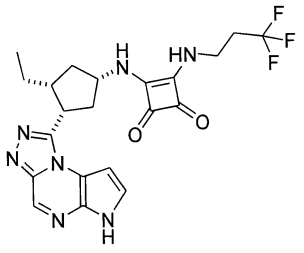
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
xyanophenol, DEAD, PPh_3, và TEA, và **Q** bằng thuốc thử Lawesson và thủy ngân (II) trifloaxetat)				
N-(xyanometyl)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng **S.1** từ *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit [WO2009152133A1] và 2-iodoaxetonitril)		D.2.25*	1,74 (**a**)	414
(1*S*,3*R*,4*S*)-*N*-(2-xyclopropyletyl)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)-*N*-(2,2,2-trifloetyl)xyclopentanamin (điều chế bằng cách sử dụng **X** từ Ví dụ điều chế 25 với 2,2,2-trifloetanamin, **X** bằng 2-xyclopropylaxetaldehyt [Anichem])		D.2.26*	2,49 (**a**)	421

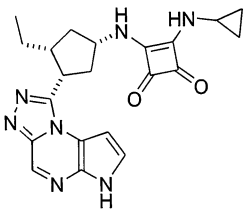
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
(1*S*,3*R*,4*S*)-*N*-(xyclopropylmetyl)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)-*N*-(2,2,2-trifloetyl)xyclopentanamin (điều chế bằng cách sử dụng **X** từ Ví dụ điều chế 25 với 2,2,2-trifloetanamin, **X** bằng xyclopropancarbaldehyt)		D.2.27*	2,31 (**a**)	407
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropan-sulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng K từ Ví dụ 8, Bước M và xyclopropropansulfonyl clorua; **YYY** từ acrylonitril với DBU)		D.2.28*	1,70 (**b**)	428
(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin (điều chế bằng cách sử dụng K từ Ví dụ 8, Bước M và 3-flopropan-1-sulfonyl clorua [Hande])		D.2.29*	1,59 (**b**)	395

Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
1-((*cis*)-4-etylpyrolidin-3-yl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin · hydroclorua (điều chế bằng cách sử dụng **L** từ Ví dụ 36, Bước F, 6-flonicotinonitril [Matrix], và TEA)		D.2.30	1,81 (**a**)	359
1-((*cis*)-4-etylpyrolidin-3-yl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin · hydroclorua (điều chế bằng cách sử dụng **X** từ Ví dụ 36, Bước F, 4-formylbenzonitril, natri triaxetoxyborohydrit và DIEA)		D.2.31	1,53 (**a**)	372
1-((*cis*)-4-etylpyrolidin-3-yl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin · hydroclorua (điều chế bằng cách sử dụng H từ Ví dụ 36, Bước F, axit 2-xyanoaxetic, HATU [Novabiochem] và DIEA)		D.2.32	1,49 (**a**)	324
1-((*cis*)-4-etylpyrolidin-3-yl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin · hydroclorua (điều chế bằng cách sử dụng **YYY** từ Ví dụ 36, Bước F, 2-(oxetan-3-yliden)axetonitril [*J. Med. Chem*, **2010**, *53*, 3227-3246], và DIEA)		D.2.33	1,55 (**a**)	352

Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl phenylcarbamat (điều chế bằng cách sử dụng **WWW** từ Ví dụ 42 Bước N và phenylamin)		D.2.34*	2,04 (**b**)	391

Bảng D.3 Ví dụ điều chế bằng cách sử dụng Quy trình tổng quát D với Na_2CO_3 sau đó là NaOH

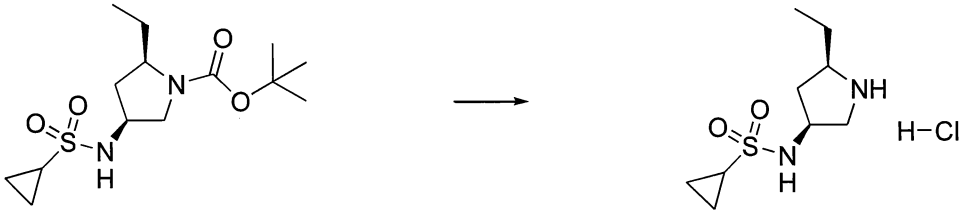
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
3-(xyclopropylmetylamino)-4-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)-xyclobut-3-en-1,2-dion (điều chế bằng cách sử dụng **TTTT** từ Ví dụ điều chế 29 và xyclopropylmetanamin)		D,3,1*	1,71 (**a**)	420
3-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)-4-(oxetan-3-ylamino)xyclobut-3-en-1,2-dion (điều chế bằng cách sử dụng **TTTT** từ Ví dụ điều chế 29 và oxetan-3-amin [Synthonix])		D,3,2*	1,55 (**a**)	422
3-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)-4-(3,3,3-triflopropylamino)xyclobut-3-en-1,2-dion (Ví dụ điều chế TTTT,1)		D,3,3*	1,58 (**a**)	462

Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
3-(xyclopropylamino)-4-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)xyclobut-3-en-1,2-dion (điều chế bằng cách sử dụng **TTTT** từ Ví dụ điều chế 29 và xyclopropylamin)		D,3,4*	1,65 (**a**)	406

Quy trình tổng quát E: Tách axit amin được bảo vệ ở Boc

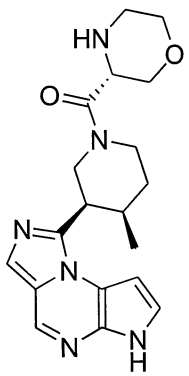
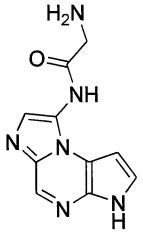
Dung dịch chứa amin được bảo vệ ở gốc Boc (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như DCM, 1,4-dioxan, hoặc MeOH), được bổ sung TFA hoặc HCl (tốt hơn là HCl 4N trong 1,4-dioxan, 2-35 đương lượng, tốt hơn là 2-15 đương lượng). Phản ứng được khuấy ở khoảng 20-100°C (tốt hơn là nhiệt độ phòng đến khoảng 60°C) trong khoảng 1-24 giờ (tốt hơn là khoảng 1-6 giờ). Trong trường hợp bất kỳ khi có nhóm axit không ổn định bổ sung (ví dụ, este t-butyl), nhóm này cũng có thể được tách trong phản ứng. Tùy chọn, TFA hoặc HCl bổ sung (tốt hơn là HCl 4N trong dung dịch 1,4-dioxan, 2-35 đương lượng, tốt hơn là 2-15 đương lượng) có thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong các trường hợp phản ứng không xảy ra hoàn toàn như được kiểm tra bởi TLC, LC/MS, hoặc HPLC. Khi phản ứng xảy ra đến mức chấp nhận được, hỗn hợp phản ứng có thể được cô trong điều kiện chân không để tạo ra amin là muối. Theo cách khác, phản ứng có thể được phân chia giữa dung môi hữu cơ (như EtOAc, DCM hoặc 1,4-dioxan) và dung dịch bazơ (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa hoặc dung dịch Na2CO3 bão hòa, tốt hơn là dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa). Lớp nước tùy chọn có thể được chiết bằng dung môi hữu cơ bổ sung như EtOAc hoặc DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp tùy chọn có thể được rửa bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan hoặc $MgSO_4$, sau đó gạn hoặc lọc, trước khi cô trong điều kiện áp suất giảm thu được hợp chất đích.

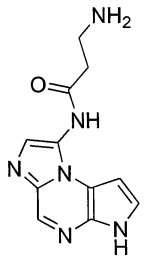
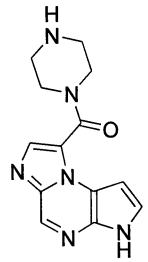
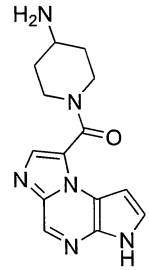
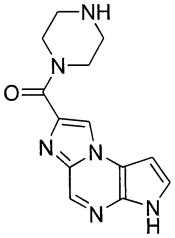
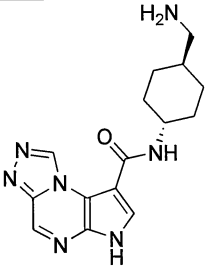
Ví dụ điều chế E.1: *N*-((3*S*,5*R*)-5-etylpyrolidin-3-yl)xyclopropansulfonamit hydroclorua

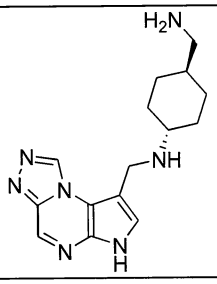
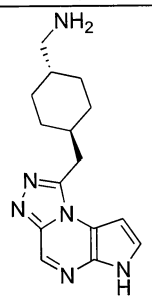
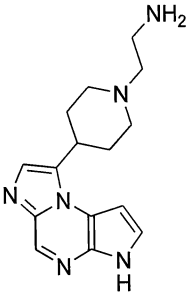
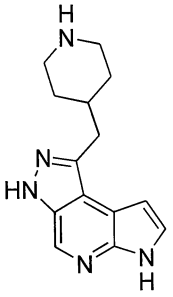


Dung dịch chứa (2*R*,4*S*)-*tert*-butyl 4-(xyclopropansulfonamido)-2-etylpyrolidin-1-carboxylat (0,95g, 2,98mmol, Ví dụ điều chế 15) trong 1,4-dioxan (7,5mL) được bổ sung HCl (4N trong 1,4-dioxan, 7,46mL, 29,8mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến khoảng 60°C. Sau khoảng 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và cô trong điều kiện chân không để thu được *N-((3S,5R)-5-etylpyrolidin-3-yl)xyclopropansulfonamit hydroclorua* thô (0,38g, 50%) là phần còn lại màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 0,63 phút; MS *m/z*: 219 $(M+H)^+$.

Bảng E.1 Ví dụ điều chế bằng cách sử dụng Quy trình tổng quát E với HCl

Amin được bảo vệ ở gốc Boc	**Sản phẩm**	**Ví dụ**	**R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
(*R*)-*tert*-butyl 3-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-carbonyl)morpholin-4-carboxylat (điều chế bằng cách sử dụng H từ Ví dụ 5, Bước J và axit (*R*)-4-(*tert*-butoxycarbonyl)morpholin-3-carboxylic [Tyger] với EDC•HCl và DIEA)		E.1.1*	1,16 (**b**)	369
tert-butyl 2-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-ylamino)-2-oxoetylcarbamat (điều chế bằng cách sử dụng **H** từ Ví dụ điều chế OO.1.1, axit *tert*-butoxycarbonylaminoaxetic [TCI], HATU và TEA, **D** bằng NaOH)		E.1.2	1,72 (**r**)	231

Amin được bảo vệ ở gốc Boc	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
tert-butyl 3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-ylamino)-3-oxopropylcarbamat (điều chế bằng cách sử dụng **H** từ Ví dụ điều chế OO.1.1, axit 3-*tert*-butoxycarbonylaminopropionic, HATU và TEA, **D** bằng NaOH)		E.1.3	2,09 (**r**)	245
tert-butyl 4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-carbonyl)piperazin-1-carboxylat (điều chế bằng cách sử dụng **D** từ Ví dụ điều chế YYYY,1 và NaOH, H bằng este tert-butyl của axit piperidin-4-yl-carbamic [Tyger], EDC, HOBt, và TEA)		E.1.4	2,75 (**r**)	271
tert-butyl 1-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-carbonyl)piperidin-4-ylcarbamat (điều chế bằng cách sử dụng **D** từ Ví dụ điều chế YYYY,1 và NaOH, H bằng este tert-butyl của axit piperazin-1-carboxylic, EDC, HOBt, và TEA)		E.1.5	2,81 (**r**)	285
tert-butyl 4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-7-carbonyl)piperazin-1-carboxylat (điều chế bằng cách sử dụng **D** từ Ví dụ điều chế 37 **và** NaOH, H bằng este tert-butyl của axit piperazin-1-carboxylic, EDC, HOBt, và TEA)		E.1.6	2,68 (**r**)	271
tert-butyl (*trans*-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-8-carboxamido)xyclohexyl)metylcarbamat (Ví dụ điều chế LL.1.1)		E.1.7	0,74 (**a**)	314

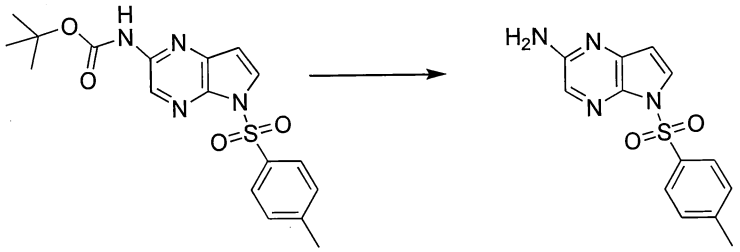
Amin được bảo vệ ở gốc Boc	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
tert-butyl (*trans*-4-((6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-8-yl)metylamino)xyclohexyl)metylcarbamat (Ví dụ điều chế X,1,1)		E.1.8	2,66 (**r**)	300
tert-butyl (*trans*-4-((6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)metyl)xyclohexyl)metylcarbamat (Ví dụ điều chế ZZZZ,1)		E.1.9	1,01 (**a**)	285
t-butyl 2-(4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-yl)etylcarbamat (điều chế bằng cách sử dụng **R** từ axit 1-(benzyloxycarbonyl)piperidin-4-carboxylic (Matrix), **S** từ Ví dụ 3 Bước E, **E** bằng TFA, **KKKK** bằng PFPAA, **D** bằng NaOH, **F**, **X** bằng *t*-butyl 2-oxoetylcarbamat)		E.1.10	2,28 (**r**)	285
tert-butyl 4-((3,6-dihydropyrazolo[4,3-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat (điều chế bằng cách sử dụng **XX** từ Ví dụ điều chế XXXX.1)		E.1.11	1,30 (**a**)	256

Quy trình tổng quát E.1: Tách bằng amin được bảo vệ ở gốc Boc

Dung dịch chứa amin được bảo vệ ở gốc Boc (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như DCM, 1,4-dioxan, MeOH, hoặc THF) được bổ sung một axit (như TFA, HCl, hoặc H_3PO_4 (tốt hơn là H_3PO_4, 1-50 đương lượng, tốt hơn là 5-10 đương lượng). Phản ứng được khuấy ở khoảng 20-100°C (tốt hơn là nhiệt độ phòng đến khoảng 65°C) trong khoảng 1-24 giờ (tốt hơn là khoảng 1-6 giờ). Trong trường hợp bất

kỳ khi có nhóm axit không ổn định bổ sung (ví dụ, este t-butyl), nhóm này cũng có thể được tách trong phản ứng. Tùy chọn, TFA, HCl, hoặc H_3PO_4 bổ sung có thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong các trường hợp phản ứng không xảy ra hoàn toàn như được kiểm tra bằng TLC, LC/MS, hoặc HPLC. Khi phản ứng xảy ra đến mức chấp nhận được, hỗn hợp phản ứng có thể được cô trong điều kiện chân không để tạo ra amin là muối. Theo cách khác, phản ứng có thể được làm mát đến khoảng -10-25°C trước khi bổ sung dung dịch bazơ (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, dung dịch Na2CO3 bão hòa,, hoặc dung dịch K_3PO_4, tốt hơn là dung dịch K_3PO_4) và tùy chọn phân chia giữa dung môi hữu cơ (như EtOAc, DCM, THF, hoặc 1,4-dioxan). Lớp nước tùy chọn có thể được chiết bằng dung môi hữu cơ bổ sung như EtOAc hoặc DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp tùy chọn có thể được rửa bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan hoặc $MgSO_4$, sau đó gạn hoặc lọc, trước khi cô trong điều kiện áp suất giảm thu được hợp chất đích.

Ví dụ điều chế E.1.1 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-amin



Dung dịch chứa *tert*-butyl 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-ylcarbamat (12,35g, 31,8mmol, Ví dụ 3 Bước E) trong THF (35mL) được bổ sung H_3PO_4 (20,16mL, 350mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến khoảng 65°C. Sau khoảng 90 phút, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến khoảng 0°C và dung dịch chứa K_3PO_4 (29,0mL, 350mmol) trong nước (100mL) được bổ sung. Loại chất kết tủa màu trắng bằng cách lọc. Lớp hữu cơ được tách riêng, sấy khô trên $MgSO_4$ khan, và cô trong điều kiện chân không để thu được *5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-amin* thô (8,58g, 94%) là chất màu nâu vàng nhạt : LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,85 phút; MS *m/z*: 289 $(M+H)^+$.

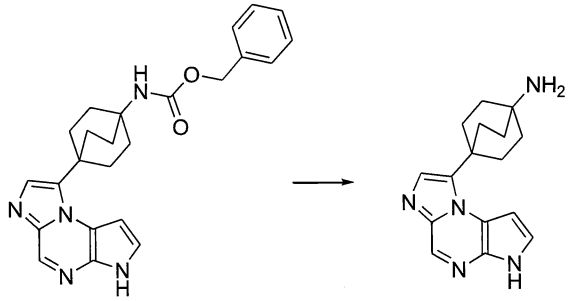
Quy trình tổng quát F: Loại nhóm bảo vệ của amin được bảo vệ ở gốc Cbz sử dụng HBr trong AcOH

Bổ sung HBr trong AcOH (40-400 đương lượng, tốt hơn là 70-90 đương lượng HBr 33% trong AcOH) vào amin được bảo vệ ở gốc Cbz (tốt hơn là 1 đương lượng) ở

khoảng 0°C đến 40°C (tốt hơn là ở nhiệt độ môi trường) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ này trong khoảng 5-45 phút (tốt hơn là khoảng 10 phút). Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc và rửa nhiều lần bằng dung môi hữu cơ như Et_2O, EtOAc, 1,4-dioxan, THF hoặc MeCN (tốt hơn là EtOAc hoặc MeCN) thu được hợp chất đích.

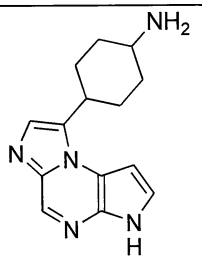
Minh họa Quy trình tổng quát F

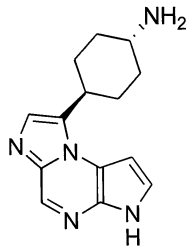
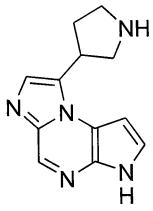
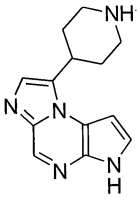
Ví dụ điều chế F.1: 4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)bixyclo[2,2,2]octan-1-amin hydrobromua.



Benzyl 4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)bixyclo[2,2,2]octan-1-ylcarbamat (0,22g, 0,529mmol, được điều chế bằng cách sử dụng **Z** từ Ví dụ điều chế N.1 và NaOH, **R** với diazometan, **S** từ Ví dụ 3, Bước E, **T** với thuốc thử Lawesson và **D** với NaOH) được hòa tan trong HBr (33% trong AcOH, 10mL) và hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 10 phút ở nhiệt độ môi trường. Sau đó, phản ứng được pha loãng với EtOAc (30mL) và chất kết tủa được tập trung bằng cách lọc, rửa nhiều lần bằng MeCN và sấy thu được *4-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)bixyclo[2,2,2]octan-1-amin hydrobromua* (0,16g, 83%) là chất rắn màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,67 phút; MS *m/z* 282 $(M+H)^+$.

Bảng F.1 Ví dụ điều chế bằng cách sử dụng Quy trình tổng quát F với HBr trong AcOH

Amin được bảo vệ ở nhóm Cbz	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
benzyl -4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclohexylcarbamat (điều chế bằng cách sử dụng **N** từ axit (*cis*)-4-aminoxyclohexancarboxylic với benzyl 2,5-dioxopyrolidin-1-yl		F.1.1	0,48 và 0,69 (**a**)	256

Amin được bảo vệ ở nhóm Cbz	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
cacbonat và Na_2CO_3, **R** với (trimetylsilyl)diazometan, **S** với Ví dụ 3 Bước E, **E** với HCl, **T** với thuốc thử Lawesson, **D** với NaOH)				
benzyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclohexylcarbamat (điều chế bằng cách sử dụng **N** từ axit (*cis*)-4-aminoxyclohexancarboxylic với benzyl 2,5-dioxopyrolidin-1-yl cacbonat và Na_2CO_3, **R** với (trimetylsilyl)diazometan, **S** với Ví dụ3 Bước E, **E** với HCl, **T** với thuốc thử Lawesson, **D** với NaOH)		F.1.2	2,77 (**r**)	256
benzyl 3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)pyrolidin-1-carboxylat (điều chế bằng cách sử dụng **R** từ axit 1-(benzyloxycarbonyl)pyrolidin-3-carboxylic (Astatech), **S** từ Ví dụ 3 Bước E, **E** với TFA, **KKKK** với PFPAA)		F.1.3	2,83 (**r**)	228
benzyl 4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-carboxylat (điều chế bằng cách sử dụng **R** từ axit 1-(benzyloxycarbonyl)piperidin-4-carboxylic (Matrix), **S** từ Ví dụ 3 Bước E, **E** với TFA, **KKKK** với PFPAA)		F.1.4	2,82 (**r**)	242

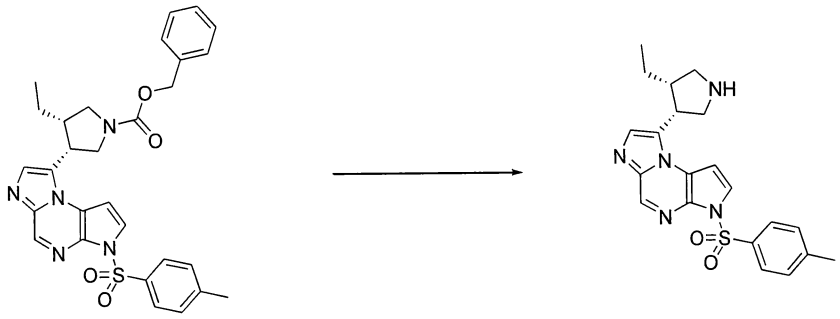
Quy trình tổng quát F.1: Loại nhóm bảo vệ của amin được bảo vệ ở gốc Cbz sử dụng HBr trong AcOH

Bổ sung HBr trong axit axetic (5-400 đương lượng, 33% HBr trong AcOH) vào amin được bảo vệ ở gốc Cbz (tốt hơn là 1 đương lượng) ở khoảng từ 0°C đến 40°C (tốt hơn là ở nhiệt độ môi trường) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ này trong khoảng

0,5 – 5 giờ (tốt hơn là khoảng 1 giờ). Phản ứng được xử lý bằng một trong số các phương pháp sau. Phương pháp 1: Chất kết tủa được thu gom lại bằng cách lọc và rửa nhiều lần bằng dung môi hữu cơ như Et_2O, EtOAc, 1,4-dioxan, THF hoặc MeCN (tốt hơn là EtOAc hoặc MeCN) thu được hợp chất đích. Phương pháp 2: Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và dung môi hữu cơ thích hợp (như Et_2O). Các lớp được khuấy trong thời gian ngắn và lớp hữu cơ được gạn. Lặp lại việc này (3-10 lần) và lớp hữu cơ được bỏ đi. Lớp nước được bazơ hóa bằng dung dịch bazơ (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa hoặc dung dịch Na2CO3 bão hòa, tốt hơn là dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa) và chiết bằng dung môi hữu cơ thích hợp (như EtOAc, DCM hoặc Et_2O). Các lớp hữu cơ kết hợp tùy chọn có thể được rửa bằng nước muối và cô trong điều kiện chân không *hoặc* sấy khô trên Na_2SO_4 khan, hoặc $MgSO_4$ và sau đó gạn hoặc lọc trước khi cô trong điều kiện áp suất giảm thu được hợp chất đích.

Minh họa Quy trình tổng quát F.1

Ví dụ điều chế F.1.1: 8-((*cis*)-4-etylpyrolidin-3-yl)-3-tosyl-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin



Dung dịch chứa (cis)-benzyl 3-etyl-4-(3-tosyl-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)pyrolidin-1-carboxylat (0,838g, 1,541mmol, được điều chế bằng cách sử dụng E từ Ví dụ 36 Bước D với TFA, **N**, **R**, **S.1** với Ví dụ 3 Bước E, và **T** với thuốc thử Lawesson) được bổ sung dung dịch chứa HBr (2,50mL, 15,19mmol, 33% trong axit axetic). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 giờ. Phản ứng được pha loãng với Et_2O (50mL) và nước (20mL). Các lớp được khuấy trong khoảng 3 phút và lớp hữu cơ được gạn sau đó quy trình này được lặp lại 5 lần. Lớp nước được làm mát đến khoảng 0°C được bazơ hóa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (10mL) đến độ pH khoảng 7. Lớp nước được chiết với EtOAc (3 x 50mL), gom được, và sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô thu được chất rắn màu nâu. Chất rắn được

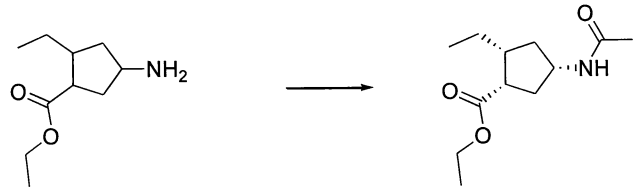
hòa tan trong DCM (50mL) và rửa bằng nước (3 x 20mL), sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô thu được *8-((cis)-4-etylpyrolidin-3-yl)-3-tosyl-3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin* (0,453, 61%) là cắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,73 phút; MS *m/z*: 410 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát G: Tạo axetamit

Dung dịch chứa amin (tốt hơn là 1 đương lượng) trong pyridin (5-25 đương lượng, tốt hơn là 10 đương lượng) ở khoảng 0-25°C (tốt hơn là khoảng 0°C) được bổ sung Ac_2O (2-10 đương lượng, tốt hơn là 5 đương lượng). Nếu phản ứng được làm mát, tiếp tục khuấy ở nhiệt độ thấp hơn trong khoảng 5-30 phút (tốt hơn là 10-15 phút) và sau đó làm ấm đến nhiệt độ môi trường. Sau khoảng 1-24 giờ (tốt hơn là 2-16 giờ), phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và phân chia giữa dung môi hữu cơ như EtOAc hoặc DCM (tốt hơn là EtOAc) và dung dịch axit như dung dịch HCl (1-6N, tốt hơn là 1N). Tùy chọn, các lớp được tách và lớp hữu cơ rửa bằng dung dịch axit như dung dịch HCl (1-6 N, tốt hơn là 1 N), dung dịch bazơ như dung dịch $NaHCO_3$ hoặc dung dịch Na_2CO_3 (tốt hơn là dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa), và nước muối. Sau đó, lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc qua miếng Florisil® trong khi rửa bằng dung môi hữu cơ bổ sung như EtOAc hoặc DCM (tốt hơn là EtOAc), và cô trong điều kiện áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát G

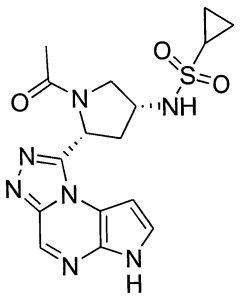
Ví dụ điều chế G.1*: (1*S*,2*R*,4*S*)-etyl 4-axetamido-2-etylxyclopentancarboxylat



Dung dịch chứa etyl 4-amino-2-etylxyclopentancarboxylat (49,0g, 264mmol, Ví dụ 8, Bước I) trong pyridin (214mL, 2645mmol) được làm mát đến khoảng 0°C. Ac_2O (125mL, 1322mmol) được bổ sung và tiếp tục khuấy ở khoảng 0°C trong khoảng 15 phút. Dung dịch thu được được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng 12 giờ. Phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và EtOAc (500mL) và dung dịch HCl (1 N, 200mL) được bổ sung vào. Các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa

bằng dung dịch HCl (1 N, 200mL), dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 200mL) và nước muối (150mL), sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc qua miếng Florisil® trong khi rửa bằng EtOAc (600mL), và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được chất rắn màu trắng đục (52g) được tinh chế bằng cách sử dụng Quy trình tổng quát **AA** (Bảng 2, Phương pháp **24**, R_t = 8,2 phút, hoặc = dương tính) thu được *(1S,2R,4S)-etyl 4-axetamido-2-etylxyclopentancarboxylat* (20,3g, 34%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,82 phút; MS *m/z*: 228 $(M+H)^+$.

Bảng G.1: Các ví dụ được điều chế bằng cách sử dụng Quy trình tổng quát G

Amin	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-((3*R*,5*R*)-5-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-yl)xyclopropansulfonamit (điều chế bằng cách sử dụng K từ axit (2*R*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-aminopyrolidin-1,2-dicarboxylat clohydric (Acesys Pharmatech Corp) và xylcopropylsulfonylclorua, TEA, **Z** với NaOH, **A** với HATU và TEA, **B** với $SOCl_2$ và TEA, **E** với HCl.		G.1.1 *	1,13	390

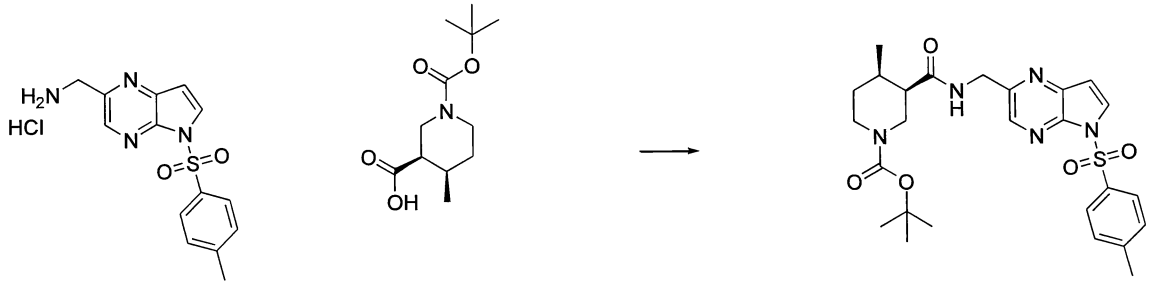
Quy trình tổng quát H: Tạo amit từ axit carboxylic và amin

Dung dịch hoặc huyền phù chứa axit carboxylic (1-5 đương lượng, tốt hơn là 1,0 đương lượng) và amin hoặc muối của amin (1-5 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như DCM, DCE, THF, hoặc 1,4-dioxan, tốt hơn là DCM) được bổ sung thuốc thử kết hợp peptit (như BOP-Cl, IBCF, HATU, hoặc EDC•HCl, tốt hơn là HATU, 1-10 đương lượng, tốt hơn là 1-1,5 đương lượng), bazơ (như TEA, DIEA, hoặc pyridin, tốt hơn là DIEA, 0-20 đương lượng, tốt hơn là 3 đương lượng). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 15 phút đến 24 giờ (tốt hơn là khoảng 45 phút-16 giờ). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng một trong số các phương pháp sau. Phương pháp 1: Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước hoặc dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Các lớp được tách. Lớp nước tùy chọn được chiết bằng dung môi hữu cơ bổ sung như EtOAc hoặc DCM. Lớp hữu cơ (hoặc

các lớp gom được) tùy chọn được rửa bằng nước, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và/hoặc nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$ khan hoặc Na_2SO_4, lọc hoặc gạn, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phương pháp 2: Hỗn hợp phản ứng thô được lọc qua miếng silica gel, rửa bằng dung môi thích hợp (như EtOAc, MeOH, hoặc DCM, tốt hơn là MeOH), và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phương pháp 3: hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký mà không cần xử lý.

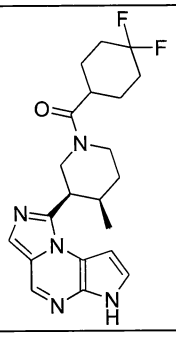
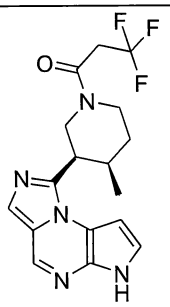
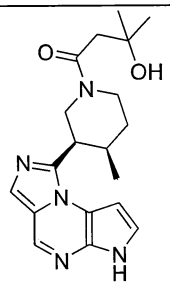
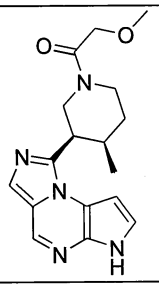
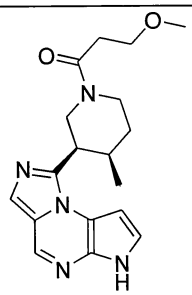
Minh họa Quy trình tổng quát H

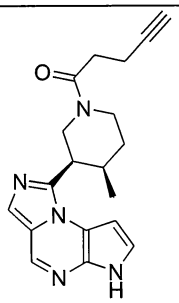
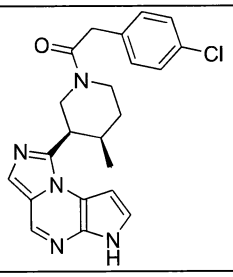
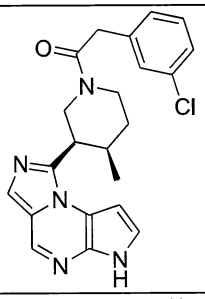
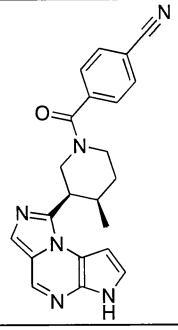
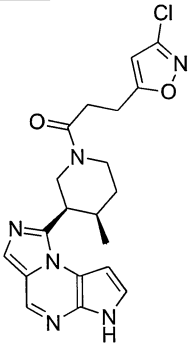
Ví dụ điều chế H.1*: (3*R*,4*R*)-*tert*-butyl 4-metyl-3-((5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat

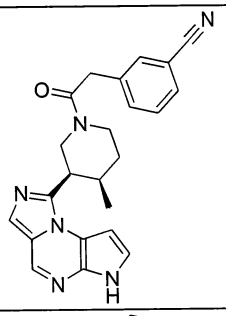
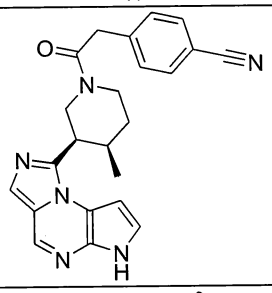
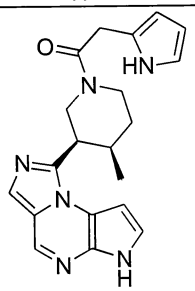
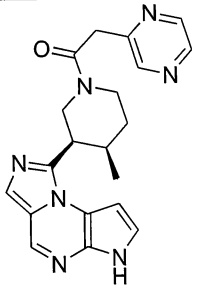
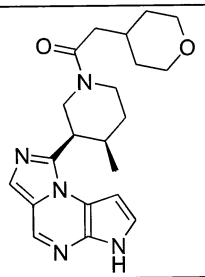
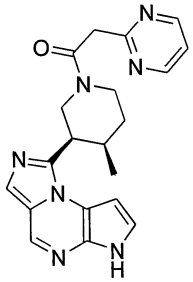


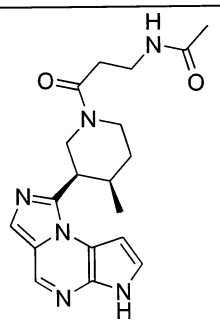
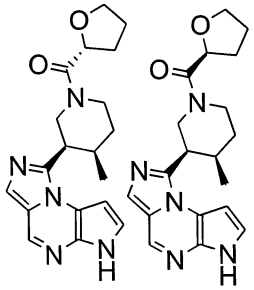
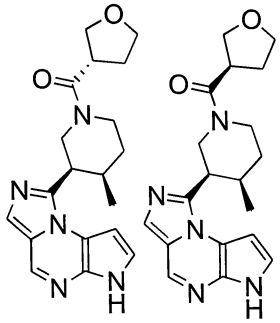
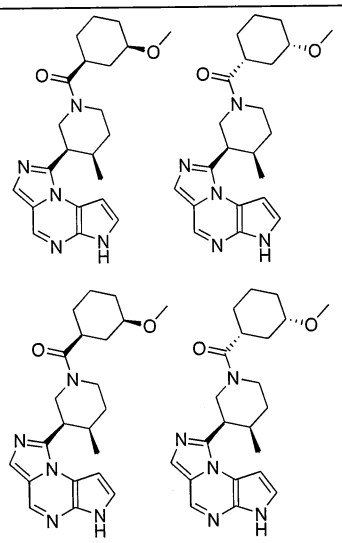
Huyền phù chứa (5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (34,0g, 100mmol, Ví dụ 5, Bước C), axit (3*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-metylpiperidin-3-carboxylic (24,43g, 100mmol, Ví dụ 5, Bước F) và HATU (38,2g, 100mmol) trong DCM (700mL) được bổ sung DIEA (52,6mL, 301mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 45 phút. Phản ứng được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (300mL). Lớp hữu cơ được tách riêng, sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô *trong điều kiện chân không.* Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (330g) sử dụng 33-100% EtOAc trong heptan thu được *(3R,4R)-tert-butyl-4-metyl-3-((5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)metylcarbamoyl)-piperidin-1-carboxylat* (53g, 96%) là bọt màu vàng nhạt : LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,40 phút; MS *m/z*: 528 $(M+H)^+$.

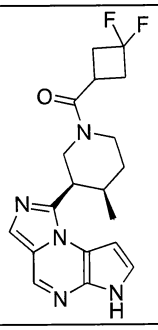
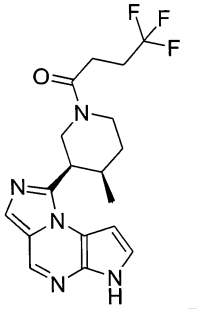
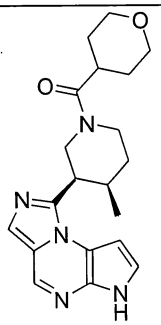
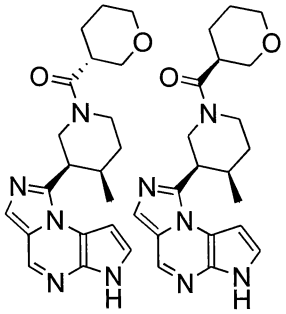
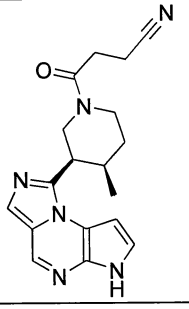
Bảng H. 1 Các ví dụ được điều chế từ 1-((3*R*,4*R*)-4-metylpiperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua (Ví dụ 5, Bước J) sử dụng Quy trình tổng quát H với EDC•HCl và DIEA

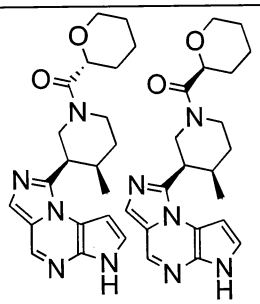
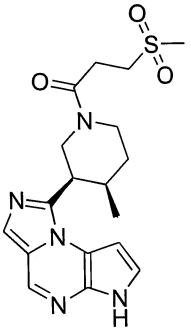
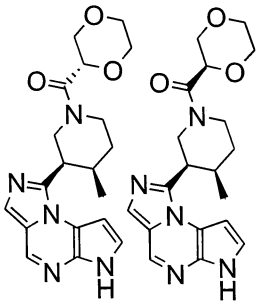
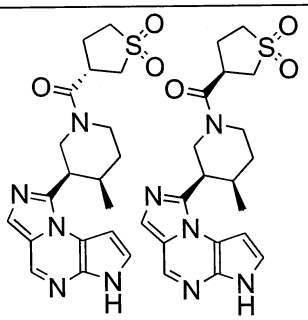
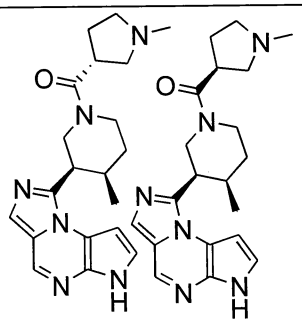
Axit carboxylic	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
Axit 4,4-difloxyclohexancarboxylic		H.1.1*	1,82 (**b**)	402
Axit 3,3,3-triflopropanoic		H.1.2*	1,68 (**b**)	366
Axit 3-hydroxy-3-metylbutanoic (Fluka)		H.1.3*	1,49 (**b**)	356
Axit 2-metoxyaxetic		H.1.4*	1,39 (**b**)	328
Axit 3-metoxypropanoic		H.1.5*	1,44 (**b**)	342

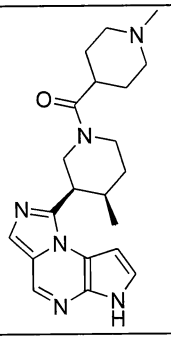
Axit carboxylic	**Sản phẩm**	**Ví dụ**	**R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
Axit pent-4-ynoic (Fluka)		H.1.6*	1,59 (**b**)	336
Axit 2-(4-clophenyl)axetic		H.1.7*	1,90 (**b**)	408
Axit 2-(3-clophenyl)axetic		H.1.8*	1,91 (**b**)	408
Axit 4-xyanobenzoic		H.1.9*	1,68 (**b**)	385
Axit 3-(3-cloisoxazol-5-yl)propanoic (Matrix)		H.1.10*	1,78 (**b**)	413

Axit carboxylic	**Sản phẩm**	**Ví dụ**	**R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
Axit 2-(3-xyanophenyl)axetic		H.1.11 *	1,71 (**b**)	399
Axit 2-(4-xyanophenyl)axetic		H.1.12 *	1,70 (**b**)	399
Axit 2-(1*H*-pyrol-2-yl)axetic (Tyger)		H.1.13 *	1,62 (**b**)	363
Axit 2-(pyrazin-2-yl)axetic (Astatech)		H.1.14 *	1,37 (**b**)	376
Axit 2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)axetic (Astatech)		H.1.15 *	1,49 (**b**)	382
Axit 2-(pyrimidin-2-yl)axetic (Caymen Chemical)		H.1.16 *	1,56 (**b**)	376

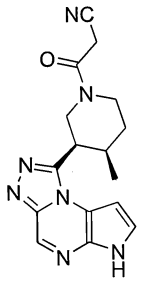
Axit carboxylic	**Sản phẩm**	**Ví dụ**	**R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
Axit 3-axetamidopropanoic		H.1.17 *	1,29 (**b**)	369
Axit tetrahydrofuran-2-carboxylic		H.1.18 *	1,45 (**b**)	354
Axit tetrahydrofuran-3-carboxylic		H.1.19 *	1,43 (**b**)	354
Axit 3-metoxyxyclohexancarboxylic		H.1.20 *	1,62, 1,69 (**b**)	396

Axit carboxylic	**Sản phẩm**	**Ví dụ**	**R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
Axit 3,3-difloxyclobutancarboxylic (Waterstone)		H.1.21 *	1,75 (**b**)	374
Axit 4,4,4-triflobutanoic (Matrix)		H.1.22 *	1,78 (**b**)	380
Axit tetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxylic (Matrix)		H.1.23 *	1,75 (**b**)	368
Axit tetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxylic (Chem Impex)		H.1.24 *	1,74 (**b**)	368
Axit 3-xyanopropanoic (Tyger)		H.1.25 *	1,65 (**b**)	337

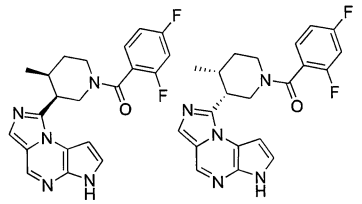
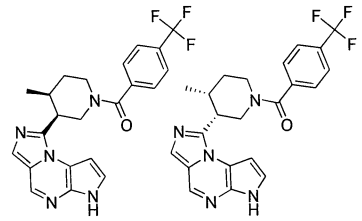
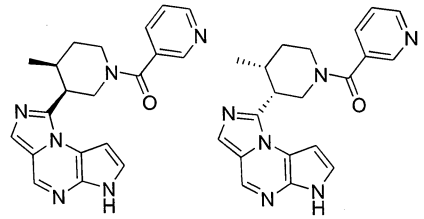
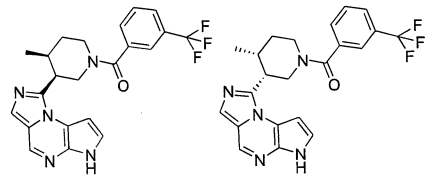
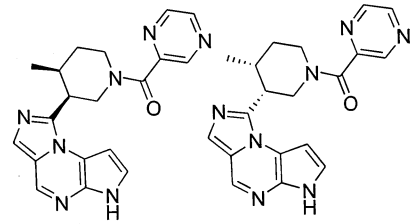
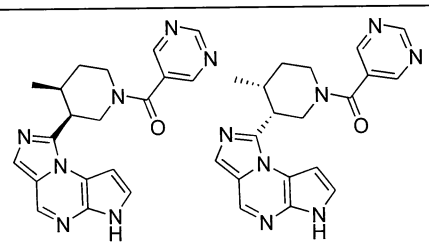
Axit carboxylic	**Sản phẩm**	**Ví dụ**	**R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
Axit tetrahydro-2*H*-pyran-2-carboxylic (Acella Chembio Co.)		H.1.26 *	1,76 (**b**)	368
Axit 3-(metylsulfonyl)propanoic (Enamin)		H.1.27 *	1,36 (**b**)	390
Axit 1,4-dioxan-2-carboxylic (Enamin)		H.1.28 *	1,41 (**b**)	370
Axit tetrahydrothiophen-3-carboxylic -1,1-dioxit		H.1.29 *	1,41 (**b**)	402
Axit 1-metylpyrolidin-3-carboxylic (Chembridge)		H.1.30 *	1,18 (**b**)	367

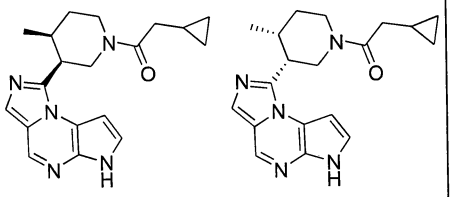
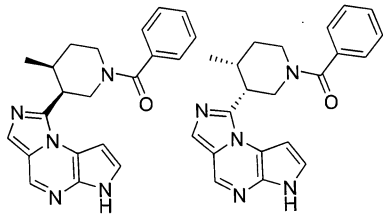
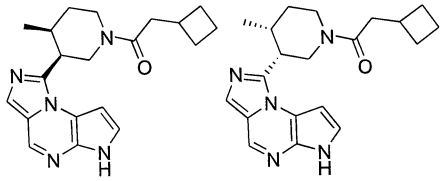
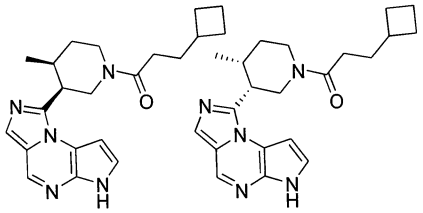
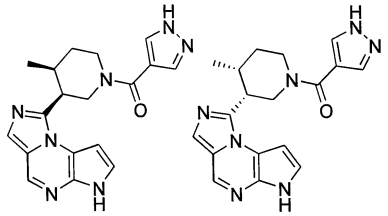
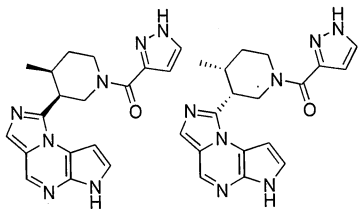
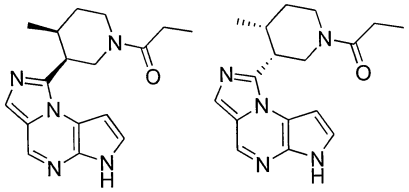
Axit carboxylic	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
Axit 1-metylpiperidin-4-carboxylic (Astatech)		H.1.31 *	1,19 (**b**)	381

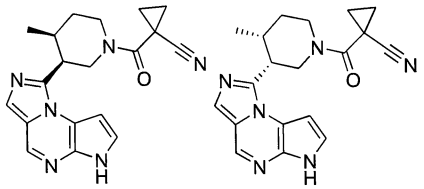
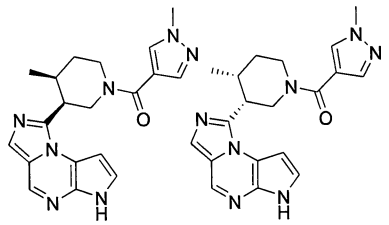
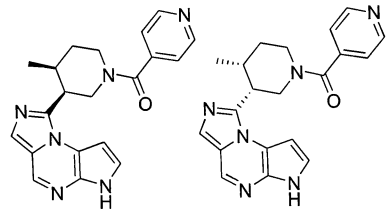
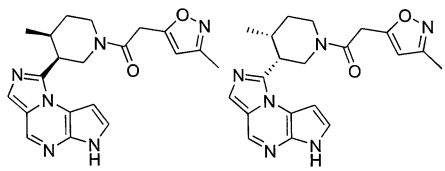
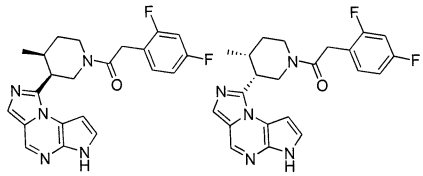
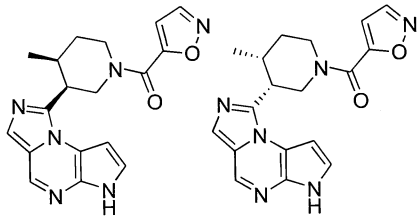
Bảng H.2 Các ví dụ được điều chế từ 1-((3*R*,4*R*)-4-metylpiperidin-3-yl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin hydroclorua (điều chế bằng cách sử dụng A từ Ví dụ 1, Bước D và Ví dụ 5, Bước F, HATU và DIEA; B với DIEA; D với NaOH; E với HCl) sử dụng Quy trình tổng quát H với EDC•HCl và DIEA

Axit Carboxylic	Sản phẩm	Ví dụ	Rt phút (Bảng 1, Phương pháp)	m/z ESI+ (M+H)+
Axit 2-xyanoaxetic		H.2.1*	1,23 (**b**)	324

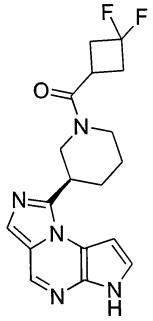
Bảng H.3 Các ví dụ được điều chế từ 1-(*cis*)-4-metylpiperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua (điều chế bằng cách sử dụng D từ Ví dụ điều chế Q.1 với NaOH, và E với HCl 4N trong 1,4-dioxan) sử dụng quy trình tổng quát H với HATU và DIEA

Axit carboxylic	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
Axit 2,4-diflobenzoic		H.3.1	1,79 (**b**)	396
axit 4-(triflometyl) benzoic		H.3.2	1,96 (**b**)	428
Axit nicotinic		H.3.3	1,41 (**b**)	361
axit 3-(triflometyl) benzoic		H.3.4	1,97 (**b**)	428
Axit pyrazin-2-carboxylic		H.3.5	1,40 (**b**)	362
axit pyrimidin-5-carboxylic [Frontier Scientific]		H.3.6	1,37 (**b**)	362

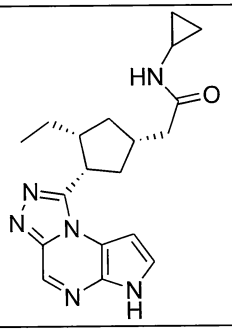
Axit carboxylic	**Sản phẩm**	**Ví dụ**	**R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
Axit 2-xyclopropylaxetic [Lancaster]		H.3.7	1,62 (**b**)	338
Axit benzoic		H.3.8	1,69 (**b**)	360
axit 2-xyclobutylaxetic [Beta Pharmaceuticals]		H.3.9	1,78 (**b**)	352
axit 3-xyclobutylpropanoic [ChemBridge]		H.3.10	1,91 (**b**)	366
Axit 1*H*-pyrazol-4-carboxylic		H.3.11	1,32 (**b**)	350
axit 1*H*-pyrazol-3-carboxylic [Oakwood]		H.3.12	1,34 (**b**)	350
Axit propionic		H.3.13	1,49 (**b**)	312

Axit carboxylic	**Sản phẩm**	**Ví dụ**	**R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
Axit 1-xyanoxyclopropan carboxylic		H.3.14	1,60 (**b**)	349
Axit 1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylic		H.3.15	1,37 (**b**)	364
Axit isonicotinic		H.3.16	1,44 (**b**)	361
Axit 2-(3-metylisoxazol-5-yl)axetic		H.3.17	1,52 (**b**)	379
Axit 2-(2,4-diflophenyl)axetic		H.3.18	1,84 (**b**)	410
Axit isoxazol-5-carboxylic		H.3.19	1,52 (**b**)	351

Bảng H.4 Các ví dụ được điều chế từ (*R*)-1-(piperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua (Ví dụ 6, Bước H) sử dụng Quy trình tổng quát H với EDC•HCl và DIEA

Axit carboxylic	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
Axit 3,3-difloxyclobutancarboxylic (Waterstone)		H.4.1*	1,86 (**b**)	360

Bảng H.5 Các ví dụ được điều chế từ xyclopropanamin (Aldrich) sử dụng Quy trình tổng quát H với HATU và TEA

Axit carboxylic	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 2, Phương pháp a)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
axit 2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*] pyrazin-1-yl)xyclopentyl) axetic (Ví dụ W,1,2)		H.5.1	1,45	353

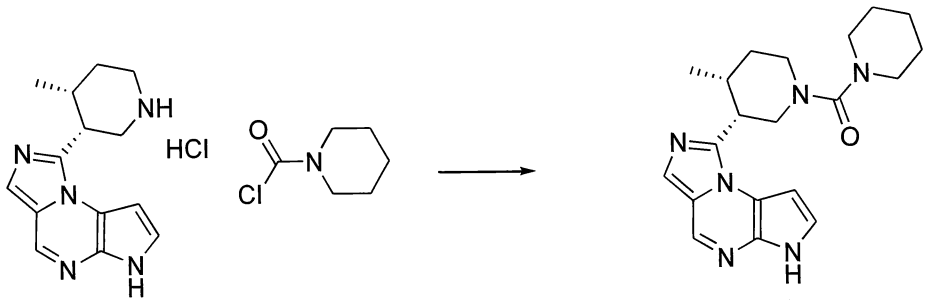
Quy trình tổng quát I: Tạo ure từ amin và carbamoyl clorua

Bình phản ứng chứa amin hoặc muối của amin (1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như THF hoặc 1,4-dioxan, tốt hơn là THF) được bổ sung bazơ (như DIEA hoặc TEA, tốt hơn là TEA [3-5 đương lượng, tốt hơn là 4 đương lượng]) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 0-30 phút (tốt hơn là khoảng 5 phút) sau đó bổ sung carbamoyl clorua (0,5-2 đương lượng, tốt hơn là 0,75 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 0-90°C (tốt hơn là khoảng 45°C) trong khoảng 2-24 giờ (tốt hơn là khoảng 18 giờ). Hỗn hợp phản ứng được để cho đạt đến nhiệt độ phòng. Tùy chọn, loại

dung môi hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô có thể được phân chia giữa dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM) và nước, dung dịch bazơ (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa) hoặc nước muối. Các lớp được tách và lớp hữu cơ tùy chọn được rửa bằng nước, dung dịch bazơ (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa) hoặc nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan hoặc $MgSO_4$, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được hợp chất đích.

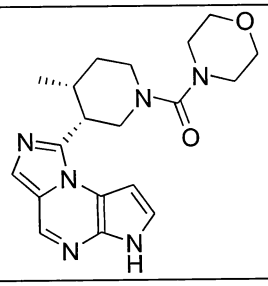
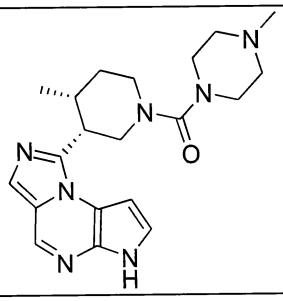
Minh họa Quy trình tổng quát I

Ví dụ I.1.1*: ((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)(piperidin-1-yl)metanon

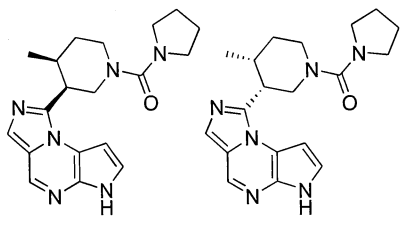
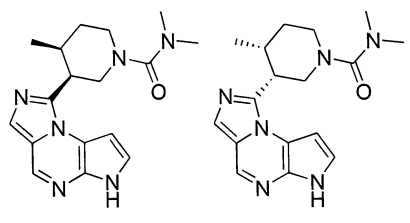


Bình đáy tròn được nạp 1-((3*R*,4*R*)-4-metylpiperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua (0,050g, 0,17mmol, Ví dụ 5, Bước J), TEA (0,10mL, 0,69mmol) trong THF (1,6mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 5 phút ở nhiệt độ môi trường và sau đó piperidin-1-carbonyl clorua (0,019g, 0,13mmol) được bổ sung. Phản ứng được gia nhiệt ở khoảng 45°C trong khoảng 18 giờ, làm mát to nhiệt độ phòng, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô này được hòa tan trong DCM (5mL) và rửa bằng nước (3mL), sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu này được tinh chế bằng RP-HPLC (Bảng 1, Phương pháp **f**) thu được *((3R,4R)-3-(6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)(piperidin-1-yl)metanon* (0,018g, 8%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,80 phút; MS *m/z* 367 $(M+H)^+$.

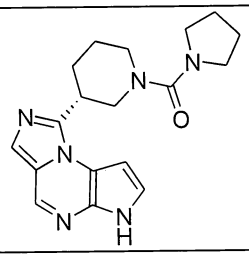
Bảng I.1 Các ví dụ được điều chế từ 1-((3*R*,4*R*)-4-metylpiperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua (Ví dụ 5, Bước J) sử dụng Quy trình tổng quát I với TEA

Carbamoyl clorua	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
morpholin-4-carbonyl clorua		I.1.2*	1,48 (**b**)	369
4-metyl-1-piperazincarbonyl clorua hydroclorua		I.1.3*	1,22 (**b**)	382

Bảng I.2 Các ví dụ được điều chế từ 1-(*cis*-4-metylpiperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua (điều chế bằng cách sử dụng D từ Ví dụ điều chế Q.1 với NaOH, và E với HCl 4N trong 1,4-dioxan) sử dụng Quy trình tổng quát I với TEA

Carbamoyl clorua	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
1-pyrolidincarbonyl clorua		I.2.1	1,63 (**b**)	353
dimetylcarbamoyl clorua		I.2.2	1,52 (**b**)	327

Bảng I.3 Ví dụ điều chế từ (*R*)-1-(piperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua (Ví dụ 6, Bước H) sử dụng Quy trình tổng quát I với TEA

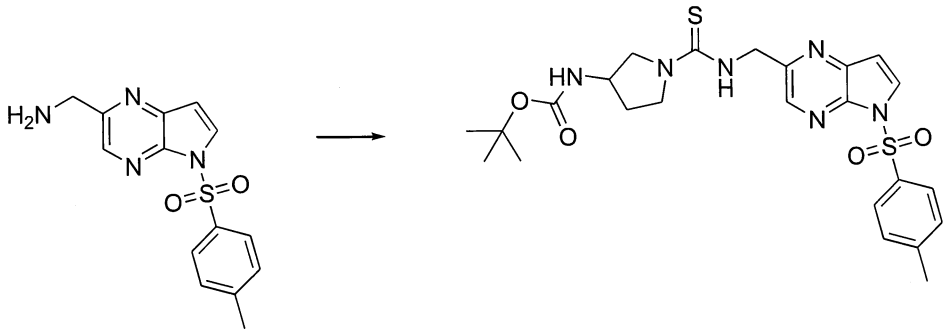
Carbamoyl clorua	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
1-pyrolidincarbonyl clorua		I.3.1*	1,53 (**b**)	339

Quy trình tổng quát J: Tạo ure hoặc thioure lần lượt sử dụng CDI hoặc thiocarbonyldiimidazol

Dung dịch hoặc bột nhão chứa amin hoặc muối của amin (1-3 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ như DCM, THF, hoặc DMF (tốt hơn là DCM) ở khoảng -20-40°C (tốt hơn là khoảng 0°C) được bổ sung bazơ hữu cơ, như TEA, DIEA, pyridin (tốt hơn là TEA) (1-10 đương lượng, tốt hơn là 1-3 đương lượng) sau đó CDI hoặc 1,1'-thiocarbonyldiimidazol (0,5-2 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng). Sau khoảng 0,5-24 giờ (tốt hơn là khoảng 0,5-1 giờ), amin hoặc muối của amin thứ hai (1-10 đương lượng, tốt hơn là 3 đương lượng) được bổ sung gọn vào hoặc là dung dịch hoặc bột nhão trong dung môi hữu cơ như DCM, THF, hoặc DMF (tốt hơn là DCM). Phản ứng được giữ ở khoảng 0°C trong khoảng 10-60 phút (tốt hơn là khoảng 15-30 phút) và sau đó phản ứng được để cho ấm đến nhiệt độ phòng. Sau khoảng 1-48 giờ (tốt hơn là khoảng 12-16 giờ), hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa dung môi hữu cơ (như EtOAc, DCM hoặc 1,4-dioxan) và dung dịch bazơ (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa hoặc dung dịch Na2CO3 bão hòa, tốt hơn là dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa). Tùy chọn, hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được phân chia như trên. trong hai trường hợp, sau đó lớp nước tùy chọn được chiết bằng dung môi hữu cơ bổ sung như EtOAc hoặc DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp tùy chọn có thể được rửa bằng nước muối và cô trong điều kiện chân không *hoặc* sấy khô trên Na_2SO_4 khan hoặc $MgSO_4$ và sau đó gạn hoặc lọc trước khi cô trong điều kiện áp suất giảm thu được hợp chất đích. Chất trung gian và hợp chất cuối cùng được điều

chế thông qua Quy trình tổng quát tùy chọn có thể được tinh chế sử dụng một hoặc nhiều phương pháp tinh chế được mô tả trên.

Ví dụ điều chế J.1: *tert*-butyl 1-((5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metylcarbamothioyl)pyrolidin-3-ylcarbamat



Bột nhão chứa (5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (0,50g, 1,5mmol, Ví dụ 5, Bước C) trong DCM (10mL) ở khoảng 0°C được bổ sung TEA (0,226mL, 1,62mmol). Cho vào hỗn hợp phản ứng đồng nhất, bổ sung dung dịch chứa 1,1'-thiocarbonyldiimidazol (0,29g, 1,6mmol) trong DCM (10mL). Sau khoảng 30 phút, bột nhão chứa *tert*-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat (0,83g, 4,4mmol, TCI) trong DCM (10mL), bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi khuấy trong khoảng 20 phút, hỗn hợp phản ứng được để cho ấm đến nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong khoảng 15 giờ, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (30mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Lớp hữu cơ được tách riêng, cô trong điều kiện chân không, và tinh chế bằng sắc ký trên silica gel, rửa giải bằng EtOAc 20-40% trong DCM để thu được *tert-butyl 1-((5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)metylcarbamothioyl)pyrolidin-3-ylcarbamat* (0,54g, 69%) là dạng thủy tinh màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,37 phút; MS *m/z*: 531 $(M+H)^+$.

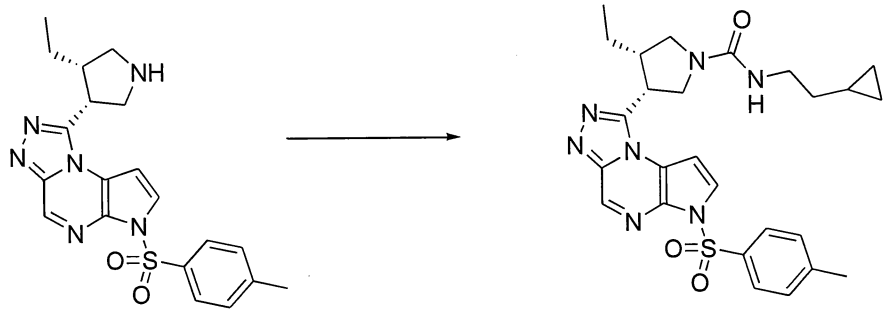
Quy trình tổng quát J,1: Tạo ra ure hoặc thioure sử dụng lần lượt CDI hoặc thiocarbonyldiimidazol

Dung dịch hoặc bột nhão chứa amin hoặc muối của amin (1-3 đương lượng, tốt hơn là 1-2 đương lượng) trong dung môi hữu cơ như DCM, THF, hoặc DMF (tốt hơn là DMF) ở khoảng 20 – 80°C (tốt hơn là khoảng 65°C) được bổ sung tùy chọn bazơ hữu cơ, như TEA, DIEA, pyridin (tốt hơn là TEA) (1-10 đương lượng, tốt hơn là 1-5 đương lượng) sau đó CDI hoặc 1,1'-thiocarbonyldiimidazol (0,5-2 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng). Sau khoảng 0,5-24 giờ (tốt hơn là khoảng 1-3 giờ), amin hoặc muối của

amin thứ hai (1-10 đương lượng, tốt hơn là 1-3 đương lượng) được bổ sung cẩn thận vào hoặc là dung dịch hoặc bột nhão trong dung môi hữu cơ như DCM, THF, hoặc DMF (tốt hơn là DMF). Phản ứng được giữ ở khoảng 20 – 80°C (tốt hơn là khoảng 65°C) trong khoảng 2 – 24 giờ (tốt hơn là khoảng 3 giờ). Nếu hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt, nó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa dung môi hữu cơ (như EtOAc, DCM hoặc 1,4-dioxan) và dung dịch bazơ (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa hoặc dung dịch Na2CO3 bão hòa, tốt hơn là dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa). Tùy chọn, hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được phân chia như trên. trong cả hai trường hợp, sau đó lớp nước được tùy chọn chiết bằng dung môi hữu cơ bổ sung như EtOAc hoặc DCM. Các lớp hữu cơ gom được tùy chọn có thể được rửa bằng nước muối và cô trong điều kiện chân không *hoặc* sấy khô trên Na_2SO_4 khan hoặc $MgSO_4$ và sau đó gạn hoặc lọc trước khi cô trong điều kiện áp suất giảm thu được hợp chất đích. Tùy chọn, hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế trực tiếp.

Minh họa Quy trình tổng quát J,1

Ví dụ điều chế J.1.1: (*cis*)-*N*-(2-xyclopropyletyl)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-carboxamit

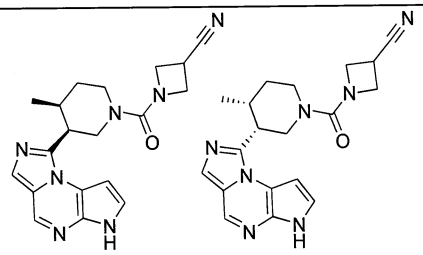
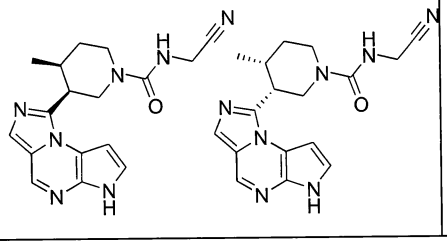


Dung dịch chứa 2-xyclopropyletanamin (0,068g, 0,804mmol, Oakwood) trong DMF (3mL) được bổ sung CDI (0,150g, 0,926mmol). Dung dịch này được khuấy ở khoảng 65°C trong khoảng 2 giờ.

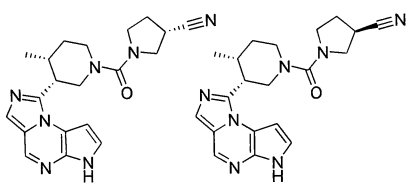
1-((*cis*)-4-etylpyrolidin-3-yl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (0,250g, 0,609mmol, Ví dụ 36, bước F) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được tiếp tục gia nhiệt ở khoảng 65°C. Sau khoảng 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng. Loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel, rửa giải bằng gradient của MeOH 0-10% trong

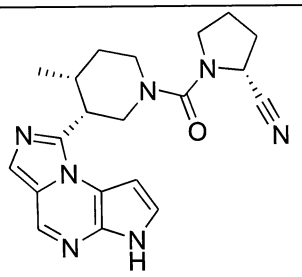
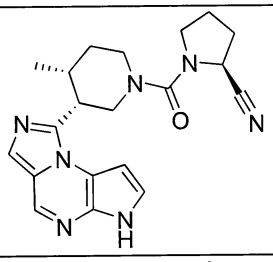
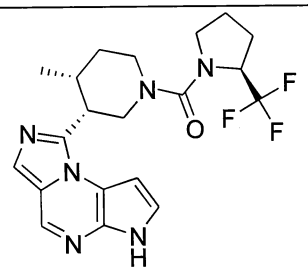
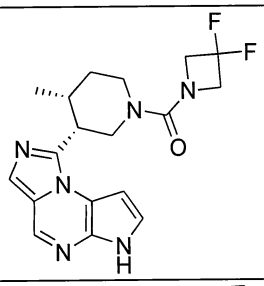
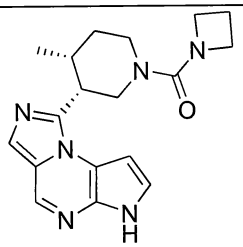
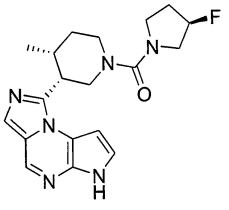
DCM thu được *(cis)-N-(2-xyclopropyletyl)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-carboxamit* (0,238g, 64%) ở dạng sản phẩm: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,17 phút; MS *m/z*: 522 $(M+H)^+$.

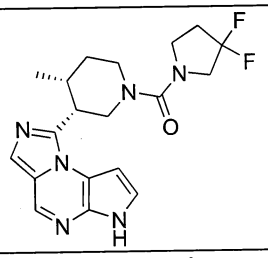
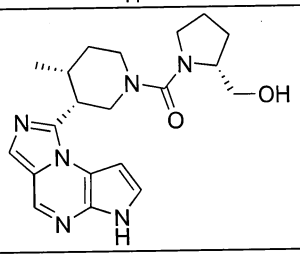
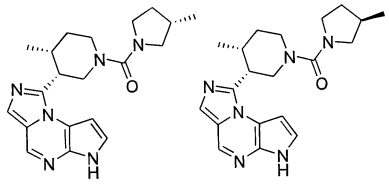
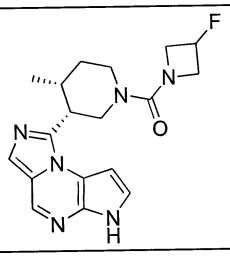
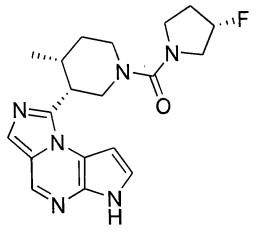
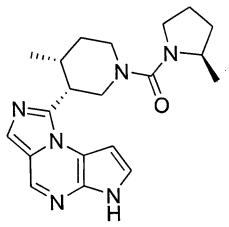
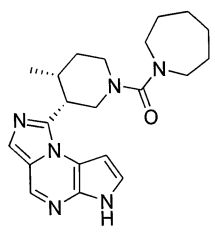
Bảng J.1 Các ví dụ được điều chế từ 1-(*cis*)-4-metylpiperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua (điều chế bằng cách sử dụng D từ Ví dụ điều chế Q.1 với NaOH, và E với HCl 4N trong 1,4-dioxan) sử dụng Quy trình tổng quát J với CDI

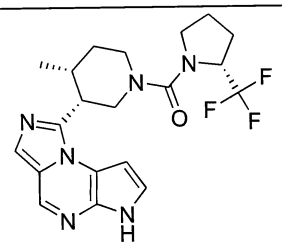
Amin hoặc Amin hydroclorua	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
azetidin-3-carbonitril hydroclorua [AstaTech Inc]		J.1.1	1,48 (**b**)	364
2-aminoaxetonitril		J.1.2	1,37 (**b**)	338

Bảng J.2. Các ví dụ được điều chế từ 1-((3*R*,4*R*)-4-metylpiperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua (Ví dụ 5, Bước J) sử dụng Quy trình tổng quát J với CDI

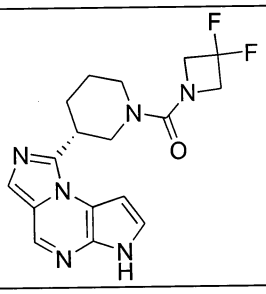
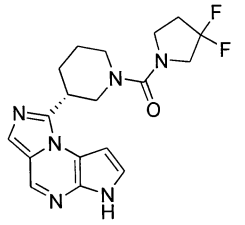
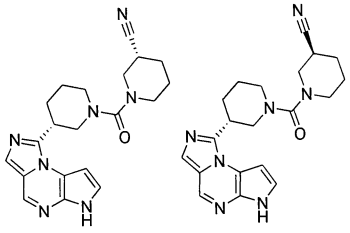
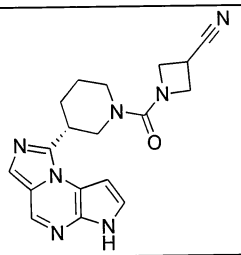
Amin hoặc Amin hydroclorua	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
pyrolidin-3-carbonitril hydroclorua [Tyger]		J.2.1*	1,51 (**b**)	378

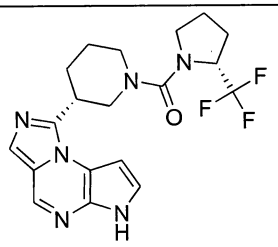
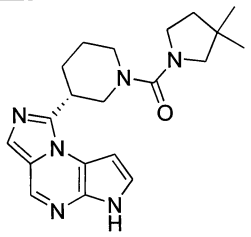
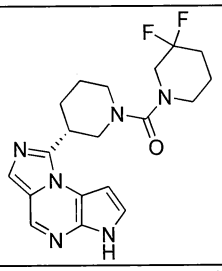
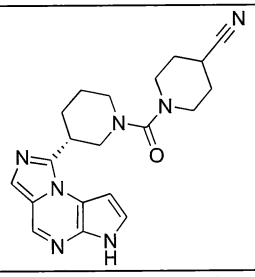
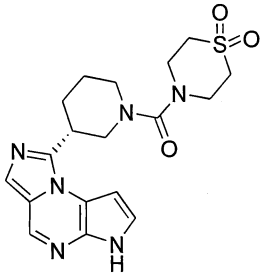
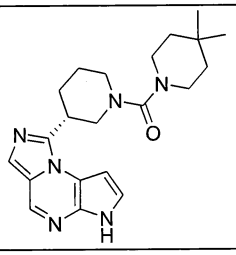
Amin hoặc Amin hydroclorua	**Sản phẩm**	**Ví dụ**	**R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
(*R*)-pyrolidin-2-carbonitril hydroclorua [AstaTech Inc]		J.2.2*	1,61 (**b**)	378
(*S*)-pyrolidin-2-carbonitril hydroclorua [AstaTech Inc]		J.2.3*	1,63 (**b**)	378
(*S*)-2-(triflometyl)pyrolidin		J.2.4*	1,99 (**b**)	421
3,3-difloazetidin hydroclorua		J.2.5*	1,71 (**b**)	375
azetidin		J.2.6*	1,51 (**b**)	339
(*R*)-3-flopyrolidin hydroclorua		J.2.7*	1,59 (**b**)	371

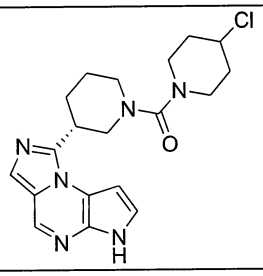
Amin hoặc Amin hydroclorua	**Sản phẩm**	**Ví dụ**	**R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
3,3-diflopyrolidin hydroclorua		J.2.8*	1,71 (**b**)	389
(*R*)-pyrolidin-2-ylmethanol		J.2.9*	1,45 (**b**)	383
3-metylpyrolidin [Tyger]		J.2.10*	1,75 (**b**)	367
3-floazetidin hydroclorua [Parkway Scientific]		J.2.11*	1,53 (**b**)	357
(*S*)-3-flopyrolidin hydroclorua		J.2.12*	1,56 (**b**)	371
(*R*)-2-metylpyrolidin		J.2.13*	1,74 (**b**)	367
hexametylenimin		J.2.14*	1,87 (**b**)	381

Amin hoặc Amin hydroclorua	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
(*R*)-2-(triflometyl)pyrolidin		J.2.15*	2,03 (**b**)	421

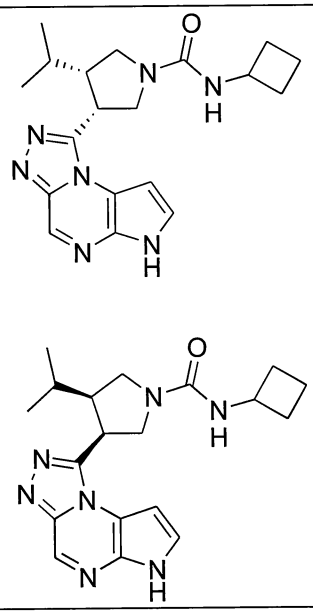
Bảng J.3 Các ví dụ được điều chế từ (*R*)-1-(piperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua (Ví dụ 6, Bước H) sử dụng Quy trình tổng quát J với CDI và pyridin

Amin hoặc Amin hydroclorua	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
3,3-difloazetidin hydroclorua		J.3.1*	1,56 (**b**)	361
3,3-diflopyrolidin hydroclorua		J.3.2*	1,60 (**b**)	375
piperidin-3-carbonitril [ChemBridge-BB]		J.3.3*	1,55 (**b**)	378
azetidin-3-carbonitril hydroclorua [AstaTech Inc]		J.3.4*	1,36 (**b**)	350

Amin hoặc Amin hydroclorua	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
(*R*)-2-(triflometyl)pyrolidin		J.3.5*	1,76 (**b**)	407
3,3-dimetylpyrolidin hydroclorua [Matrix Scientific]		J.3.6*	1,75 (**b**)	367
3,3-diflopiperidin hydroclorua		J.3.7*	1,71 (**b**)	389
piperidin-4-carbonitril [Oakwood]		J.3.8*	1,48 (**b**)	378
thiomorpholin 1,1-dioxit [TCI-Europe]		J.3.9*	1,31 (**b**)	403
4,4-dimetylpiperidin hydroclorua [Matrix Scientific]		J.3.10*	1,93 (**b**)	381

Amin hoặc Amin hydroclorua	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
4-clopiperidin hydroclorua [AstaTech Inc]		J.3.11*	1,72 (**b**)	387

Bảng J.4 Các ví dụ được điều chế từ 1-((3*R*,4*S*)-4-isopropylpyrolidin-3-yl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin (điều chế bằng cách sử dụng Y từ Ví dụ D,1,143) sử dụng Quy trình tổng quát J với CDI

Amin hoặc Amin hydroclorua	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
Xyclobutanamin (Aldrich)		J.4.1	1,58 (**a**)	368

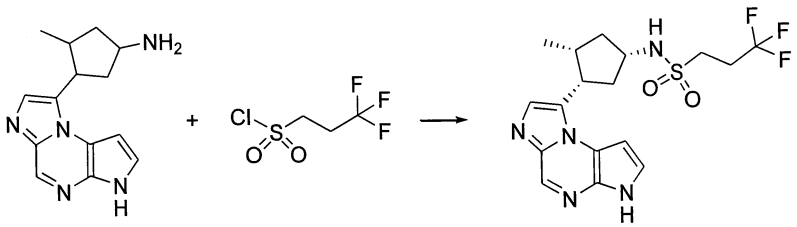
Quy trình tổng quát K: Tạo ra sulfonamit từ amin

Hỗn hợp chứa amin hoặc muối của amin (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ như THF, DMA, DCM hoặc DMF (tốt hơn là DMF) được bổ sung bazơ hữu cơ như TEA hoặc DIEA (1-10 đương lượng, tốt hơn là 2-4 đương lượng) hoặc dung dịch bazơ như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (5-20 đương lượng, tốt hơn là 5-10 đương lượng) (tốt hơn là bazơ hữu cơ) và sulfonyl clorua (0,9-3 đương lượng, tốt hơn là

1-1,5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở khoảng -10 – 25°C (tốt hơn là ở nhiệt độ môi trường) trong khoảng 0,5-150 giờ (tốt hơn là khoảng 144 giờ). Tùy chọn, bazơ bổ sung (1-10 đương lượng) và/hoặc sulfonyl clorua (0,4-2 đương lượng) có thể được bổ sung ở thời điểm bất kỳ trong thời gian phản ứng. Phản ứng được xử lý bằng một trong số các phương pháp sau. Phương pháp 1: Phản ứng được pha loãng với nước và chiết bằng dung môi hữu cơ như DCM hoặc EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp tùy chọn được rửa bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan hoặc $MgSO_4$, lọc hoặc gạn, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phương pháp 2: Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng HPLC điều chế hoặc sau khi bổ sung dung môi hữu cơ như MeOH hoặc DMF hoặc dung dịch đệm như NH_4OAc 50mM với việc cô hoặc không cô hỗn hợp này trong điều kiện áp suất giảm trước tiên. Phương pháp 3: Loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được phân chia giữa dung môi hữu cơ như DCM hoặc EtOAc (tốt hơn là EtOAc) và nước. Các lớp được tách và lớp hữu cơ tùy chọn được rửa bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan hoặc $MgSO_4$, lọc hoặc gạn, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phương pháp 4: Phản ứng được pha loãng với nước và chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc chân không.

Minh họa Quy trình tổng quát K

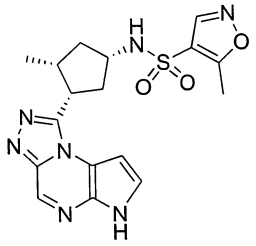
Ví dụ K.1: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit



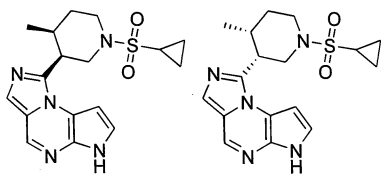
3,3,3-Triflopropan-1-sulfonyl clorua (0,194g, 0,987mmol, Matrix) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa TEA (0,31mL, 2,2mmol) và 3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentanamin (0,28g, 1,1mmol, Chế phẩm 53) trong DMF (10mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 144 giờ. Loại dung môi trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được phân chia giữa EtOAc và nước (20mL each). Các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (30mL), sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng cách sử dụng Quy trình tổng quát **AA** (Bảng 2,

Phương pháp **9**, R_t = 17,7 phút, hoặc = âm) thu được *N-((1S,3S,4R)-3-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit* (0,021g, 4,6%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,79 phút; MS *m/z* 416 $(M+H)^+$.

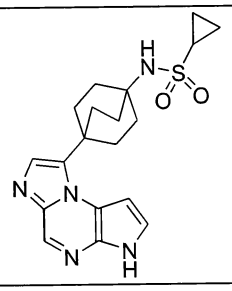
Bảng K.1 Các ví dụ được điều chế từ (1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin (Ví dụ điều chế 19.1) sử dụng Quy trình tổng quát K

Sulfonyl clorua	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
5-metylisoxazol-4-sulfonyl clorua [Maybridge]		K.1.1*	1,91 (**a**)	402

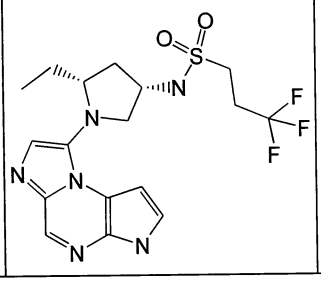
Bảng K.2 Ví dụ điều chế từ 1-(*cis*)-4-metylpiperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua (điều chế bằng cách sử dụng D từ Ví dụ điều chế Q.1 với NaOH, và E với HCl 4N trong 1,4-dioxan) sử dụng Quy trình tổng quát K

Sulfonyl clorua	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
xyclopropansulfonyl clorua		K,2,1	1,66 (**b**)	360

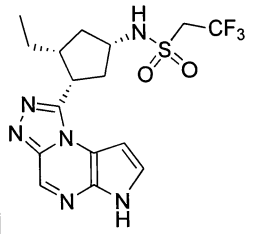
Bảng K.3 Các ví dụ được điều chế từ 4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)bixyclo[2,2,2]octan-1-amin hydrobromua (Ví dụ điều chế F.1) sử dụng Quy trình tổng quát K

Sulfonyl clorua	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
Xyclopropansulfonyl clorua		K.3.1	1,59 (**a**)	386

Bảng K.4 Các ví dụ được điều chế từ (3*S*,5*R*)-5-etyl-1-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)pyrolidin-3-amin (Ví dụ điều chế TTT.1) sử dụng Quy trình tổng quát K

Sulfonyl clorua	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
3,3,3-triflopropan-1-sulfonyl clorua (Matrix)		K.4.1*	1,86 (**a**)	431

Bảng K.5 Các ví dụ được điều chế từ (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin (Điều chế từ Ví dụ 8 Bước M sử dụng D) sử dụng Quy trình tổng quát K

Sulfonyl clorua	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2,2,2-trifloetan-1-sulfonyl clorua		K.5.1	1,89 (**a**)	417

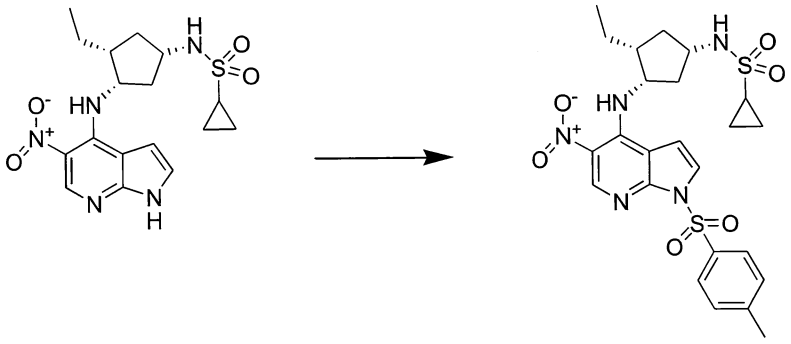
Quy trình tổng quát K.1: Tạo ra sulfonamit từ amin hoặc nitơ chứa dị vòng (các điều kiện bổ sung)

Hỗn hợp chứa amin, muối của amin hoặc nitơ chứa dị vòng (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ như THF, DMA, DCM hoặc DMF (tốt hơn là DMF) được bổ sung bazơ hữu cơ như TEA hoặc DIEA (1-10 đương lượng, tốt hơn là 2-4 đương lượng) hoặc dung dịch bazơ như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (5-20 đương lượng, tốt hơn là 5-10 đương lượng) hoặc bazơ vô cơ như NaH (1-10 đương lượng, tốt hơn là 1-3 đương lượng) và sulfonyl clorua (0,9-3 đương lượng, tốt hơn là 1-1,5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở khoảng -10 – 25°C (tốt hơn là ở khoảng 0°C) trong khoảng 5 phút - 150 giờ (tốt hơn là khoảng 90 phút). Tùy chọn, bazơ bổ sung (1-10 đương lượng) và/hoặc sulfonyl clorua (0,4-2 đương lượng) có thể được bổ sung ở thời điểm bất kỳ trong thời gian phản ứng. Trong trường hợp khi có halogen, halogen có thể loại đi và có thể thu được alken. Phản ứng được xử lý bằng một trong số các phương pháp sau. Phương pháp 1: Phản ứng được pha loãng với nước và chiết bằng dung môi hữu cơ như DCM hoặc EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp tùy chọn được rửa bằng dung dịch bazơ bão hòa và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan hoặc $MgSO_4$, lọc hoặc gạn, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phương pháp 2: Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế hoặc sau khi bổ sung dung môi hữu cơ như MeOH hoặc DMF hoặc dung dịch đệm như 50 mM NH_4OAc với hoặc đầu tiên không cô hỗn hợp này trong điều kiện áp suất giảm. Phương pháp 3: Dung môi được loại trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được phân chia giữa dung môi hữu cơ như DCM hoặc

EtOAc (tốt hơn là EtOAc) và nước. Các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ tùy chọn được rửa bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan hoặc $MgSO_4$, lọc hoặc gạn, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phương pháp 4: Phản ứng được pha loãng với nước và chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc chân không.

Minh họa Quy trình tổng quát K.1

Chế phẩm K.1: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(5-nitro-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-ylamino)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit



Dung dịch chứa *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(5-nitro-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-ylamino)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (Ví dụ 23, bước G) (0,123g, 0,314mmol) trong DMF (3,0mL) ở khoảng 0°C, được bổ sung NaH (60% trong dầu khoáng, 0,015g, 0,37mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 5 phút. 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (0,060g, 0,314mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 30 phút. NaH (60% trong dầu khoáng, 0,007g, 0,18mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 10 phút. NaH (60% trong dầu khoáng, 0,005g, 0,12mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 15 phút. 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (0,012g, 0,063mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong EtOAc (25mL) và rửa bằng nước (15mL). Lớp hữu cơ được tách riêng, sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được *N-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(5-nitro-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)xyclopentyl)-xyclopropansulfonamit* (0,218g) là dầu màu đỏ cam chứa 40 mol% DMF và 1 đương lượng EtOAc: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,88 phút; MS *m/z* 548 $(M+H)^+$.

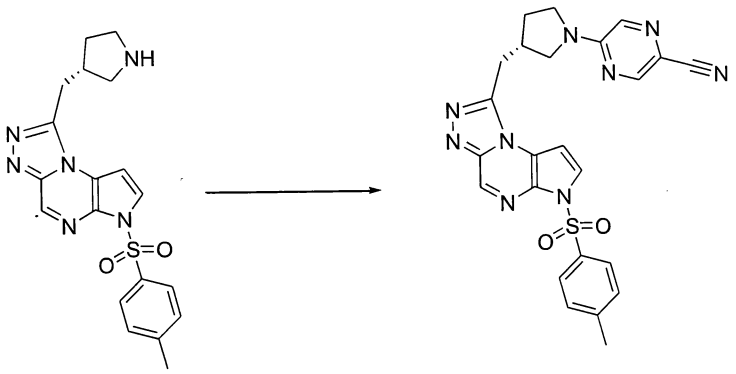
Quy trình tổng quát L: Thay thế aryl hoặc heteroaryl halogenua bằng amin

Bình vi sóng hoặc bình đáy tròn được bổ sung amin hoặc muối của amin (tốt hơn là 1 đương lượng), aryl hoặc heteroaryl halogenua (1-10 đương lượng, tốt hơn là 1,5 đương lượng), dung môi (như MeCN, *n*-PrOH, *n*-BuOH, toluen, DMSO, DMF, hoặc EtOH, tốt hơn là *n*-PrOH[vi sóng] hoặc DMF [làm nóng bằng nhiệt]), và bazơ (như K_2CO_3, Na_2CO_3, TEA hoặc DIEA, tốt hơn là TEA, DIEA, hoặc K_2CO_3, 1-5 đương lượng, tốt hơn là 2-4 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở khoảng 40-220°C bằng nhiệt độ (tốt hơn là khoảng 65°C) trong khoảng 0,5-16 giờ (tốt hơn là khoảng 8,5 giờ) hoặc được vào làm nóng bằng vi sóng ở khoảng 100-200°C (tốt hơn là khoảng 130-150°C) trong khoảng 0,5-8 giờ (tốt hơn là khoảng 0,5-2 giờ). Trong trường hợp phản ứng không xảy ra hoàn toàn như kiểm tra bằng TLC, LC/MS, hoặc HPLC, phản ứng có thể được đưa lại vào làm nóng bằng nhiệt ở khoảng 40-220°C (tốt hơn là khoảng 65°C) trong khoảng 0,5-8 giờ (tốt hơn là khoảng 1-2 giờ) hoặc làm nóng bằng vi sóng ở khoảng 120-200°C (tốt hơn là khoảng 130-150°C) trong khoảng 1-8 giờ nữa (tốt hơn là khoảng 0,5-2 giờ) với tùy chọn bổ sung nhiều aryl hoặc heteroaryl halogenua (1-10 đương lượng, tốt hơn là 1,5 đương lượng) và/hoặc bazơ (như K_2CO_3, Na_2CO_3, TEA hoặc DIEA, tốt hơn là TEA, DIEA hoặc K_2CO_3, 1-5 đương lượng, tốt hơn là 2-4 đương lượng). Quy trình này được lặp lại đến khi phản ứng không xảy ra nữa. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, phản ứng được xử lý bằng một trong số các phương pháp sau. Phương pháp 1: Phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phương pháp 2: Hỗn hợp phản ứng chứa chất kết tủa có thể được lọc để thu hợp chất đích, trong khi tùy chọn rửa bằng dung môi hữu cơ hoặc dung môi như Et_2O, DCM và/hoặc ete dầu mỏ. Phương pháp 3: Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung môi hữu cơ như MeOH, silica gel được bổ sung, và hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm để điều chế tách bằng sắc ký với nạp chất rắn. Phương pháp 4: Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm trước khi bổ sung dung môi hữu cơ như EtOAc hoặc DCM và sau đó tùy chọn được rửa bằng nước và/hoặc nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan hoặc $MgSO_4$, lọc hoặc gạn, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phương pháp 5: dung môi hữu cơ như EtOAc hoặc DCM được bổ sung với nước hoặc nước muối và các lớp được tách riêng. Sau đó, lớp nước tùy chọn được chiết bằng dung môi hữu cơ bổ sung như EtOAc hoặc DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp tùy chọn được rửa bằng nước muối

hoặc nước, sấy khô trên $MgSO_4$ khan hoặc Na_2SO_4, lọc hoặc gạn, và cô trong điều kiện áp suất giảm.

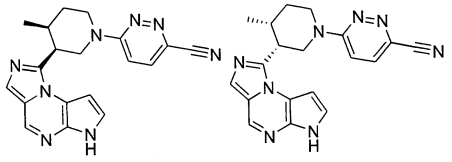
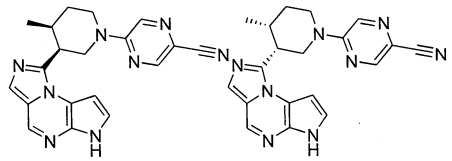
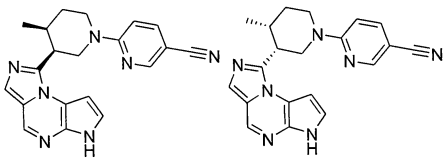
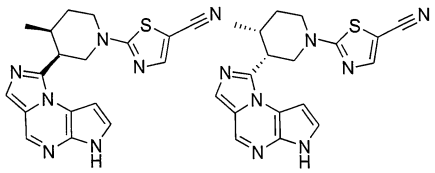
Minh họa quy trình tổng quát L

Ví dụ điều chế L.1: (*S*)-5-(3-((6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)metyl)pyrolidin-1-yl)pyrazin-2-carbonitril

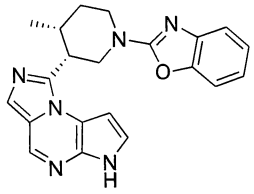


Hỗn hợp chứa (*S*)-1-(pyrolidin-3-ylmetyl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4] triazolo[4,3-*a*]pyrazin (0,160g, 0,404mmol, được điều chế bằng cách sử dụng **B** từ Ví dụ điều chế A.1 và **E** với HCl), 2-clo-5-xyanopyrazin (0,084g, 0,60mmol, ArkPharm) và DIEA (0,28mL, 1,6mmol) trong *n*-PrOH (2,0mL) được gia nhiệt trong vi sóng CEM ở khoảng 150°C trong khoảng 30 phút (áp suất tối đa 250 psi, độ biến đổi tối đa 10 phút, tối đa 200 oát). Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và DCM (20mL) được bổ sung. Dung dịch này được rửa bằng nước (20mL) và nước muối (20mL). Lớp hữu cơ được tách riêng, sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được thu lấy trong DCM (10mL), hấp thụ lên trên silica gel (1g), và tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng 100% EtOAc thu được chất rắn hồng. Nguyên liệu này được nghiền với hỗn hợp chứa EtOAc (10mL) và 10% MeOH trong DCM (10mL). Nguyên liệu không tan được thu gom bằng cách lọc thu được (*S*)-*5-(3-((6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)metyl)pyrolidin-1-yl)pyrazin-2-carbonitril* là chất rắn màu trắng đục (0,056g, 27%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,34 phút; MS *m/z*: 500 $(M+H)^+$.

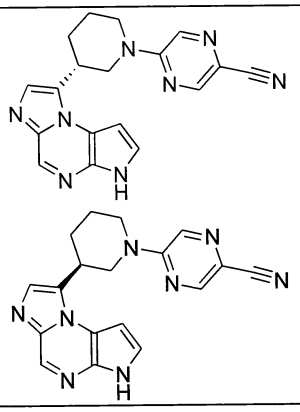
Bảng L.1 Các ví dụ được điều chế từ 1-(*cis*)-4-metylpiperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua (điều chế bằng cách sử dụng D từ Ví dụ điều chế Q.1 với NaOH, và E với HCl 4N trong 1,4-dioxan) sử dụng Quy trình tổng quát L

Heteroaryl Halogenua	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
6-clopyridazin-3-carbonitril [ArkPharm]		L.1.1	1,68 (**b**)	359
2-clo-5-xyanopyrazin [ArkPharm]		L.1.2	1,81 (**b**)	359
6-clonicotinonitril		L.1.3	1,88 (**b**)	358
2-clothiazol-5-carbonitril [ArkPharm]		L.1.4	1,84 (**b**)	364

Bảng L.2 Ví dụ điều chế từ 1-((3*R*,4*R*)-4-metylpiperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua (Ví dụ 5, Bước J) sử dụng Quy trình tổng quát L

Heteroaryl Halogenua	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-clobenzoxazol [TCI America]		L.2.1*	1,94 (**b**)	373

Bảng L.3 Các ví dụ được điều chế từ (*R*)-8-(piperidin-3-yl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydrobromua và (*S*)-8-(piperidin-3-yl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydrobromua (Ví dụ 3, bước G) sử dụng Quy trình tổng quát L

Aryl clorua	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-clo-5-xyanopyrazin [ArkPharm]		L.3.1	1,71 (**a**)	345

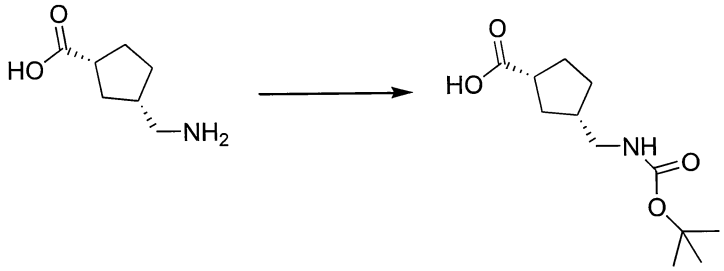
Quy trình tổng quát M: Tạo nhóm bảo vệ Boc cho amin

Dung dịch chứa amin hoặc muối của amin (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (ví dụ MeCN, 1,4-dioxan hoặc THF, tốt hơn là THF) được bổ sung dung dịch bazơ như Na_2CO_3, NaOH, K_2CO_3 hoặc $NaHCO_3$ (2-20 đương lượng, tốt hơn là 2-10 đương lượng Na_2CO_3) hoặc bazơ hữu cơ như TEA hoặc DIEA (1-5 đương lượng, tốt

hơn là 1-2 đương lượng of TEA) sau đó bổ sung di-*tert*-butyl dicacbonat (1-3,0 đương lượng, tốt hơn là 1,2 đương lượng). Bazơ bổ sung là tùy chọn nếu muối của amin không được sử dụng. Phản ứng được khuấy ở khoảng 10-40°C (tốt hơn là nhiệt độ phòng) trong khoảng 2-24 giờ (tốt hơn là khoảng 2-6 giờ) và xử lý bằng một trong số các phương pháp sau. Phương pháp 1: dung môi hữu cơ (như Et_2O, EtOAc hoặc DCM) và nước được bổ sung và các lớp được tách riêng. Lớp nước được chiết bằng dung môi hữu cơ bổ sung và các lớp hữu cơ kết hợp tùy chọn có thể được rửa bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan hoặc $MgSO_4$, và sau đó gạn hoặc lọc trước khi cô trong điều kiện áp suất giảm. Phương pháp 2: Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa dung môi hữu cơ (như Et_2O, EtOAc hoặc DCM) và dung dịch axit (như HCl). Lớp axit được chiết bằng dung môi hữu cơ bổ sung và các lớp hữu cơ gom được tùy chọn có thể được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô tùy chọn trên Na_2SO_4 khan hoặc $MgSO_4$, và sau đó gạn hoặc lọc trước khi cô trong điều kiện áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát M

Ví dụ điều chế M.1*: Axit (1*R*,3*S*)-3-((*tert*-butoxycarbonylamino)metyl)xyclopentan carboxylic



Dung dịch chứa axit (1*R*,3*S*)-3-(aminometyl)xyclopentan carboxylic (0,500g, 3,49mmol, AFID) trong THF (4mL) và nước (4mL) được bổ sung Na_2CO_3 (1,11g, 10,5mmol) và di-*tert*-butyl dicacbonat (0,915g, 4,19mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 4 giờ. EtOAc (15mL) và dung dịch HCl (1N, 15mL) được bổ sung vào và các lớp được tách riêng. Lớp nước được chiết với EtOAc (2 x 10mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10mL). Lớp hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được Axit *(1R,3S)-3-((tert-butoxycarbonylamino)metyl) xyclopentan carboxylic* (0,300g, 35%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 11,97 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 2,89-2,86 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,73-2,58

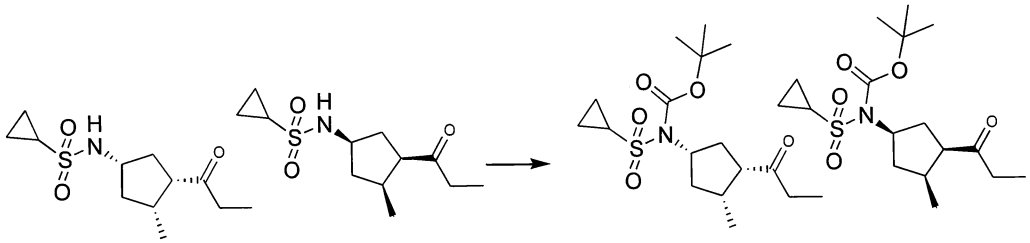
(m, 1H), 2,04-1,87 (m, 2H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,34-1,19 (m, 2H).

Quy trình tổng quát M.1: Tạo nhóm bảo vệ Boc cho hợp chất chứa nitơ

Hợp chất chứa nitơ (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (ví dụ DCM, MeCN, 1,4-dioxan hoặc THF, tốt hơn là DCM) được bổ sung dung dịch bazơ như Na_2CO_3, NaOH, K_2CO_3 hoặc $NaHCO_3$ (tốt hơn là Na_2CO_3, 2-20 đương lượng, tốt hơn là 2-10 đương lượng) hoặc bazơ hữu cơ như TEA hoặc DIEA (tốt hơn là TEA, 1-5 đương lượng, tốt hơn là 1-2 đương lượng) sau đó bổ sung di-*tert*-butyl dicacbonat (1-3 đương lượng, tốt hơn là 1,2 đương lượng). DMAP (0,1- 2 đương lượng, tốt hơn là 0,1 đương lượng) tùy chọn được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Phản ứng được khuấy ở khoảng 10-40°C (tốt hơn là nhiệt độ phòng) trong khoảng 0,5-24 giờ (tốt hơn là khoảng 1 giờ) và xử lý bằng một trong số các phương pháp sau. Phương pháp 1: dung môi hữu cơ (như Et_2O, EtOAc hoặc DCM) và nước được bổ sung và các lớp được tách riêng. Lớp nước tùy chọn được chiết bằng dung môi hữu cơ bổ sung và các lớp hữu cơ kết hợp tùy chọn có thể được rửa bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan hoặc $MgSO_4$, và sau đó gạn hoặc lọc trước khi cô trong điều kiện áp suất giảm. Phương pháp 2: Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa dung môi hữu cơ (như Et_2O, EtOAc hoặc DCM) và dung dịch axit (như HCl). Lớp axit được chiết bằng dung môi hữu cơ bổ sung và các lớp hữu cơ kết hợp tùy chọn có thể được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ tùy chọn được sấy khô trên Na_2SO_4 khan hoặc $MgSO_4$, và sau đó gạn hoặc lọc trước khi cô trong điều kiện áp suất giảm. Phương pháp 3: Nước hoặc dung dịch trong nước (như nước muối) được bổ sung và các lớp được tách riêng. Lớp nước tùy chọn được chiết bằng dung môi hữu cơ bổ sung (như Et_2O, EtOAc hoặc DCM) và các lớp hữu cơ kết hợp tùy chọn có thể được rửa bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan hoặc $MgSO_4$, và sau đó gạn hoặc lọc trước khi cô trong điều kiện áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát M,1

Ví dụ điều chế **M.1.1: *t-butyl* xyclopropylsulfonyl(*cis*-3-metyl-4-propionylxyclopentyl)carbamat**



Dung dịch chứa *N*-(*cis*-3-metyl-4-propionylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit (2,70g, 10,4mmol, được điều chế bằng cách sử dụng **H** từ axit *cis*-4-(xyclopropansulfonamido)-2-metylxyclopentan carboxylic (WO2009152133) với axit *N,O*-dimetylhydroxylamin clohydric, **MMMM** với etylmagie clorua) trong DCM (52mL) được bổ sung TEA (1,60mL, 11,5mmol), di-*tert*-butyl dicacbonat (2,90mL, 12,5mmol), và DMAP (0,127g, 1,04mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 1 giờ. Nước (50mL) được bổ sung và các lớp được tách riêng. Lớp nước được chiết với DCM (3 x 30mL) và lớp hữu cơ kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký silica gel, rửa giải bằng građient của 0-50% EtOAc trong heptan thu được *t-butyl xyclopropylsulfonyl(cis-3-metyl-4-propionylxyclopentyl)carbamat* (3,71g, 99%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,62 phút; MS *m/z*: 360 $(M+H)^+$.

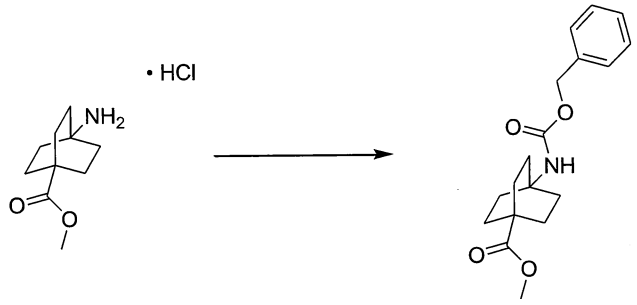
Quy trình tổng quát N: Tạo nhóm bảo vệ Cbz cho amin

Dung dịch chứa amin hoặc muối của amin (tốt hơn là 1 đương lượng) và bazơ (ví dụ, Na_2CO_3 hoặc NaOH, 1-3 đương lượng, tốt hơn là Na_2CO_3, 1,6 đương lượng) trong nước hoặc dung dịch dung môi hữu cơ (ví dụ, nước/1,4-dioxan hoặc nước/MeCN, tốt hơn là nước/1,4-dioxan) được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1-10 phút (tốt hơn là 5 phút). Dung dịch chứa benzyl 2,5-dioxopyrolidin-1-yl cacbonat (1-2 đương lượng, tốt hơn là 1,0 đương lượng) trong dung môi hữu cơ như 1,4-dioxan hoặc MeCN được bổ sung vào phản ứng. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 8-144 giờ (tốt hơn là khoảng 72 giờ). Tùy chọn, hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Dung dịch trong nước thu được được pha loãng với dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM). Dịch chiết hữu cơ tùy chọn được rửa bằng nước và/hoặc nước

muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan hoặc $MgSO_4$, lọc hoặc gạn, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cách khác, dung dịch trong nước thu được được axit hóa bằng cách bổ sung axit như dung dịch NH_4Cl hoặc HCl và sau đó chiết bằng dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM).

Minh họa Quy trình tổng quát N

Ví dụ điều chế N.1: metyl 4-(benzyloxycarbonylamino)bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylat



Dung dịch chứa metyl 4-aminobixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylat hydroclorua (1,16g, 5,29mmol, Prime Organics) trong 1,4-dioxan (15mL) được bổ sung dung dịch chứa Na_2CO_3 (0,90g, 8,49mmol) trong nước (15mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 5 phút ở nhiệt độ môi trường. Benzyl 2,5-dioxopyrolidin-1-yl cacbonat (1,32g, 5,29mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc (50mL). Các lớp được tách riêng và lớp nước được chiết với EtOAc (2 x 20mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên $MgSO_4$ khan, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm thu được *metyl 4-(benzyloxycarbonylamino)bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylat* (1,68g, 95%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,44 phút; MS *m/z*: 318 $(M+H)^+$.

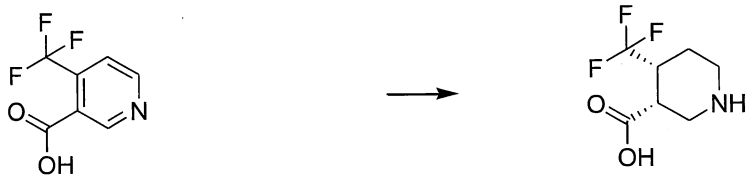
Quy trình tổng quát O: Khử pyridin

Hòa tan pyridin được thế (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như AcOH, EtOH, hoặc MeOH; tốt hơn là AcOH nếu sử dụng Parr Shaker hoặc EtOH nếu sử dụng H-cube™). Chất xúc tác thích hợp như platin (IV) ôxit hoặc Pd/C (nằm trong khoảng từ 0,05-0,20 đương lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05-0,10 đương lượng platin (IV) ôxit cho phản ứng Parr Shaker hoặc các ống xúc tác Pd/C 10% trọng lượng ThalesNano CatCart® cho bình phản ứng H-Cube™) được sử dụng để khử dưới khí hydro ở áp suất nằm trong khoảng từ 15-1450 psi (tốt hơn là khoảng 220 psi cho

Parr Shaker hoặc tốt hơn là 1305 psi cho H-Cube™). Thực hiện phản ứng trong khoảng 1-10 ngày (tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3-5 ngày) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20-100°C (tốt hơn là khoảng 25°C) cho Parr Shaker hoặc ở trong khoảng từ 1-3 mL/phút (tốt hơn là 1 mL/phút) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25-100°C (tốt hơn là khoảng 80°C) trong khoảng từ 1-10 giờ, tốt hơn là trong khoảng 3 giờ) cho H-Cube™. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite® nếu vận hành trong máy lắc Parr và cô đặc dưới áp suất giảm trong điều kiện này.

Minh họa Quy trình tổng quát O

Ví dụ điều chế O.1: axit *cis*-4-(triflometyl)piperidin-3-carboxylic



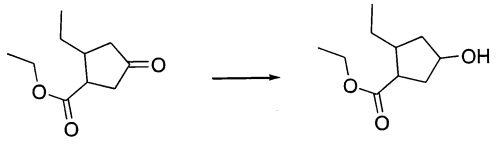
Dung dịch chứa axit 4-(triflometyl)nicotinic (1,50 g, 7,85 mmol) trong EtOH (78 mL) được chuyển qua bình phản ứng H-cube™ được trang bị ống xúc tác Pd/C 10% trọng lượng ThalesNano CatCart® với tốc độ 1,0 mL/phút, ở nhiệt độ khoảng 80°C, dưới áp suất 1305 psi hydro. Sau khoảng 3 giờ, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm thu được *axit cis-4-(triflometyl)piperidin-3-carboxylic* (1,55 g, chất rắn thô 100%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 0,54 phút; MS *m/z*: 198 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát P: Khử carbonyl thành rượu

Chất khử (từ 1,0-3,0 đương lượng, tốt hơn là 1,25 đương lượng), như LAH, DIBAL-H, $NaBH_4$ hoặc $LiBH_4$ (tốt hơn là DIBAL-H), được bổ sung cẩn thận từng phần nếu là chất rắn hoặc nhỏ giọt nếu là dung dịch trong dung môi hữu cơ (như THF, Et_2O, EtOH hoặc MeOH, tốt hơn là THF) vào trong dung dịch chứa hợp chất carbonyl (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như THF, Et_2O, EtOH hoặc MeOH, tốt hơn là MeOH) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40-50°C (tốt hơn là nhiệt độ môi trường). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng từ 1-20 giờ (tốt hơn là khoảng 16 giờ) trước khi dừng phản ứng bằng dung dịch nước (như NH_4Cl hoặc $NaHCO_3$, tốt hơn là dung dịch nước NH_4Cl bão hòa). Khuấy phản ứng trong khoảng từ 10 phút-3 giờ (tốt hơn nằm trong khoảng từ 20-30 phút) và sau đó phân chia dung dịch này bằng dung môi hữu cơ (như EtOAc, Et_2O hoặc DCM, tốt hơn là Et_2O). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

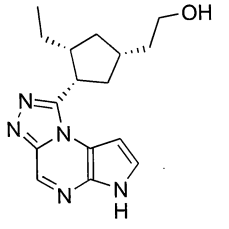
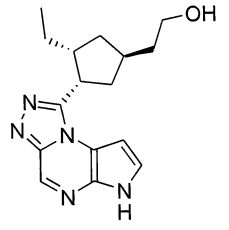
Minh họa Quy trình tổng quát P

Ví dụ điều chế P.1: etyl 2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylat



Cho cẩn thận từng phần $NaBH_4$ (2,57 g, 67,8 mmol) vào etyl 2-etyl-4-oxoxyclopentancarboxylat (10 g, 54,3 mmol, Ví dụ 8, Bước G) trong MeOH (143 mL). Khuấy huyền phù thu được trong khoảng 16 giờ ở nhiệt độ môi trường sau đó bổ sung dung dịch nước NH_4Cl (240 mL) bão hòa. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 20 phút sau đó dung dịch này được chia tách bằng Et_2O (300 mL). Tách lớp hữu cơ và rửa lớp chứa nước bằng Et_2O (2 x 150 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (100 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký silicagel (220 g), rửa giải bằng gradient từ 30-70% EtOAc trong heptan thu được *etyl 2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylat* (8,51g, 84%, phần lớn là (1S,2R,4S)-etyl 2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylat và (1R,2S,4R)-etyl 2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylat) ở dạng dầu trong: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2.02 phút; MS *m/z*: 187 $(M+H)^+$.

Bảng P.1 Các ví dụ điều chế sử dụng quy trình tổng quát P bằng DIBAL-H

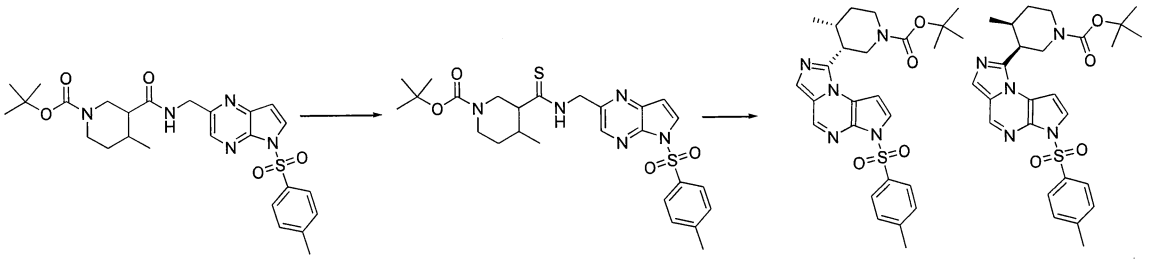
Hợp chất carbonyl	**Sản phẩm**	**Ví dụ**	**R_t min (Bảng 1, Phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
etyl 2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetat (Ví dụ điều chế W.1.2)		P.1.1	1.47 (**b**)	300
etyl 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetat (Ví dụ điều chế W.1.1)		P.1.2	1.47 (**b**)	300

Quy trình tổng quát Q: Sự tạo vòng amit sử dụng chất phản ứng dithiadiphosphetan

Cho chất phản ứng dithiadiphosphetan như chất phản ứng Lawesson hoặc chất phản ứng Belleau (2,4-bis(4-phenoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfua) (tốt hơn là chất phản ứng Lawesson) (từ 0,5-2,0 đương lượng, tốt hơn là 0,6 đương lượng) vào dung dịch chứa amit (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (tốt hơn là 1,4-dioxan). Gia nhiệt phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25-120°C (tốt hơn là khoảng 80°C) trong thời gian nằm trong khoảng từ 0,5-10 giờ (tốt hơn là khoảng 1 giờ). Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và tùy ý được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại Hỗn hợp phản ứng hoặc phần còn lại được phân chia giữa dung môi hữu cơ (như DCM hoặc EtOAc, tốt hơn là EtOAc) và nước, bazơ chứa nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa) hoặc nước muối. Tách riêng các lớp này và tùy ý rửa lớp hữu cơ bằng nước, bazơ chứa nước (như dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa) và/hoặc nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được thioamit. Cho axit Lewis, như diaxetoxy thủy ngân, thủy ngân diclorua, thủy ngân (II) trifloaxetat, bạc trifloaxetat, bạc nitrat, đồng bromua (tốt hơn là diaxetoxy thủy ngân hoặc thủy ngân (II) trifloaxetat) (1-3 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng) vào dung dịch chứa thioamit (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (tốt hơn là 1,4-dioxan). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20-60°C (tốt hơn là nhiệt độ môi trường) trong thời gian nằm trong khoảng từ 0,5-4 giờ (tốt hơn là khoảng 1 giờ). Tùy ý, axit Lewis bổ sung (tốt hơn là diaxetoxy thủy ngân hoặc thủy ngân (II) trifloaxetat) (từ 0,2-1,0 đương lượng, tốt hơn là 0,6 đương lượng) được thêm vào và tiếp tục phản ứng này trong khoảng thời gian từ 10 phút-3 giờ (tốt hơn là khoảng 15 phút). Tùy ý pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng natri thiosulfat bão hòa, nước, và/hoặc dung môi hữu cơ (tốt hơn là EtOAc) và lọc, tốt hơn là thông qua miếng đệm Celite®. Miếng đệm Celite® này có thể được rửa bằng dung môi hữu cơ bổ sung (tốt hơn là EtOAc hoặc DCM). Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm. Tùy ý phân chia nguyên liệu thô này giữa dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM) và rửa bằng natri thiosulfat bão hòa và/hoặc nước, bazơ chứa nước (như $NaHCO_3$ bão hòa) và/hoặc nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát Q

Ví dụ điều chế Q.1: *cis-tert*-butyl 4-metyl-3-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat



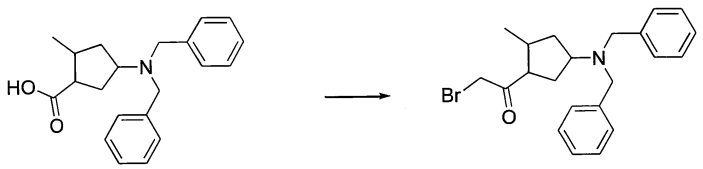
Nạp vào trong bình đáy tròn *cis-tert*-butyl 4-metyl-3-((5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat (5,62 g, 10,6 mmol, được điều chế sử dụng quy trình **O** từ axit 4-metylnicotonic, quy trình **M**, **H** từ Ví dụ 5, Bước C, HATU và DIEA) và chất phản ứng Lawesson (3,0 g, 7,4 mmol) trong 1,4-dioxan (100 mL). Gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 1 giờ, làm mát đến nhiệt độ môi trường, và cô đặc dưới áp suất giảm. Hòa tan sản phẩm thô trong EtOAc (200 mL) và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (3 x 100 mL). Tách riêng lớp hữu cơ, làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu này bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-5% MeOH trong DCM thu được *cis-tert-butyl 4-metyl-3-((5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)metylcarbamothioyl)piperidin-1-carboxylat* (5,2 g, 90%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,65 phút; MS *m/z*: 544 $(M+H)^+$. Nạp vào trong bình đáy tròn *cis-tert*-butyl 4-metyl-3-((5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metylcarbamothioyl)piperidin-1-carboxylat (2,6 g, 4,8 mmol) và thủy ngân (II) trifloaxetat (2,1 g, 4,8 mmol) trong 1,4-dioxan (72 mL) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng đệm Celite®. Miếng đệm Celite® này được rửa bằng DCM (30 mL) và EtOAc (30 mL). Cô đặc dịch lọc này dưới áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại trong DCM (50 mL) và rửa bằng dung dịch natri thiosulfat bão hòa (10 mL), và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (25 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu này bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-5% MeOH trong DCM thu được *cis-tert-butyl-4-metyl-3-(6-tosyl-6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat* (2.2 g, 90%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,57 phút; MS *m/z*: 510 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát R: Tạo brommetyl keton từ axit

Bổ sung chậm oxalyl clorua (1,2-3,0 đương lượng, tốt hơn là 2,2 đương lượng) sau đó đến bổ sung nhỏ giọt DMF (0,01-0,20 đương lượng, tốt hơn là khoảng 0,15 đương lượng) vào dung dịch chứa axit carboxylic (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (DCM hoặc DCE, tốt hơn là DCM). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0-40°C (tốt hơn là nhiệt độ môi trường) trong thời gian nằm trong khoảng từ 3-24 h (tốt hơn là khoảng 14 giờ) trước khi được cô đặc dưới áp suất giảm đến trọng lượng không đổi để thu được clorua axit thô. Dung dịch chứa clorua axit thô (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như THF, MeCN, Et_2O, hoặc THF/MeCN, tốt hơn là THF/MeCN) được bổ sung vào trimetylsilyldiazometan (2,0 M trong Et_2O) hoặc dung dịch diazometan trong Et_2O (được điều chế từ Diazald® theo quy trình Aldrich hoặc *J. Chromatogr. Sci.* **1991**, *29*, 8) (2-10 đương lượng, tốt hơn là 3,5 đương lượng trimetylsilyldiazometan) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –20-20°C (tốt hơn là khoảng 0°C) trong dung môi hữu cơ thích hợp như THF, MeCN, Et_2O, hoặc THF/MeCN (tốt hơn là THF/MeCN). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng từ 0,5-5 giờ (tốt hơn là khoảng 3 giờ) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –20-20 °C (tốt hơn là khoảng 0°C) trước khi bổ sung nhỏ giọt dung dịch nước HBr 48% (từ 5-40 đương lượng, tốt hơn là khoảng 10 đương lượng). Sau thời gian khoảng từ 0-30 phút, (tốt hơn là khoảng 5 phút) hỗn hợp phản ứng có thể được cô đặc đến khô để thu được sản phẩm mong muốn, được trung hòa bằng cách bổ sung nhỏ giọt dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa hoặc tùy ý rửa bằng nước muối sau khi bổ sung tùy ý dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM, tốt hơn là EtOAc). Trong các trường hợp, trong đó hỗn hợp phản ứng được xử lý trong nước, làm khô lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan (tốt hơn là $MgSO_4$), lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát R

Ví dụ điều chế R.1: 2-brom-1-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)etanon



Cho từ từ oxalyl clorua (4,37 mL, 49,9 mmol) sau đó bổ sung nhỏ giọt DMF (0,26 mL, 3,4 mmol) vào dung dịch chứa axit 4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylic (7,34 g, 22,7 mmol, Ví dụ điều chế TT,1) trong DCM (100

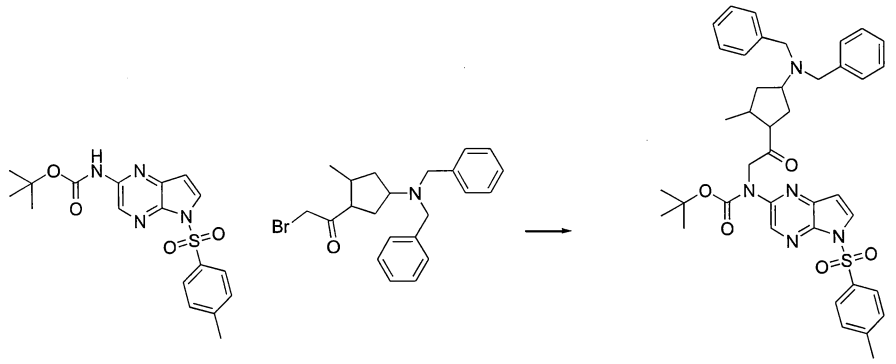
mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 14 giờ và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm thu được 4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarbonyl clorua là chất rắn màu be. Hòa tan chất rắn này trong THF và MeCN (1:1, 100 mL) và được bổ sung vào dung dịch chứa trimetylsilyldiazometan (2 M trong Et_2O, 39,7 mL, 79,4 mmol) trong hỗn hợp 1:1 của THF và MeCN (100 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ khoảng 0°C trong khoảng 3 giờ và sau đó dừng bằng cách bổ sung nhỏ giọt 48% dung dịch nước HBr (25 mL, 221 mmol). Trung hòa hỗn hợp thu được bằng cách bổ sung nhỏ giọt dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (300 mL) và tách riêng các lớp. Làm khô lớp hữu cơ này qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradient từ 5-45% EtOAc trong heptan thu được *2-brom-1-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)etanon* (6,3g, 69%) là chất rắn màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2.90 phút; MS *m/z* 400, 402 (1:1) $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát S: *N*-Alkyl hóa sử dụng alkyl halogenua hoặc α-haloketon

Nạp vào trong bình đáy tròn bazơ như NaH (60% phân tán trong dầu khoáng), K_2CO_3, hoặc Cs_2CO_3 (tốt hơn là NaH (60% phân tán trong dầu khoáng), từ 0,9-1,5 đương lượng, tốt hơn là 0,95 đương lượng) và dung môi hữu cơ (như DMF hoặc NMP, tốt hơn là DMF). Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ –10°C đến 10 °C (tốt hơn là khoảng 0°C) và bổ sung dung dịch chứa amin được thế thích hợp (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như DMF). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng thời gian từ 5-90 phút (tốt hơn là khoảng 15-30 phút) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –10°C đến nhiệt độ môi trường (tốt hơn là khoảng 0°C) sau đó bổ sung alkyl halogenua hoặc α-haloketon (1-2 đương lượng, tốt hơn là 1,2 đương lượng). Theo phương án khác, dung dịch chứa amin và bazơ trong dung môi hữu cơ có thể được bổ sung vào dung dịch chứa alkyl halogenua hoặc α-haloketon trong dung môi hữu cơ ở nhiệt độ khoảng 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –10 °C đến nhiệt độ môi trường (tốt hơn là nhiệt độ môi trường) trong khoảng từ 0,5-2 giờ (tốt hơn là khoảng 1 giờ). Loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm. Tùy ý là, hỗn hợp thô này có thể được pha loãng bằng nước và dung môi hữu cơ (ví dụ, EtOAc hoặc DCM). Tách riêng các lớp này và chiết lớp chứa nước này tiếp bằng dung môi hữu cơ (như EtOAc và/hoặc DCM). Các lớp hữu cơ kết hợp tùy ý được rửa bằng nước muối, làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc đến khô dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát S

Ví dụ điều chế S.1: *tert*-butyl 2-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)-2-oxoetyl(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)carbamat



Cho dung dịch chứa *tert*-butyl 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-ylcarbamat (0,59 g, 1,519 mmol, Ví dụ 3, Bước E) trong DMF (5 mL) từng giọt vào huyền phù chứa NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,058 g, 1,45 mmol) trong DMF (5 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ này trong khoảng 30 phút và sau đó được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 2-brom-1-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)etanon (0,73 g, 1,823 mmol, Ví dụ điều chế R.1) trong DMF (10 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ khoảng 0°C trong khoảng 1h và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Phân chia phần còn lại giữa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc (mỗi dung dịch 100mL). Làm khô pha hữu cơ qua $MgSO_4$ khan và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *tert-butyl 2-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)-2-oxoetyl(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)carbamat* (1.04 g, 97%) là chất rắn vô định hình màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 3,30 phút; MS *m/z* 708 $(M+H)^+$.

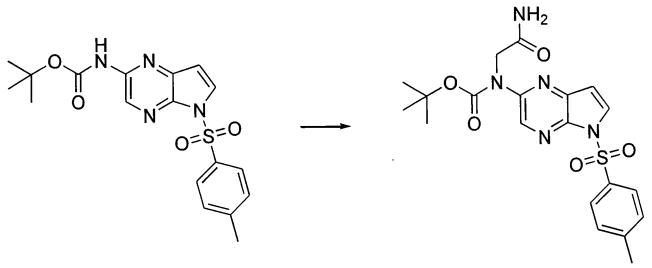
Quy trình tổng quát S.1: *N*-Alkyl hóa sử dụng alkyl halogenua, α-haloketon hoặc α-haloamit

Nạp vào trong bình đáy tròn bazơ như NaH (60% phân tán trong dầu khoáng), K_2CO_3, hoặc Cs_2CO_3 (tốt hơn là NaH (60% phân tán trong dầu khoáng), từ 0,9-1,5 đương lượng, tốt hơn là 0,95 đương lượng) và dung môi hữu cơ (như DMF, DCM, 1,4-dioxan, hoặc NMP, tốt hơn là DMF). Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ –10 °C đến nhiệt độ môi trường (tốt hơn là khoảng 0°C) và bổ sung dung dịch chứa amin được thế thích hợp (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như DMF). Theo cách khác, có thể bổ sung từng phần ba zơ vào dung dịch chứa amin và dung môi hữu cơ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ môi trường. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 5-90 phút (tốt hơn là khoảng 15-30 phút) ở nhiệt

độ nằm trong khoảng từ –10°C đến nhiệt độ môi trường (tốt hơn là khoảng 0 °C) sau đó bổ sung alkyl halogenua, α-haloketon, hoặc α-haloamit (1-2 đương lượng, tốt hơn là 1,2 đương lượng). Theo cách khác, dung dịch chứa amin và bazơ trong dung môi hữu cơ có thể được bổ sung vào dung dịch chứa alkyl halogenua, α-haloketon, hoặc α-haloamit trong dung môi hữu cơ ở nhiệt độ khoảng 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –10°C đến nhiệt độ môi trường (tốt hơn là nhiệt độ môi trường) trong khoảng 0,5-24 giờ (tốt hơn là khoảng 1 giờ). Có thể tùy ý loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm. Tùy ý, có thể pha loãng hỗn hợp phản ứng hoặc phần còn lại bằng nước, dung dịch nước NH_4Cl, hoặc dung dịch nước $NaHCO_3$. Nếu kết tủa tạo ra, tùy ý thu chất rắn này thông qua lọc trong chân không thu được hợp chất mong muốn. Theo cách khác, dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM) được bổ sung vào hỗn hợp chứa nước này và tách các lớp này. Có thể tùy ý chiết tiếp lớp chứa nước này bằng dung môi hữu cơ (như EtOAc và/hoặc DCM). Các lớp hữu cơ kết hợp tùy ý được rửa bằng các dung dịch nước bổ sung như nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc đến khô dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát S.1

Ví dụ điều chế S.1.1: *tert*-butyl 2-amino-2-oxoetyl(5-tosyl-5*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyrazin-2-yl)carbamat



Cho NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,113 g, 2,83 mmol) trong một phần vào dung dịch chứa *tert*-butyl 5-tosyl-5*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyrazin-2-ylcarbamat (1,00 g, 2,57 mmol, Ví dụ 3 Bước E) và DMF (13 mL) dưới khí nitơ ở nhiệt độ khoảng 0°C. Sau khoảng 30 phút, bổ sung 2-bromaxetamit (0,391 g, 2,83 mmol) trong một phần. Sau khoảng 30 phút, loại bỏ bể đá và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ. Bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa/nước (tỷ lệ 1:1, 100 mL). Sau khi khuấy trong khoảng 10 phút, lọc hỗn hợp này sử dụng nước để rửa bánh lọc. Chiết pha nước bằng EtOAc (50 mL). Hòa tan bánh lọc trong EtOAc và được bổ sung vào lớp hữu cơ. Làm khô lớp hữu cơ này qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế

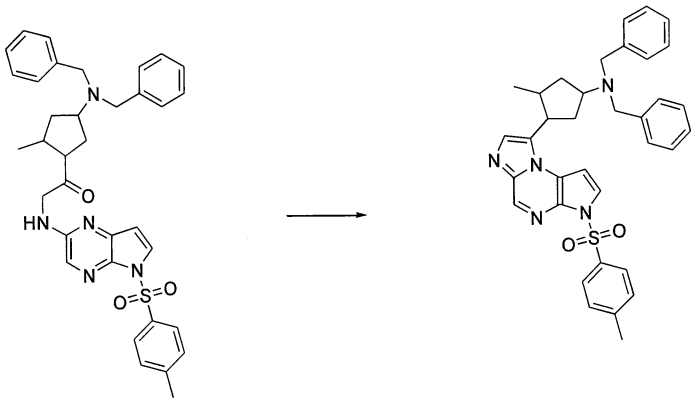
nguyên liệu này bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 20-100% EtOAc/heptan thu được *tert-butyl 2-amino-2-oxoetyl(5-tosyl-5H-pyrolo[3,2-b]pyrazin-2-yl)carbamat* (0,980g, 82%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0.70 phút; MS *m/z* 446 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát T: Tạo vòng keton sử dụng chất phản ứng dithiaphosphetan

Cho chất phản ứng thiolat hóa như chất phản ứng Lawesson hoặc chất phản ứng Belleau (2,4-bis(4-phenoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfua) (từ 0,5-2,0 đương lượng, tốt hơn là chất phản ứng Lawesson, 0,5-0,6 đương lượng) vào dung dịch chứa keton (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ như THF hoặc 1,4-dioxan (tốt hơn là 1,4-dioxan). Gia nhiệt phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 120°C (tốt hơn là nằm trong khoảng từ 60-70°C) trong khoảng từ 0,5-10 giờ (tốt hơn là khoảng 1-2 giờ). Tùy ý là, chất thiolat hóa bổ sung (từ 0,5-2.0 đương lượng, tốt hơn là 0,5-0,6 đương lượng) có thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và có thể tiếp tục gia nhiệt trong khoảng từ 0,5-10 giờ (tốt hơn là khoảng 1-2 giờ). Cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát T

Ví dụ điều chế T.1: *N,N*-dibenzyl-3-metyl-4-(3-tosyl-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentanamin



Gia nhiệt hỗn hợp chứa 1-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)-2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-ylamino)etanon (5,32 g, 8,75 mmol, Ví dụ điều chế 50) và chất phản ứng Lawesson (1,88 g, 4,64 mmol) trong 1,4-dioxan (60 mL) ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 2 giờ. Bổ sung chất phản ứng Lawesson (1,88 g, 4,64 mmol) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 1 giờ. Loại bỏ dung môi và đưa phần còn lại đến sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-8% MeOH trong DCM thu được *N,N-dibenzyl-3-metyl-4-(3-tosyl-3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-*

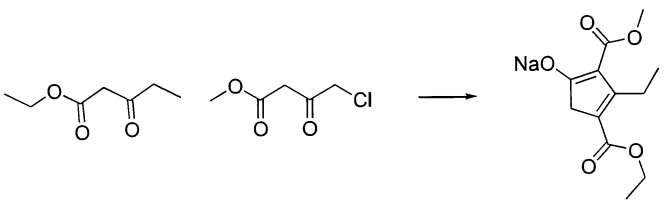
e]pyrazin-8-yl)xyclopentanamin (4,47 g, 87%) là chất rắn vô định hình màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2.99 phút; MS *m/z* 590 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát U: Ngưng tụ knoevenagel để tạo thành xyclopentadien được thế

Nạp vào trong bình đáy tròn dung môi hữu cơ (ví dụ THF hoặc dietylen glycol dimetyl ete; tốt hơn là THF), sau đó bổ sung cẩn thận từng phần NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, tốt hơn là 1 đương lượng). Dung môi hữu cơ có thể tùy ý được bổ sung. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng −15-5 °C (tốt hơn là khoảng −10-0 °C). Bổ sung nhỏ giọt β-keto este (tốt hơn là 1 đương lượng) với tốc độ để giữ nhiệt độ bên trong dưới khoảng 10°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0-60°C (tốt hơn là khoảng 25°C) trong khoảng từ 0,1−2 giờ (tốt hơn là khoảng 0,5 giờ), sau đó đến bổ sung nhỏ giọt α-haloketon được thế thích hợp (tốt hơn là từ 0,45-0,55 đương lượng). Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40−80°C (tốt hơn là khoảng 50 °C) trong khoảng từ 3−24 giờ (tốt hơn là khoảng 19 giờ). Loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm và khuấy nguyên liệu thô thu được bằng nước trong khi làm lạnh bằng bể đá. Lọc huyền phù thu được sau khoảng từ 0,5-3 giờ (tốt hơn là khoảng 2 giờ) và rửa bánh lọc bằng nước và làm khô dưới chân không trong khoảng từ 1-3 giờ (tốt hơn là khoảng 1 giờ). Tạo huyền phù chất rắn thu được trong dung môi hữu cơ (tốt hơn là Et_2O), thu bằng lọc chân không, rửa bằng dung môi hữu cơ (tốt hơn là Et_2O), và làm khô dưới chân không để thu được sản phẩm mong muốn là muối natri của enolat. Tùy ý, bổ sung toluen và nước được đồng sôi. Chất rắn thu được được tái tạo huyền phù trong dung môi hữu cơ (tốt hơn là Et_2O), thu bằng lọc chân không, rửa bằng dung môi hữu cơ (tốt hơn là Et_2O), và sau đó làm khô dưới chân không.

Minh họa Quy trình tổng quát U

Ví dụ điều chế U.1: natri 4-(etoxycarbonyl)-3-etyl-2-(metoxycarbonyl)xyclopenta-1,3-dienolat



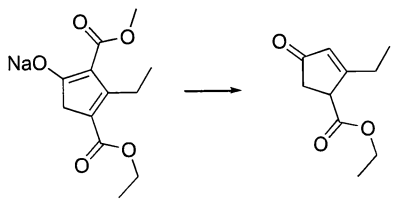
Nạp vào trong bình đáy tròn THF (1,5 L) sau đó bổ sung cẩn thận từng phần NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 70.0 g, 1,75 mol). Bổ sung tiếp THF (500 mL) và làm lạnh hỗn hợp thu được đến nhiệt độ khoảng −10°C. Bổ sung nhỏ giọt etyl propionylaxetat (250 mL, 1,80 mol) trong khoảng 1 giờ để giữ nhiệt độ bên trong dưới khoảng 10°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 0,5 giờ thu được dung dịch màu vàng trong và sau đó bổ sung nhỏ giọt metyl 4-cloaxetoaxetat (100 mL, 0,88 mol) trong khoảng 5 phút. Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ khoảng 50°C trong khoảng 19 giờ thu được huyền phù màu da cam hơi đỏ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, cô đặc dưới áp suất giảm và chuyển dịch lỏng thu được vào cái cốc và pha loãng bằng nước (350 mL). Khuấy hỗn hợp này trong bể đá trong khoảng 2 giờ. Thu chất rắn này bằng lọc chân không và rửa bánh lọc bằng nước (150 mL) và làm khô đưới chân không trong khoảng 1 giờ. Tạo huyền phù chất rắn này trong Et_2O (1,5 L), lọc, rửa bằng Et_2O (1,5 L), và làm khô đưới chân không. Đồng sôi chất rắn thu được bằng toluen (1 L) thu được chất rắn mà được tái tạo huyền phù trong Et_2O (1 L) và thu bằng lọc chân không. Rửa bánh lọc bằng Et_2O (500 mL) và làm khô dưới chân không để thu được *natri 4-(etoxycarbonyl)-3-etyl-2-(metoxycarbonyl)xyclopenta-1,3-dienolat* (204,2 g, 89%) là chất rắn màu be: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,94 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,04 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,66 (s, 2H), 1,13 (t, J=7,1 Hz, 3H), 0,99 (t, J=7,3 Hz, 3H).

Quy trình tổng quát V: Tách nhóm cacboxy của β-ketoeste enolat

Nạp vào trong bình đáy tròn β-keto este thích hợp hoặc natri enolat của nó (tốt hơn là 1 đương lượng), dung môi hữu cơ (ví dụ dietylen glycol dimetyl ete hoặc toluen, tốt hơn là toluen), AcOH (2−5 đương lượng, tốt hơn là 3,5 đương lượng), NaI hoặc KCl (1−5 đương lượng, tốt hơn là từ 1,4-1,5 đương lượng KCl) có hoặc không có nước (tốt hơn là có nước). Gia nhiệt phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu trong khoảng từ 1−10 giờ (tốt hơn là khoảng 3-6 giờ). Làm mát phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và được bổ sung nhỏ giọt vào trong dung dịch $NaHCO_3$ (tốt hơn là từ 8-10% $NaHCO_3$). Chiết hỗn hợp thu được bằng dung môi hữu cơ như Et_2O hoặc MTBE (tốt hơn là MTBE). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc đến khô dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát V

Ví dụ điều chế V.1: etyl 2-etyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat



Nạp vào trong bình đáy tròn 5 lít natri 4-(etoxycarbonyl)-3-etyl-2-(metoxycarbonyl)xyclopenta-1,3-dienolat (316 g, 1205 mmol, Ví dụ điều chế U.1), KCl (126 g, 1687 mmol, JT-Baker), AcOH (241 mL, 4218 mmol, JT-Baker), toluen (1850 mL) và nước (130 mL). Gia nhiệt phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 6 giờ sau đó làm mát đến nhiệt độ môi trường và được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch $NaHCO_3$ 8% (3,5 L). Chiết hỗn hợp hai pha thu được bằng MTBE (2 x 1,5 L). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước muối (1 L), làm khô qua $MgSO_4$ khan và cô đặc dưới áp suất giảm thu được 191g nguyên liệu thô được tinh chế bằng chưng cất chân không (từ 97-99 °C, 0,600 mm Hg) thu được *etyl 2-etyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat* (160 g, 69%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6,04 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 2H), 3,76-3,69 (m, 1H), 2,75-2,57 (m, 2H), 2,56-2,44 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 3H), 1,23-1,18 (m, 3H).

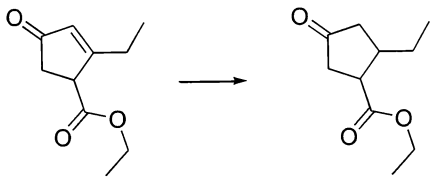
Quy trình tổng quát W: Sự hydro hóa alken

Nạp vào trong bình đáy tròn 10% trọng lượng Pd/C (khoảng từ 0,005–0,05 đương lượng, tốt hơn là 0,02 đương lượng). Tháo bình này sau đó dội bằng nitơ từ 2-5 lần (tốt hơn là 3 lần), sau đó tùy ý làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng -10-10 °C (tốt hơn là khoảng 0°C) trước khi bổ sung dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp các dung môi (như EtOAc, MeOH, EtOH hoặc MeOH/AcOH, tốt hơn là EtOAc hoặc MeOH) dưới khí nitơ. Loại bỏ bể làm lạnh và cho alken (tốt hơn là 1 đương lượng) nguyên chất vào hỗn hợp này hoặc tùy ý là dung dịch trong dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp các dung môi (như EtOAc, MeOH, EtOH hoặc MeOH/AcOH, tốt hơn là EtOAc hoặc MeOH). Thổi khí hydro qua hỗn hợp phản ứng trong khoảng từ 1-20 phút (tốt hơn là khoảng 5 phút) và khuấy hỗn hợp này dưới khí hydro trong khoảng thời gian từ 12–60 giờ (tốt hơn là khoảng 48 giờ). Trong các trường hợp trong đó phản ứng này không tiến hành hoàn toàn như được theo dõi bằng TLC, LC/MS, hoặc HPLC, loại bỏ nguồn khí hydro, thổi khí nitơ vào hỗn hợp phản ứng trong khoảng thời gian từ 1-20 phút (tốt hơn là khoảng 5 phút) và sau đó lọc qua miếng đệm Celite®, và cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm.

Nguyên liệu thô này được đưa đến lại các điều kiện phản ứng được mô tả trước đó trong khoảng thời gian từ 2–20 giờ (tốt hơn là khoảng 5 giờ). Loại bỏ nguồn khí hydro và thổi khí nitơ vào hỗn hợp này trong khoảng thời gian từ 1-20 phút (tốt hơn là khoảng 5 phút) và sau đó lọc qua miếng đệm Celite®. Rửa bánh lọc bằng dung môi hữu cơ (như EtOAc, MeOH hoặc EtOH, tốt hơn là dung môi phản ứng) và cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô.

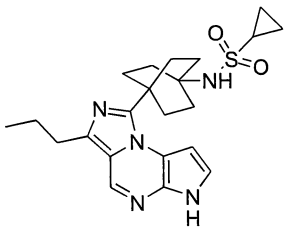
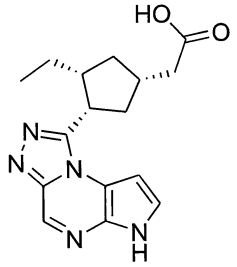
Minh họa Quy trình tổng quát W

Ví dụ điều chế W.1: etyl 2-etyl-4-oxoxyclopentancarboxylat



Nạp vào trong bình đáy tròn 10% trọng lượng Pd/C (10 g, 9,4 mmol). Làm lạnh bình này đến nhiệt độ khoảng 0°C và bổ sung EtOAc (400 mL) dưới khí nitơ. Loại bỏ bể làm lạnh và bổ sung etyl 2-etyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat (47,8 g, 263 mmol, Ví dụ điều chế V.1). Thổi khí hydro qua phản ứng trong khoảng 5 phút và sau đó khuấy hỗn hợp này dưới khí hydro trong khoảng 48 giờ. Loại bỏ nguồn hydro và thổi khí nitơ vào hỗn hợp trong khoảng 5 phút và lọc qua miếng đệm Celite®. Rửa bánh lọc bằng EtOAc (400 mL). Cô đặc dịch lọc này dưới áp suất giảm thu được *etyl 2-etyl-4-oxoxyclopentancarboxylat* (hỗn hợp *cis:trans* khoảng 9:1) (48.0 g, 99%) là dịch lỏng màu vàng: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4,23-4,10 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,44-2,28 (m, 3H), 2,26-2,16 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,41-1,30 (m, 1H), 1,30-1,23 (m, 3H), 1,02-0,91 (m, 3H).

Bảng W.1 Các ví dụ điều chế bằng Quy trình tổng quát W

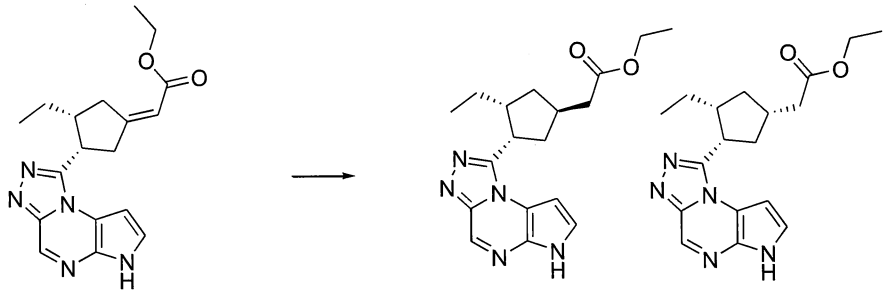
Alken	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-(4-(3-allyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)xyclopropansulfonamit (Ví dụ D.1.40)		W.1.1	1,95 (**a**)	428
Axit 2-((3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4] triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyliden)axetic (được điều chế từ Ví dụ điều chế 25 sử dụng **III** bằng trietyl phosphonoaxetat, **Z** bằng NaOH, **D** bằng NaOH)		W.1.2	1,47	314

Quy trình tổng quát W.1: Sự hydro hóa alken

Nạp vào trong bình đáy tròn bột nhão $Pd(OH)_2$ trên cacbon hoặc Pd/C (khoảng từ 0,005–0,10 đương lượng, tốt hơn là 0,05 đương lượng) trong dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp các dung môi (như THF, EtOAc, MeOH, EtOH hoặc MeOH/AcOH, tốt hơn là THF) dưới khí nitơ. Bổ sung alken (tốt hơn là 1 đương lượng) nguyên chất vào hỗn hợp này hoặc tùy ý là dung dịch trong dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp các dung môi (như THF, EtOAc, MeOH, EtOH hoặc MeOH/AcOH, tốt hơn là THF) hoặc bổ sung tùy ý alken vào hỗn hợp Pd. Sục khí hydro vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy hỗn hợp này hoặc lắc (tốt hơn là được khuấy khi sử dụng khí hydro hoặc lắc khi các áp suất hydro cao hơn được sử dụng) dưới hydro ở khoảng áp suất khí quyển – 60 psi (tốt hơn là áp suất khí quyển) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20-60 °C (tốt hơn là nhiệt độ môi trường) trong khoảng từ 0,5–5 ngày (tốt hơn là khoảng 3 ngày). Lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng đệm Celite®. Rửa bánh lọc bằng dung môi hữu cơ (như THF, EtOAc, DCM, MeOH, hoặc EtOH, tốt hơn là dung môi phản ứng) và cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô.

Minh họa Quy trình tổng quát W.1

Ví dụ điều chế W.1.1 và W.1.2: etyl 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetat và 2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetat



Cho dung dịch chứa (*E*)-etyl 2-((*cis*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4] triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyliden)axetat (1,3 g, 3,83 mmol, Ví dụ 38, Bước G) trong THF (5 mL) vào bột nhão chứa 20% trọng lượng $Pd(OH)_2$ trên cacbon (0,134 g, 0,192 mmol) trong THF (20 mL). Sục khí hydro vào hỗn hợp phản ứng này và duy trì khí hydro thông qua khí cầu. Sau khoảng 3 ngày, lọc hỗn hợp phản ứng thông qua Celite®, cô đặc dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc thu được chất rắn màu nâu tối/đen. Tinh chế tiếp hợp chất này bằng sắc ký không đối xứng (Bảng 2, Phương pháp **47**) thu được etyl 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetat [W.1.1] (R_t = 12.0 phút, hoặc = âm) (0,400 g, 31%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,85 phút; MS *m/z*: 342 $(M+H)^+$ và etyl 2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetat [W.1.2] (R_t = 13,7 phút, hoặc = âm) (0,420 g, 32%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,85 phút; MS *m/z*: 342 $(M+H)^+$.

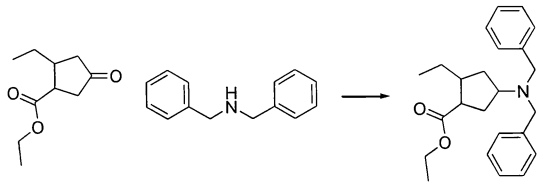
Quy trình tổng quát X: Amin hóa khử keton hoặc aldehyt

Nạp vào trong bình đáy tròn keton hoặc aldehyt (từ 1–40 đương lượng; tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như DCE, MeCN, MeOH, hoặc MeCN/MeOH; tốt hơn là DCE). Tùy ý làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10–10 °C (tốt hơn là khoảng 0°C) và bổ sung nhỏ giọt AcOH (từ 1–3 đương lượng; tốt hơn là 1,5 đương lượng) và amin (1–3 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng), sau đó bổ sung cẩn thận từng phần chất khử thích hợp như $NaBH(OAc)_3$, $Na(CN)BH_3$, $NaBH_4$, tốt hơn là $NaBH(OAc)_3$ (từ 1–6 đương lượng, tốt hơn là 1,5 đương lượng). Theo cách khác, cho

vào dung dịch chứa amin (1–3 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như DCE, MeCN, hoặc MeOH; tốt hơn là DCE) keton hoặc aldehyt (từ 1–40 đương lượng; tốt hơn là 1 đương lượng) sau đó bổ sung cẩn thận từng phần sau chất khử thích hợp như $NaBH(OAc)_3$, $Na(CN)BH_3$, $NaBH_4$, tốt hơn là $NaBH(OAc)_3$ (từ 1–6 đương lượng, tốt hơn là 1,5 đương lượng). Khuấy hỗn hợp này trong khoảng 5-20 min (tốt hơn là khoảng 15 phút) sau đó bổ sung nhỏ giọt AcOH (1–3 đương lượng; tốt hơn là 1,5 đương lượng). Nếu hỗn hợp phản ứng trở nên quá nhớt để khuấy dễ dàng, dung môi hữu cơ bổ sung (như DCE, MeCN, MeOH, hoặc hỗn hợp MeCN/MeOH; tốt hơn là DCE) tùy ý được bổ sung để trợ giúp khuấy. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng từ 1–48 giờ (tốt hơn là khoảng 20 giờ). Rót từ từ hỗn hợp phản ứng vào trong dung dịch chứa bazơ chứa nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa) sau đó bổ sung tùy ý $NaHCO_3$ rắn và khuấy trong khoảng từ 0,5-3 giờ (tốt hơn là khoảng 2 giờ). Tách các lớp này và làm khô dung dịch hữu cơ qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc đến khô dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát X

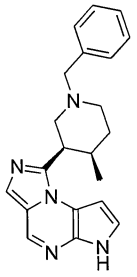
Ví dụ điều chế X.1: etyl 4-(dibenzylamino)-2-etylxyclopentancarboxylat



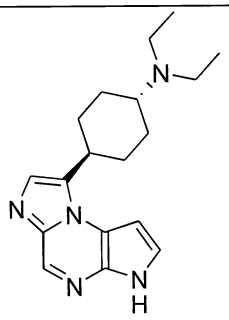
Nạp vào trong bình đáy tròn etyl 2-etyl-4-oxoxyclopentancarboxylat (95,9 g, 521 mmol, Ví dụ điều chế W.1) và DCE (1,8 L). Làm lạnh dung dịch này đến nhiệt độ khoảng 0°C và bổ sung nhỏ giọt AcOH (45 mL, 780 mmol) và dibenzylamin (120 mL, 625 mmol), dẫn đến tạo ra huyền phù đặc. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 10°C và bổ sung tiếp DCE (500 mL). Bổ sung từng phần $NaBH(OAc)_3$ (166 g, 781 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 20 giờ. Rót từ từ hỗn hợp phản ứng vào trong dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được khuấy (1,5 L), sau đó bổ sung cẩn thận từng phần $NaHCO_3$ rắn (175 g). Khuấy hỗn hợp này trong khoảng 2 giờ và tách lớp hữu cơ, làm khô qua Na_2SO_4 khan, và cô đặc đến khô dưới áp suất giảm. Tinh chế dầu màu vàng thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng 0-20% EtOAc trong heptan thu được *etyl 4-(dibenzylamino)-2-etylxyclopentancarboxylat* (136.6 g,

72%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 3,26 phút; MS *m/z*: 366 $(M+H)^+$

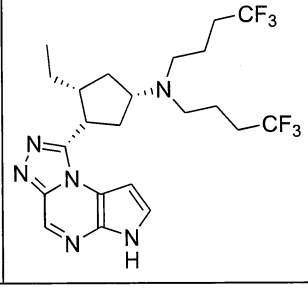
Bảng X.1 Các ví dụ được điều chế từ 1-((3*R*,4*R*)-4-metylpiperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua (Ví dụ 5, Bước J) sử dụng quy trình tổng quát X bằngNaBH$_3$CN

Aldehyt	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
Benzaldehyt		X.1.1*	1,51 (**b**)	346

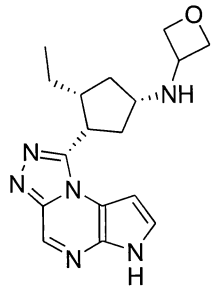
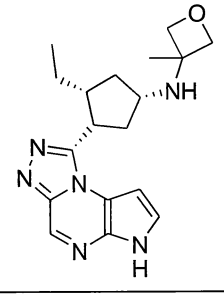
Bảng X.2 Các ví dụ được điều chế từ axetaldehyt sử dụng quy trình tổng quát X bằng NaBH$_3$CN

Amin	Sản phẩm	Ví dụ	Rt phút (Bảng 1, Phương pháp)	m/z ESI+ (M+H)+
(*trans*)-4-(3*H*-imidazo [1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*] pyrazin-8-yl) xyclohexanamin (Ví dụ F.1.2)		X.2.1	0,97 (**a**)	312

Bảng X.3 Các ví dụ được điều chế từ 4,4,4-triflobutyraldehyt [matrix] sử dụng quy trình tổng quát X bằng $Na(OAc)_3BH$

Amin	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin (Ví dụ điều chế 44)		X.3.1	1,90 (**a**)	491

Bảng X.4 Các ví dụ được điều chế từ (3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanon (được điều chế sử dụng D từ Ví dụ điều chế 25 **sử dụng D), và quy trình tổng quát X bằng $Na(OAc)_3BH$**

Amin	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
oxetan-3-amin [Synthonix]		X.4.1	1,01 (**a**)	327
3-metyloxetan-3-amin [Synthonix]		X.4.2	1,06 (**a**)	341

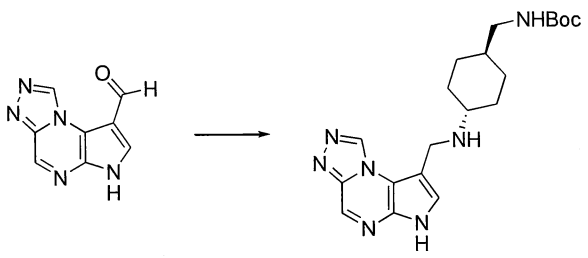
Quy trình tổng quát X.1: Amin hóa khử keton hoặc aldehyt

Tùy ý hòa tan keton hoặc aldehyt (1–40 đương lượng; tốt hơn là 1 đương lượng) hoặc tạo bột nhão trong dung môi hữu cơ hoặc các dung môi như DCE, MeCN, MeOH,

MeCN/MeOH, EtOH, THF, DMF, AcOH, hoặc DCM (tốt hơn là DCE). Tùy ý làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ khoảng -10–10 °C (tốt hơn là khoảng 0°C). Tùy ý bổ sung AcOH (từ 1–3 đương lượng; tốt hơn là 1,5 đương lượng). Bổ sung amin (1–3 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng) nguyên chất hoặc là dạng dung dịch trong dung môi hữu cơ hoặc các dung môi như DCE, MeCN, MeOH, EtOH, THF, DMF, AcOH, hoặc DCM (tốt hơn là DCE). Theo cách khác, keton hoặc aldehyt hoặc dung dịch chứa keton hoặc aldehyt có thể được bổ sung vào amin hoặc dung dịch amin. Có thể tùy ý bổ sung chất phản ứng khử nước như các sàng phân tử hoặc titan(IV) tetraisopropoxit hoặc có thể loại bỏ nước sử dụng bẫy Dean-Stark. Tùy ý loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và dung môi hữu cơ hoặc các dung môi như DCE, MeCN, MeOH, EtOH, THF, DMF, AcOH, hoặc DCM có thể được bổ sung. Sau khi khuấy trong khoảng 5 phút – 24 giờ (tốt hơn là 15 phút) ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến 100°C (tốt hơn là nhiệt độ môi trường), chất khử thích hợp như $NaBH(OAc)_3$, $Na(CN)BH_3$, $NaBH_4$, tốt hơn là $NaBH(OAc)_3$ (từ 1–10 đương lượng, tốt hơn là 1,5 đương lượng) được bổ sung từng phần. Nếu hỗn hợp phản ứng trở nên quá nhớt để khuấy dễ dàng, dung môi hữu cơ bổ sung tùy ý được bổ sung để trợ giúp khuấy. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng từ 1–72 giờ (tốt hơn là khoảng 20 giờ). Hỗn hợp phản ứng có thể được tùy ý xử lý bằng nước và sau đó lọc hoặc có thể loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm. Rót từ từ hỗn hợp phản ứng vào trong dung dịch chứa bazơ chứa nước, nước, hoặc dung dịch axit (tốt hơn là dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa) hoặc theo cách khác dung dịch nước được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng. Có thể bổ sung tùy ý thêm $NaHCO_3$ rắn. Khuấy mạnh hỗn hợp này trong khoảng từ 0,5-20 giờ (tốt hơn là khoảng 2 giờ). Tách riêng các lớp này và làm khô dung dịch hữu cơ qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc đến khô dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát X.1

Ví dụ điều chế X.1.1: *tert*-butyl (*trans*-4-((6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-8-yl)metylamino)xyclohexyl)metylcarbamat



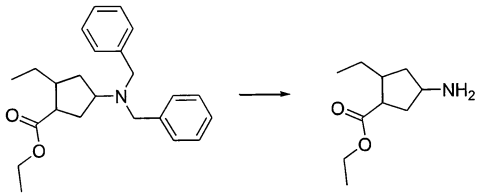
Cho *tert*-butyl *trans*-4-aminoxyclohexylmetylcarbamat (0,059 g, 0,258 mmol, AMRI) vào hỗn hợp chứa 6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-8-carbaldehyt (0,0403 g, 0,215 mmol, Ví dụ điều chế 38) và THF (1,0 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 90 phút. Bổ sung natri triaxetoxybohyđrua (0,068 g, 0,32 mmol). Sau khoảng 3 giờ, bổ sung DMF (0,500 mL). Sau khoảng 15 giờ, bổ sung $Na(OAc)_3BH$ (0,091g, 0,43 mmol). Sau khoảng 24 giờ, bổ sung $Na(OAc)_3BH$ (0,091 g, 0,43 mmol). Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ khoảng 40°C. Sau khoảng 22 giờ, làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường. Bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa/nước (1:1, 2 mL). Sau khi khuấy mạnh trong khoảng 1 giờ, pha loãng dung dịch này bằng nước (3 mL) và sau đó chiết bằng EtOAc (6 x 10 mL). Làm khô các chất hữu cơ gom được qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại sắc ký silicagel rửa giải bằng gradient từ 10-100% [(1% 7 N NH_3 trong MeOH) trong 10% MeOH/DCM]/DCM thu được *tert-butyl (trans-4-((6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-8-yl)metylamino)xyclohexyl)metylcarbamat* (0,0476 g, 53%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,24 phút; MS *m/z* 400 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát Y: Sự hydro hóa amin được bảo vệ Cbz- hoặc benzyl-

Cho chất xúc tác paladi (ví dụ $Pd(OH)_2$ trên C hoặc Pd/C; tốt hơn là $Pd(OH)_2$ trên C) (từ 0,01–0,2 đương lượng, tốt hơn là từ 0,02-0,15 đương lượng) và dung môi hữu cơ (như MeOH hoặc EtOH, tốt hơn là EtOH) vào bình được nạp amin được bảo vệ benzyl- hoặc Cbz- (tốt hơn là 1 đương lượng). Lắc hoặc khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ khoảng từ 25–60°C (tốt hơn là khoảng 50 °C) trong khoảng từ 1–96 giờ (tốt hơn là khoảng từ 1,5-3 giờ) ở áp suất khoảng 15–60 psi hydro (tốt hơn là khoảng 30-50 psi hydro). Trong các trường hợp, trong đó phản ứng này không tiến hành hoàn toàn như được theo dõi bằng TLC, LC/MS, hoặc HPLC, loại bỏ nguồn khí hydro, thổi khí nitơ vào hỗn hợp phản ứng trong khoảng 5-20 phút (tốt hơn là khoảng 5 phút) và sau đó lọc qua miếng đệm Celite®, và cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô này được đưa đến lại các điều kiện phản ứng được mô tả trước đó trong khoảng từ 2–20 giờ (tốt hơn là khoảng từ 3-5 giờ). Khi phản ứng này được hoàn thành như được theo dõi bằng TLC, LC/MS, hoặc HPLC, loại bỏ nguồn khí hydro, đưa khí nitơ vào, và lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng đệm Celite®. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được sản phẩm mong muốn.

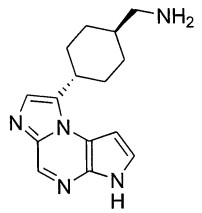
Minh họa Quy trình tổng quát Y

Ví dụ điều chế Y.1: etyl 4-amino-2-etylxyclopentancarboxylat



Cho etyl 4-(dibenzylamino)-2-etylxyclopentancarboxylat (129 g, 352 mmol, Ví dụ điều chế X.1) vào bình chứa bột nhão chứa 20% trọng lượng $Pd(OH)_2$ trên C (12,9 g, 18,4 mmol) trong EtOH (1.0 L). Lắc phản ứng này trong khoảng 90 phút ở nhiệt độ khoảng 50°C dưới khoảng 30 psi hydro. Sau khi loại bỏ nguồn khí hydro và đưa nitơ khí quyển vào, lọc hỗn hợp thu được qua miếng đệm Celite® và cô đặc dịch lọc này dưới áp suất giảm thu được *etyl 4-amino-2-etylxyclopentancarboxylat* (64,5 g, 99%) là sirô màu vàng: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4,03-3,88 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,32-1,18 (m, 1H), 1,09 (m, 3H), 1,03 (m, 2H), 0,78-0,69 (m, 3H).

Bảng Y.1 Các ví dụ bào chế sử dụng quy trình tổng quát Y

Dibenzyl amin	**Sản phẩm**	**Ví dụ**	**R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)**	***m/z* ESI+ (M+H)$^+$**
trans-1-(4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclohexyl)-*N*,*N*-dibenzylmetanamin (được điều chế sử dụng **S** từ metyl 4-(aminometyl)xyclohexancarboxylat [được bào chế như được mô tả trong *Molecules* **2008**, *13*, 1111-1119] và benzyl bromua, **Z** với NaOH, **R**, **S** với Ví dụ 3 Bước E, **E** với TFA, **KKKK** với PFPAA, **D** với NaOH)		Y.1.x	1,27 (**a**)	270

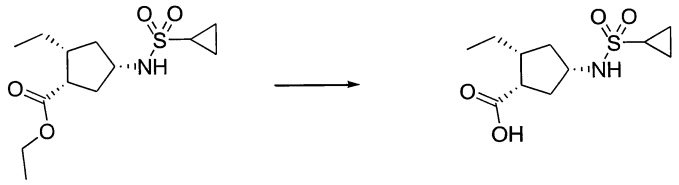
Quy trình tổng quát Z: Sự thủy phân bằng bazơ este thành axit carboxylic

Cho bazơ chứa nước (như dung dịch NaOH hoặc LiOH, từ 1-10 đương lượng, tốt hơn là từ 2-6 đương lượng) vào bình chứa este (tốt hơn là 1 đương lượng) tinh khiết hoặc trong dung môi hữu cơ (như 1,4-dioxan, MeOH, hoặc THF/MeOH, tốt hơn là 1,4-

dioxan). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0-100°C (tốt hơn là nhiệt độ môi trường) trong khoảng 1-48 giờ (tốt hơn là khoảng 4-8 giờ). Sau đó axit hóa hỗn hợp phản ứng này bằng cách bổ sung dung dịch axit thích hợp (như dung dịch HCl). Tách các lớp này và tùy ý chiết lớp chứa nước này bằng dung môi hữu cơ bổ sung (như EtOAc hoặc DCM, tốt hơn là DCM). Lớp hoặc các lớp hữu cơ tùy ý được làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc đến khô dưới áp suất giảm thu được hợp chất mong muốn thô. Theo cách khác, cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm thu được hợp chất mong muốn dạng thô là muối carboxylat.

Minh họa Quy trình tổng quát Z

Ví dụ điều chế Z.1*: axit (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(xyclopropansulfonamido)-2-etylxyclopentancarboxylic



Cho dung dịch NaOH (1N, 210 mL, 210 mmol) vào bình chứa (1*S*,2*R*,4*S*)-etyl 4-(xyclopropansulfonamido)-2-etylxyclopentan-carboxylat (11,1 g, 38,4 mmol, được điều chế sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế Y.1, xyclopropansulfonyl clorua và TEA, **AA** [Bảng 2, Phương pháp **1**, R_t = 9,5 phút, hoặc = âm]). Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 8 giờ, axit hóa phản ứng này đến độ pH khoảng 1 sử dụng dung dịch HCl 6 N và chiết bằng DCM (3 x 150 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *axit (1S,2R,4S)-4-(xyclopropansulfonamido)-2-etylxyclopentancarboxylic* bằng 25% mol DCM là chất phụ trợ (10,7 g, 99%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1.71 phút; MS *m/z*: 260 $(M-H)^-$.

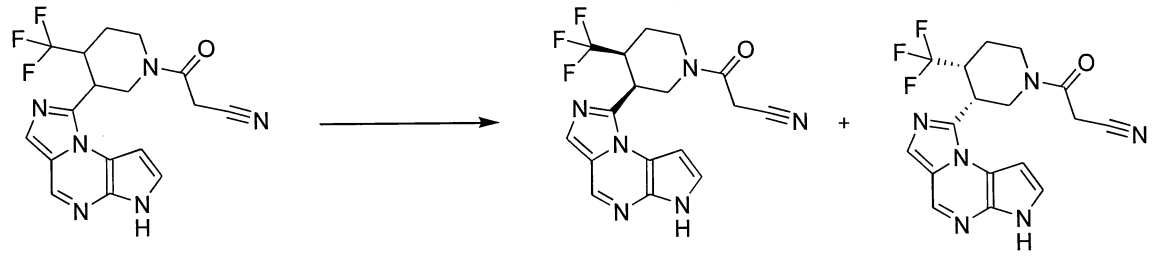
Quy trình tổng quát AA: Tinh chế bằng HPLC điều chế không đối xứng

Tinh chế không đối xứng được thực hiện sử dụng bơm Varian 218 LC, Varian CVM 500 có các van đóng ngắt và thiết bị gia nhiệt cho dung môi tự động, cột và kiểm soát nhiệt độ và bộ gom phân đoạn Varian 701. Các phương pháp phát hiện bao gồm thiết bị phát hiện bước sóng biến đổi Varian 210, thiết bị đo phân cực nối tiếp (thiết bị đo phân cực laze tiên tiến không đối xứng-PDR, model ALP2002) được sử dụng để quay quang định tính (+/-) và thiết bị phát hiện phân tán ánh sáng bay hơi (evaporative light scattering detector-ELSD) (PS-ELS 2100 (Polymer Laboratories)) sử dụng dòng

tách 100:1. Thiết lập ELSD là như sau: thiết bị bay hơi: 46°C, ống phun: 24 °C và dòng khí: 1.1 SLM. Hóa học lập thể chính xác của các hợp chất tinh khiết được cho là tùy ý và suy ra như được hiểu thông thường. Các hợp chất theo sáng chế trong đó hóa học lập thể chính xác đã được xác định bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu tinh khiết về mặt chất đồng phân đối ảnh có bán trên thị trường, hoặc chất trung gian được xác định về mặt hóa học lập thể, hoặc nhiễu xạ tia-X được biểu hiện bằng dấu hoa thị sau số ví dụ.

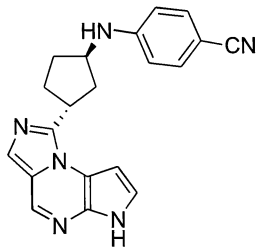
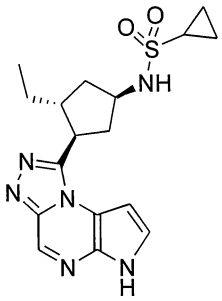
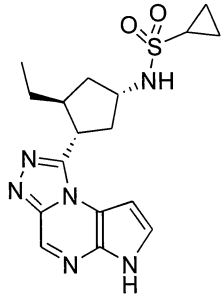
Minh họa Quy trình tổng quát AA

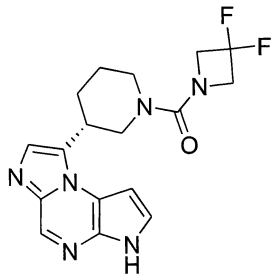
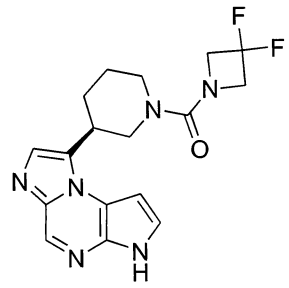
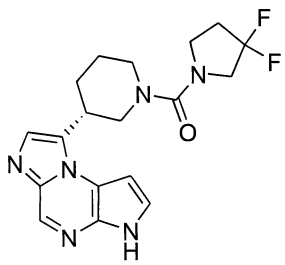
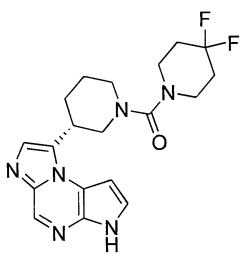
Ví dụ AA.1.1 và AA.1.2: 3-((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-(triflometyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropannitril và 3-((3*S*,4*S*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-(triflometyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropannitril

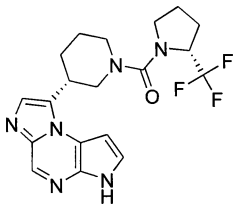
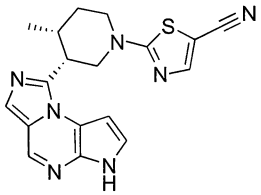
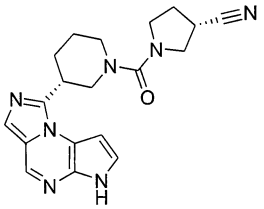
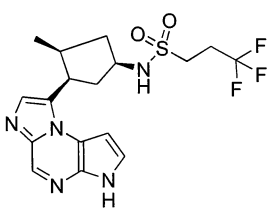


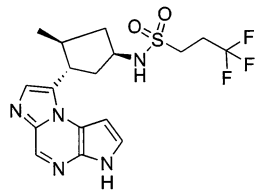
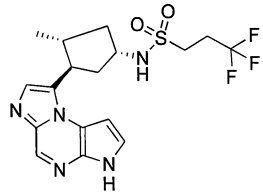
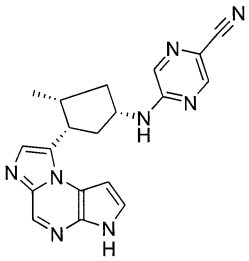
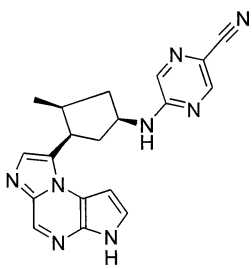
Hòa tan hỗn hợp chứa 3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-(triflometyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropannitril (0,067 g, 0,18 mmol, được điều chế sử dụng **O** từ axit 4-(triflometyl)nicotinic, **N**, **H** bằng Ví dụ 5, Bước C, HATU và DIEA, **Q** bằng chất phản ứng Lawesson và thủy ngân (II) trifloaxetat, **D** bằng NaOH, **F**, **H** bằng axit 2-xyanoaxetic, HATU, và DIEA) trong DMSO:MeOH (tỷ lệ 2:1, 3 mL). Tách hỗn hợp này sử dụng bơm Varian 218 LC, Varian CVM 500 có các van đóng ngắt và thiết bị gia nhiệt cho dung môi tự động, cột và sự kiểm soát nhiệt độ và bộ gom phân đoạn Varian 701 sử dụng Phương pháp **4** (Bảng 2) thu được *3-((3R,4R)-3-(6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)-4-(triflometyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropannitril* (R_t = 12,2 phút, hoặc = dương) (0,0284 g, 15%) [AA.1.1] và *3-((3S,4S)-3-(6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)-4-(triflometyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropannitril* (R_t = 5.3 phút, hoặc = âm) (0,282 g, 15%) [AA.1.2]: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,55 phút; MS m/z: 377 $(M+H)^+$.

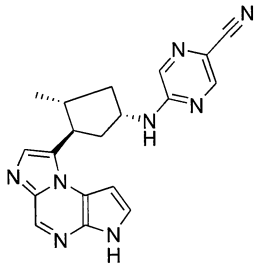
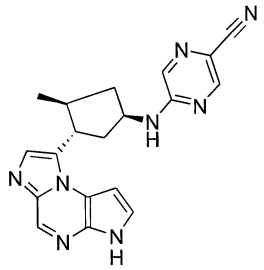
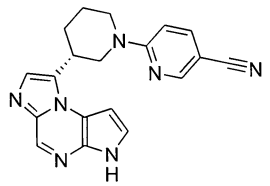
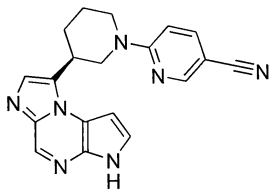
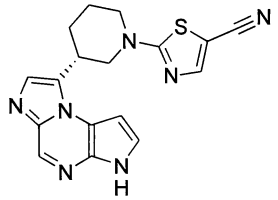
Bảng AA.1 Các ví dụ điều chế sử dụng quy trình tổng quát AA

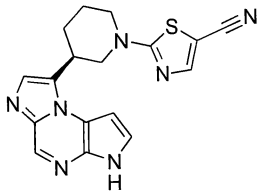
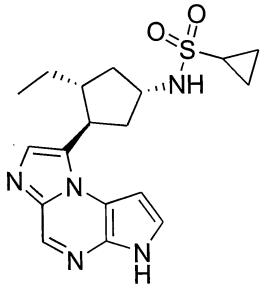
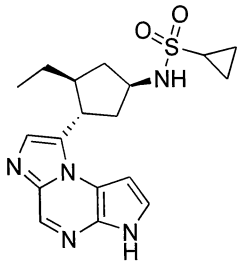
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	***R*t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
4-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)benzonitril và 4-((1*R*,3*S*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)benzonitril (được điều chế sử dụng **H** từ ví dụ 5, Bước C và axit (1*R*,3*R*)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)xyclopentancarboxylic [Acros], HATU và DIEA; **Q** với chất phản ứng Lawesson và thủy ngân (II) trifloaxetat; **E** với HCl; **PP** từ axit 4-xyanophenylbonic; **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **18**, R_t = 14,5 phút, hoặc = ND]		AA.1.3*	1,84 (**b**)	343
N-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-(xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (được điều chế sử dụng **A** từ ví dụ 1, Bước D và Ví dụ điều chế Z.1 với HATU và TEA, **B** với TEA, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **2**, R_t = 10,4 phút, hoặc = âm]		AA.1.4*	1.76 (**a**)	375
N-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (được điều chế sử dụng **A** từ ví dụ 1, Bước D và Ví dụ điều chế Z.1 với HATU và TEA, **B** với TEA, **D** với		AA.1.5*	1,86 (**a**)	375

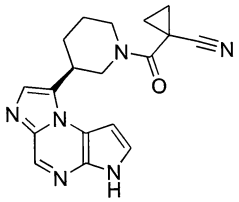
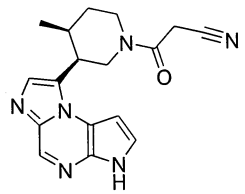
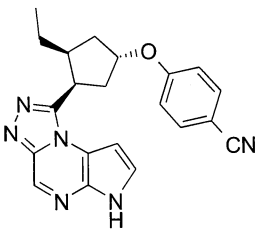
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	***R*t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **2**, R_t = 11,3 phút, hoặc = dương]				
(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-yl)(3,3-difloazetidin-1-yl)metanon (được điều chế sử dụng **J** từ ví dụ 3, Bước G và 3,3-difloazetidin hydroclorua với CDI) [Bảng 2, Phương pháp **12**, R_t = 11,4 phút, hoặc = dương]		AA.1.6*	1,58(**b**)	361
(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-yl)(3,3-difloazetidin-1-yl)metanon (được điều chế sử dụng **J** từ ví dụ 3, Bước G và 3,3-difloazetidin hydroclorua với CDI) [Bảng 2, Phương pháp **12**, R_t = 7,4 phút, hoặc = âm]		AA.1.7*	1,58 (**b**)	361
(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-yl)(3,3-diflopyrolidin-1-yl)metanon (được điều chế sử dụng **J** từ ví dụ 3, Bước G và 3,3-diflopyrolidin hydroclorua với CDI) [Bảng 2, Phương pháp **8**, R_t = 11,5 phút, hoặc = dương]		AA.1.8*	1,64 (**b**)	375
(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-yl)(4,4-diflopiperidin-1-yl)metanon (được điều chế sử dụng **J** từ ví dụ 3, Bước G và 4,4-diflopiperidin hydroclorua với CDI)		AA.1.9*	1,72 (**b**)	389

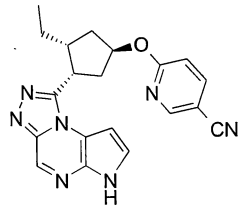
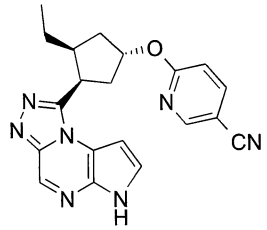
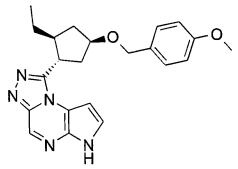
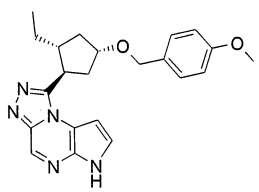
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
[Bảng 2, Phương pháp **13**, R_t = 15,6 phút, hoặc = dương]				
(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-yl)((*R*)-2-(triflometyl)pyrolidin-1-yl)metanon (được điều chế sử dụng **J** từ ví dụ 3, Bước G và (*R*)-2-(triflometyl)pyrolidin với CDI) [Bảng 2, Phương pháp **9**, R_t = 10,4 phút, hoặc = dương]		AA.1.10 *	1,87 (**b**)	407
2-(-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)thiazol-5-carbonitril (được điều chế sử dụng **L** từ ví dụ 5, Bước J và 2-clothiazol-5-carbonitril [ArkPharm]) [Bảng 2, Phương pháp **15**, R_t = 13,4 phút, hoặc = dương]		AA.1.11 *	1.89 (**b**)	364
1-((*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carbonyl)pyrolidin-3-carbonitril (được điều chế sử dụng **J** từ ví dụ 6, Bước H và pyrolidin-3-carbonitril [Tyger] với CDI) [Bảng 2, Phương pháp **14**, R_t = 16,9 phút, hoặc = dương]		AA.1.12 *	1,41 (**b**)	364
N-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 53 và 3,3,3-triflopropylsulfonyl clorua [Matrix]) [Bảng 2, Phương pháp **9**, R_t =		AA.1.13	1,79 (**a**)	416

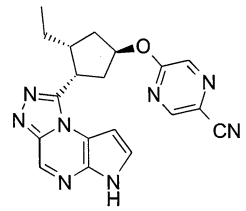
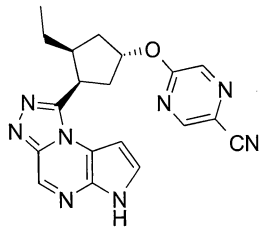
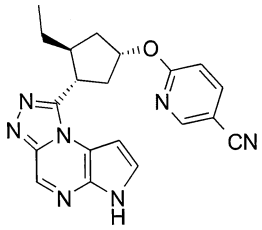
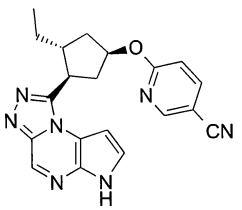
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
14.3 phút, hoặc = dương]				
N-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 53 và 3,3,3-triflopropylsulfonyl clorua [Matrix]) [Bảng 2, Phương pháp **9**, R_t = 12,4 phút, hoặc = dương]		AA.1.14	1,79 (**a**)	416
N-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 51 và 3,3,3-triflopropylsulfonyl clorua [Matrix]) [Bảng 2, Phương pháp **9**, R_t = 11,9 phút, hoặc = âm]		AA.1.15	1,79 (**a**)	416
5-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3,-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentylamino)pyrazin-2-carbonitril (được điều chế sử dụng **L** từ Ví dụ điều chế 53 và 2-clo-5-xyanopyrazin [ArkPharm]) [Bảng 2, Phương pháp **8**, R_t = 18,6 phút, hoặc = âm]		AA.1.16	1,69 (**a**)	359
5-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3,-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentylamino)pyrazin-2-carbonitril (được điều chế sử dụng **L** từ Ví dụ điều chế 51 và 2-clo-5-xyanopyrazin [ArkPharm]) [Bảng 2, Phương pháp **8**, R_t = 14,8 phút, hoặc = dương]		AA.1.17	1,69 (**a**)	359

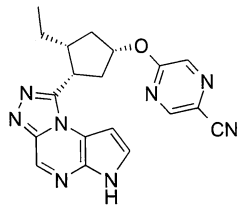
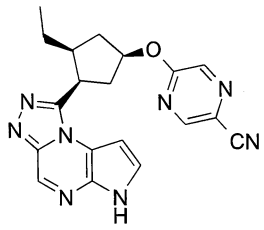
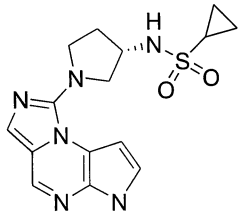
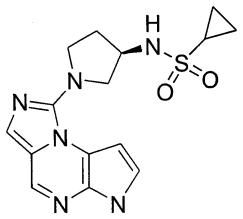
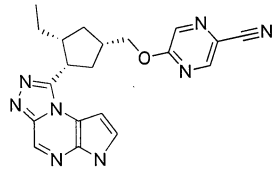
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
5-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3,-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentylamino)pyrazin-2-carbonitril (được điều chế sử dụng **L** từ Ví dụ điều chế 53 và 2-clo-5-xyanopyrazin [ArkPharm]) [Bảng 2, Phương pháp **8**, R_t = 11,5 phút, hoặc = dương]		AA.1.18	1,69 (**a**)	359
5-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3,-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentylamino)pyrazin-2-carbonitril (được điều chế sử dụng **L** từ Ví dụ điều chế 51 và 2-clo-5-xyanopyrazin [ArkPharm]) [Bảng 2, Phương pháp **8**, R_t = 9,5 phút, hoặc = âm]		AA.1.19	1,69 (**a**)	359
6-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo [2,3,-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-yl)nicotinonitril (được điều chế sử dụng **L** từ ví dụ 3, Bước G và 2-clo-5-xyanopyridin) [Bảng 2, Phương pháp **7**, R_t = 14,9 phút, hoặc = dương]		AA.1.20 *	1,81 (**a**)	344
6-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo [2,3,-*e*] pyrazin-8-yl)piperidin-1-yl)nicotinonitril (được điều chế sử dụng **L** từ ví dụ 3, Bước G và 2-clo-5-xyanopyridin) [Bảng 2, Phương pháp **7**, R_t = 11,9 phút, hoặc = âm]		AA.1.21 *	1,81 (**a**)	344
2-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3,-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carbonitril (được điều chế sử dụng **L** từ ví dụ 3, Bước G và		AA.1.22 *	1,74 (**a**)	350

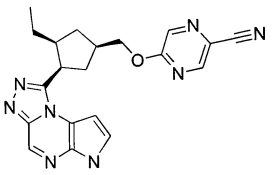
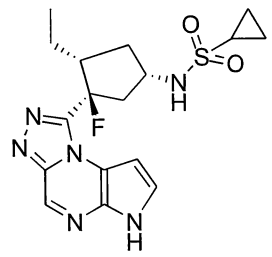
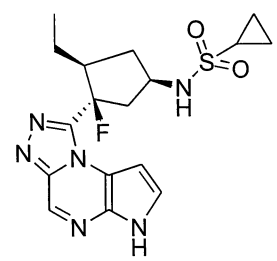
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
2-clo-5-xyanothiazol [ArkPharm]) [Bảng 2, Phương pháp **5**, R_t = 12,5 phút, hoặc = dương]				
2-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3,-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-yl)thiazol-5-carbonitril (được điều chế sử dụng **L** từ ví dụ 3, Bước G và 2-clo-5-xyanothiazol [ArkPharm]) [Bảng 2, Phương pháp **5**, R_t = 9,4 phút, hoặc = âm]		AA.1.23 *	1,74 (**a**)	350
N-(3-etyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*] pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl) xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (được điều chế sử dụng **TT** từ Ví dụ điều chế X.1 với HCl, **R** với trimetylsilyl diazometan, **S** với Ví dụ 3, Bước E, **E** với HCl 4N trong 1,4-dioxan, **T** sử dụng chất phản ứng Lawesson, **D** với NaOH, **Y** với $Pd(OH)_2$ trên C, và **K** từ xyclopropylsulfonyl clorua) [Bảng 2, Phương pháp **6**, R_t = 8,2 phút, hoặc = âm]		AA.1.24	1,64 (**a**)	374
N-(3-etyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (được điều chế sử dụng **TT** từ Ví dụ điều chế X.1 với HCl, **R** với trimetylsilyl diazometan, **S** với Ví dụ 3, Bước E, **E** với HCl 4N trong 1,4-dioxan, **T** sử dụng chất phản ứng Lawesson, **D** với NaOH, **Y** với $Pd(OH)_2$ trên C, và **K** từ xyclopropylsulfonyl clorua)		AA.1.25	1,64 (**a**)	374

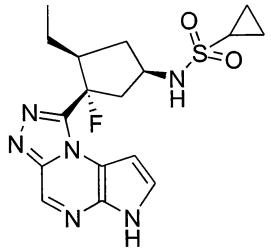
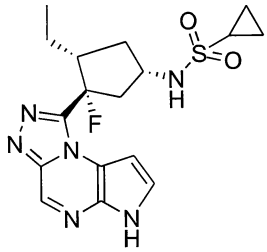
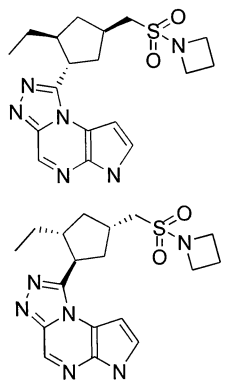
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
[Bảng 2, Phương pháp **6**, R_t = 13.0 phút, hoặc = dương]				
1-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo [2,3,-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-carbonyl)xyclopropancarbonitril (được điều chế sử dụng **H** từ ví dụ 3, Bước G và axit 1-xyano-1-xyclopropan-carboxylic) [Bảng 2, Phương pháp **5**, R_t = 7,3 phút, hoặc = âm]		AA.1.26 *	1,46 (**a**)	335
3-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)-3-oxopropannitril (được điều chế sử dụng **N** từ ví dụ 5, Bước D với *N*-(benzyloxycarbonyloxy) sucxinimit, **R** với trimetylsilyl diazometan, **S** với Ví dụ 3, Bước E, **E** với HCl 4N trong 1,4-dioxan, **T** sử dụng chất phản ứng Lawesson, **D** với NaOH, **Y** với Pd/C, và **H** từ axit xyanoaxetic, EDC, và DIEA) [Bảng 2, Phương pháp **4**, R_t = 15,9 phút, hoặc = âm]		AA.1.27	1,36 (**a**)	323
4-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)-benzonitril (được điều chế sử dụng **II** từ 4-hydroxybenzonitril và Ví dụ điều chế FF.1, **D** với Na_2CO_3) [Bảng 2, Phương pháp **17**, R_t 20.8 phút, hoặc = dương]		AA.1.28	2,12 (**b**)	373

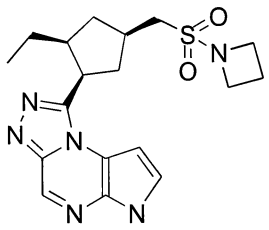
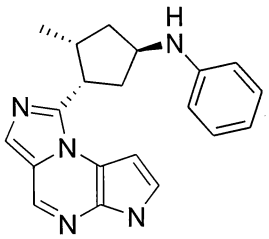
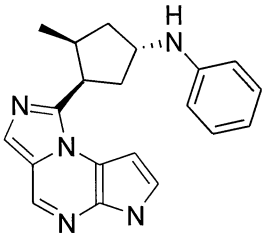
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	***R*t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
6-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)-nicotinonitril (được điều chế sử dụng **II** từ 6-hydroxynicotino-nitril và Ví dụ điều chế FF.1, **D** với Na_2CO_3) [Bảng 2, Phương pháp **18**, R_t 14,6 phút, hoặc = âm]		AA.1.29	2,07 (**b**)	374
6-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)-nicotinonitril (được điều chế sử dụng **II** từ 6-hydroxynicotino-nitril và Ví dụ điều chế FF.1, **D** với Na_2CO_3) [Bảng 2, Phương pháp **18**, R_t 16,9 phút, hoặc = dương]		AA.1.30	2,04 (**b**)	374
1-(2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **Z** từ Ví dụ điều chế EE.1, **A** từ ví dụ 1, Bước D, HATU, và TEA, **B** với DIEA, **D** với Na_2CO_3) [Bảng 2, Phương pháp **19**, R_t 17,1 phút, hoặc = âm]		AA.1.31	2,23 (**b**)	392
1-(2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy) xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo [4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **Z** từ Ví dụ điều chế EE.1, **A** từ ví dụ 1, Bước D, HATU, và TEA, **B** với DIEA,		AA.1.32	2,22 (**b**)	392

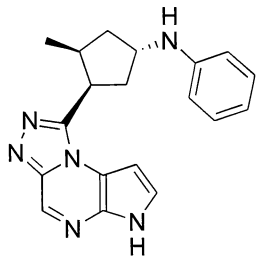
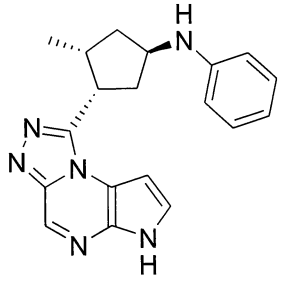
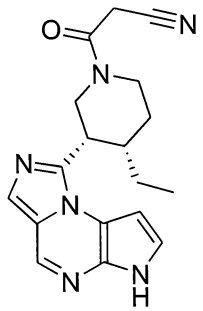
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	***R*t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
D với Na_2CO_3) [Bảng 2, Phương pháp **19**, R_t 19,1 phút, hoặc = dương]				
5-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)pyrazin-2-carbonitril (Ví dụ điều chế LL.1) [Bảng 2, Phương pháp **20**, R_t 8,1 phút, hoặc = âm]		AA.1.33	2,04 (**b**)	375
5-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)pyrazin-2-carbonitril (Ví dụ điều chế LL.1) [Bảng 2, Phương pháp **20**, R_t 13,9 phút, hoặc = dương]		AA.1.34	2.04 (**b**)	375
6-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)nicotino-nitril carbonitril (được điều chế sử dụng **II** từ 6-hydroxynicotinonitril và Ví dụ điều chế FF.1, **D** với Na_2CO_3) [Bảng 2, Phương pháp **21**, R_t 10,9 phút, hoặc = âm]		AA.1.35	2,03 (**b**)	374
6-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)nicotino-nitril carbonitril (được điều chế sử dụng **II** từ 6-hydroxynicotinonitril và Ví dụ điều chế FF.1, **D** với Na_2CO_3) [Bảng 2, Phương pháp **21**, R_t 7,4 phút, hoặc = dương]		AA.1.36	2,02 (**b**)	374

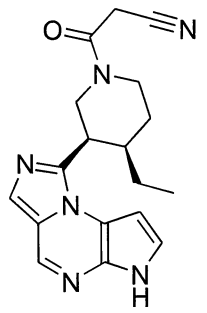
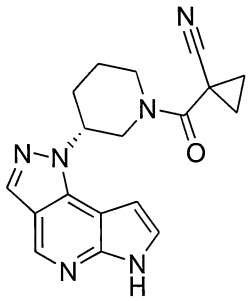
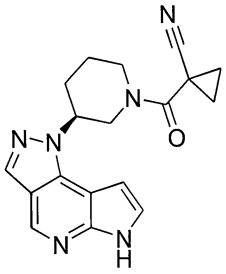
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
5-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)pyrazin-2-carbonitril (được điều chế sử dụng **LL** từ Ví dụ điều chế JJ.1) [Bảng 2, Phương pháp **22**, R_t 15,5 phút, hoặc = âm]		AA.1.37	1,99 (**b**)	375
5-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)pyrazin-2-carbonitril (được điều chế sử dụng **LL** từ Ví dụ điều chế JJ.1) [Bảng 2, Phương pháp **22**, R_t 16,4 phút, hoặc = dương]		AA.1.38	1,97 (**b**)	375
N-(1-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-yl)xyclopropansulfonamit (Ví dụ 15) [Bảng 2, Phương pháp **16**, R_t = 15,3 phút, hoặc = âm]		AA.1.39	1,42 (**a**)	347
N-(1-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-yl)xyclopropansulfonamit (Ví dụ 15) [Bảng 2, Phương pháp **16**, R_t = 12,5 phút, hoặc = dương]		AA.1.40	1,42 (**a**)	347
5-((*cis*-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metoxy)-pyrazin-2-carbonitril (được điều chế sử dụng **P** từ Ví dụ điều chế 11 với LAH, **JJ** với 2-clo-5-xyanopyrazin		AA.1.41	1,99 (**a**)	389

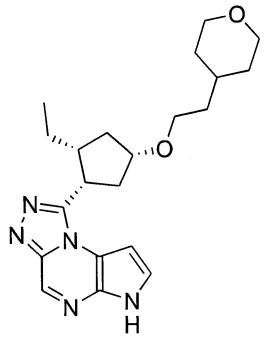
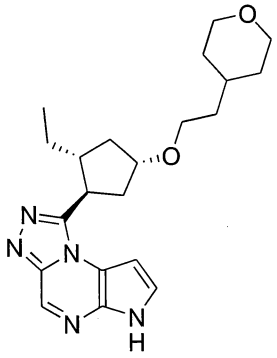
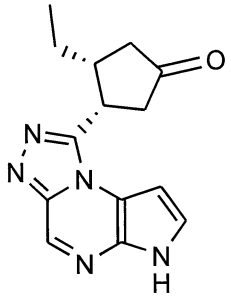
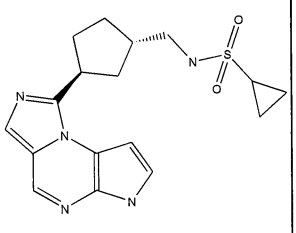
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	***R*t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
[ArkPharm], **TT** với HCl, **A** từ ví dụ 1, Bước D, HATU và TEA, **B** với TEA, **D** với Na_2CO_3) [Bảng 2, Phương pháp **11**, R_t = 7,5 phút, hoặc = ND]				
5-((*cis*-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metoxy)-pyrazin-2-carbonitril (được điều chế sử dụng **P** từ Ví dụ điều chế 11 với LAH, **JJ** với 2-clo-5-xyanopyrazin [ArkPharm], **TT** với HCl, **A** từ ví dụ 1, Bước D, HATU và TEA, **B** với TEA, **D** với Na_2CO_3) [Bảng 2, Phương pháp **11**, R_t = 16,1 phút, hoặc = ND]		AA.1.42	1,99 (**a**)	389
N-(*cis*-4-etyl-3-flo-3-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclo-propansulfonamit (được điều chế sử dụng **Z** từ Ví dụ điều chế 7 với NaOH, **A** từ ví dụ 1, Bước D, HATU và TEA, **B** với TEA, **D** với Na_2CO_3) [Bảng 2, Phương pháp **10**, R_t = 18,3 phút, hoặc = âm]		AA.1.43	1,71 (**a**)	393
N-(*cis*-4-etyl-3-flo-3-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclo-propansulfonamit (được điều chế sử dụng **Z** từ Ví dụ điều chế 7 với NaOH, **A** từ ví dụ 1, Bước D, HATU và TEA, **B**		AA.1.44	1,74 (**a**)	393

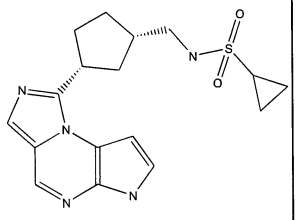
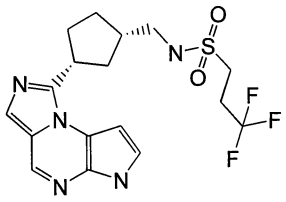
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	***R*t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
với TEA, **D** với Na_2CO_3) [Bảng 2, Phương pháp **10**, R_t = 14.9 phút, hoặc = dương]				
N-(*cis*-4-etyl-3-flo-3-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclo-propansulfonamit (được điều chế sử dụng **Z** từ Ví dụ điều chế 7 với NaOH, **A** từ ví dụ 1, Bước D, HATU và TEA, **B** với TEA, **D** với Na_2CO_3) [Bảng 2, Phương pháp **10**, R_t = 15,5 phút, hoặc = dương]		AA.1.45	1,73 (**a**)	393
N-(*cis*-4-etyl-3-flo-3-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclo-propansulfonamit (được điều chế sử dụng **Z** từ Ví dụ điều chế 7 với NaOH, **A** từ ví dụ 1, Bước D, HATU và TEA, **B** với TEA, **D** với Na_2CO_3) [Bảng 2, Phương pháp **10**, R_t = 16,5 phút, hoặc = âm]		AA.1.46	1,75 (**a**)	393
1-(*cis*-4-((azetidin-1-ylsulfonyl)metyl)-2-etylxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1, Bước K thay thế azetidin cho dietylamin, **Z** với NaOH, **A** từ ví dụ 1, Bước D, HATU và TEA, **B** với TEA, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **27**, R_t = 14,3 phút, raxemic]		AA.1.47	1,70 (**a**)	389

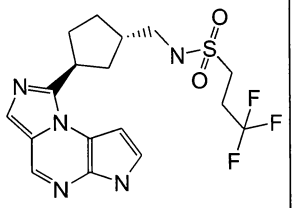
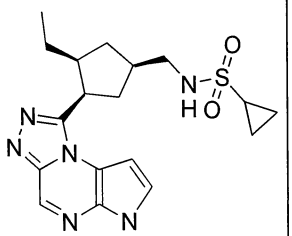
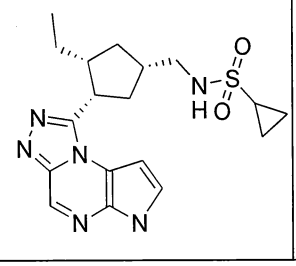
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
1-(*cis*-4-((azetidin-1-ylsulfonyl)metyl)-2-etylxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 1, Bước K thay thế azetidin cho dietylamin, Bước, **Z** với NaOH, **A** từ ví dụ 1, Bước D, HATU và TEA, **B** với TEA, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **27**, R_t = 15,5 phút, hoặc = dương]		AA.1.48	1,70 (**a**)	389
N-(3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylxyclopentyl)anilin (được điều chế sử dụng **TT** từ Ví dụ điều chế 8 với HCl, **H** từ ví dụ 5, Bước C, HATU và TEA, **Q** với chất phản ứng Lawesson và thủy ngân (II) trifloaxetat, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **25**, R_t = 8.0 phút, hoặc = âm]		AA.1.49	2,27 (**a**)	332
N-(3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylxyclopentyl)anilin (được điều chế sử dụng **TT** từ Ví dụ điều chế 8 với HCl, **H** từ ví dụ 5, Bước C, HATU và TEA, **Q** với chất phản ứng Lawesson và thủy ngân (II) trifloaxetat, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **25**, R_t = 7,1 phút, hoặc = dương]		AA.1.50	2,24 (**a**)	332

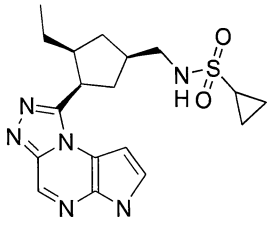
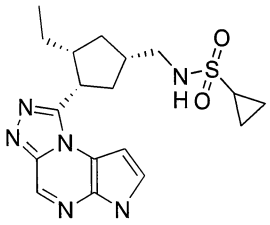
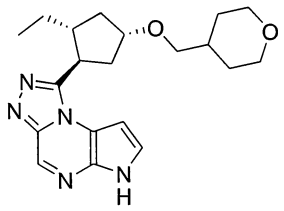
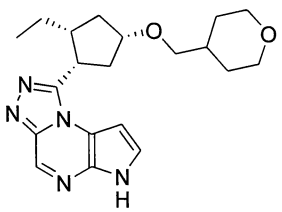
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	***R*t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
N-(3-metyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin (được điều chế sử dụng **TT** từ Ví dụ điều chế 8 với HCl, **A** từ ví dụ 1, Bước D, HATU và TEA, **B** với TEA, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **19**, R_t = 17,1 phút, hoặc = âm]		AA.1.51	1,99 (**a**)	333
N-(3-metyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin (được điều chế sử dụng **TT** từ Ví dụ điều chế 8 với HCl, **A** từ ví dụ 1, Bước D, HATU và TEA, **B** với TEA, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **19**, R_t = 18,7 phút, hoặc = dương]		AA.1.52	2,02 (**a**)	333
3-(*cis*-4-etyl-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-yl)-3-oxopropannitril (được điều chế sử dụng **W** từ Ví dụ điều chế 9 với $Pd(OH)_2$ trên C, **TT** với HCl, **M**, **H** từ ví dụ 5, Bước C, HATU và DIEA, **Q** với chất phản ứng Lawesson và thủy ngân (II) trifloaxetat, **D** với NaOH, **E** với HCl, **H** từ axit xyanoaxetic, EDC, và DIEA) [Bảng 2, Phương pháp **26**, R_t = 8,9 phút, hoặc = âm]		AA.1.53	1,73 (**a**)	337

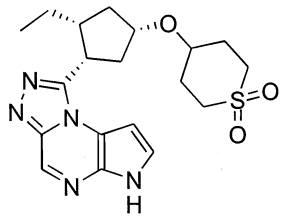
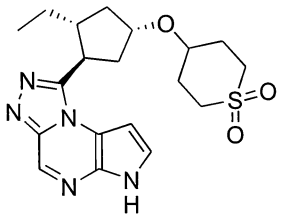
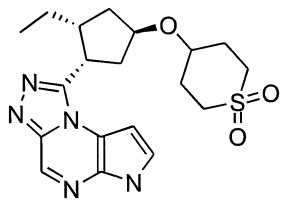
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	***R*t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
3-(*cis*-4-etyl-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-yl)-3-oxopropannitril (được điều chế sử dụng **W** từ Ví dụ điều chế 9 với $Pd(OH)_2$ trên C, **TT** với HCl, **M**, **H** từ ví dụ 5, Bước C, HATU và DIEA, **Q** với chất phản ứng Lawesson và thủy ngân (II) trifloaxetat, **D** với NaOH, **E** với HCl, **H** từ axit xyanoaxetic, EDC, và DIEA) [Bảng 2, Phương pháp **26**, R_t = 16,1 phút, hoặc = dương]		AA.1.54	1,73 (**a**)	337
1-(3-(pyrazolo[3,4-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1(6*H*)-yl)piperidin-1-carbonyl)xyclopropancarbonitril (được điều chế sử dụng **Y** từ Ví dụ điều chế 10 với $Pd(OH)_2$ trên C, **H** từ axit 1-xyanoxyclopropancarboxylic, HATU, và DIEA) [Bảng 2, Phương pháp **10**, R_t = 18,6 phút, hoặc = âm]		AA.1.55	1,81 (**a**)	335
1-(3-(pyrazolo[3,4-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1(6*H*)-yl)piperidin-1-carbonyl)xyclopropancarbonitril (được điều chế sử dụng **Y** từ Ví dụ điều chế 10 với $Pd(OH)_2$ trên C, **H** từ axit 1-xyanoxyclopropancarboxylic, HATU, và DIEA) [Bảng 2, Phương pháp **10**, R_t = 21,6 phút, hoặc = dương]		AA.1.56	1,83 (**a**)	335

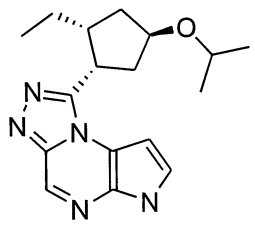
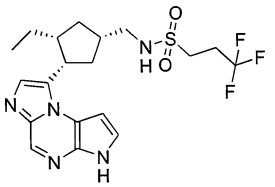
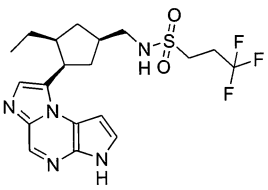
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
1-(-2-etyl-4-(2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)etoxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin được điều chế sử dụng **FFF** từ ví dụ 22 Bước D với 2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)axetaldehyt (Biofine), **Z**, **A** với Ví dụ 1, Bước D, HATU, và TEA, **B** với TEA, **D** với NaOH [Bảng 2, Phương pháp **33**, R_t = 11,2 phút, hoặc = âm]		AA.1.57	1,85 (**a**)	384
1-(-2-etyl-4-(2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)etoxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin được điều chế sử dụng **FFF** từ ví dụ 22 Bước D với 2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)axetaldehyt (Biofine), **Z**, **A** với Ví dụ 1, Bước D, HATU, và TEA, **B** với TEA, **D** với NaOH [Bảng 2, Phương pháp **33**, R_t = 5,2 phút, hoặc = âm]		AA.1.58	1,90 (**a**)	384
3-Etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanon được điều chế sử dụng **D** với Ví dụ điều chế 25 và NaOH [Bảng 2, Phương pháp **34**, R_t = 9,7 phút, hoặc = âm]		AA.1.59	1,34 (**a**)	270
N-(((1*S*,3*S*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metyl)xyclopropansulfonamit và *N*-(((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-		AA.1.60 *	1,67 (**a**)	360

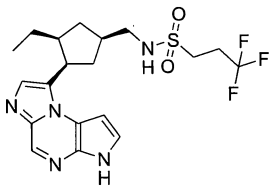
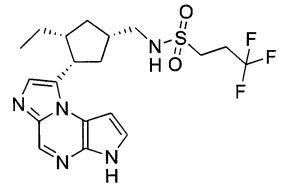
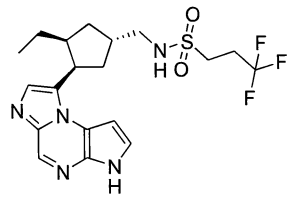
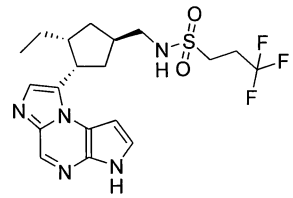
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	Cấu trúc	Ví dụ	R_t phút (phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
yl)xyclopentyl)metyl)xyclopropansulfonamit (được điều chế sử dụng **H** từ ví dụ 5 Bước C và Ví dụ điều chế M.1, HATU và DIEA; **Q** với chất phản ứng Lawesson và thủy ngân (II) trifloaxetat; **K** với xyclopropansulfonyl clorua [Matrix]; **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **21**, R_t = 9,3 phút, hoặc = ND]				
N-(((1*S*,3*S*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metyl)xyclopropansulfonamit và *N*-(((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metyl)xyclopropansulfonamit (được điều chế sử dụng **H** từ ví dụ 5 Bước C và Ví dụ điều chế M.1, HATU và DIEA; **Q** với chất phản ứng Lawesson và thủy ngân (II) trifloaxetat; **K** với xyclopropansulfonyl clorua [Matrix]; **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **21**, R_t = 11,6 phút, hoặc = ND]		AA.1.61 *	1,70 (**a**)	360
N-(((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit và *N*-(((1*S*,3*S*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **H** từ ví dụ 5 Bước C và Ví dụ điều chế		AA.1.62 *	1,90 (**a**)	416

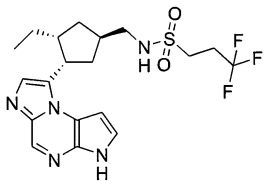
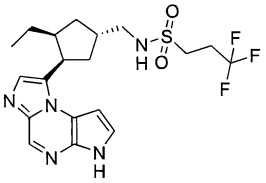
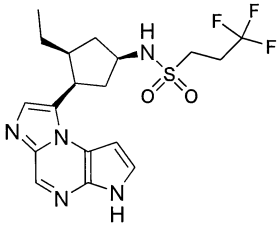
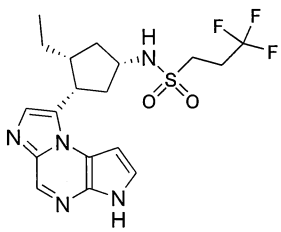
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
M.1, HATU và DIEA; **Q** với chất phản ứng Lawesson và thủy ngân (II) trifloaxetat; **K** với 3,3,3-triflopropylsulfonyl clorua [Matrix]; **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **33**, R_t = 11,8 phút, hoặc = âm]				
N-(((1*S*,3*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit và *N*-(((1*S*,3*S*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **H** từ ví dụ 5 Bước C và Ví dụ điều chế M.1, HATU và DIEA; **Q** với chất phản ứng Lawesson và thủy ngân (II) trifloaxetat; **K** với 3,3,3-triflopropylsulfonyl clorua [Matrix]; **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **33**, R_t = 9 phút, hoặc = âm]		AA.1.63 *	1,93 (**a**)	416
N-((3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metyl)xyclopropansulfonamit (được điều chế sử dụng **K** với Ví dụ điều chế 21 Bước C và xyclopropansulfonyl clorua [Matrix]; **QQQ** với TFA; **A** từ ví dụ 1 Bước D, HATU và TEA; **B** với TEA; **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **5**, R_t = 5,8 phút, hoặc = dương]	 or 	AA.1.64	1,61 (**a**)	389

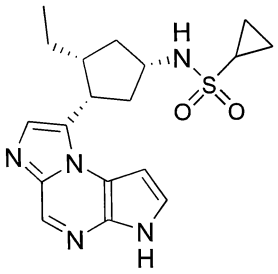
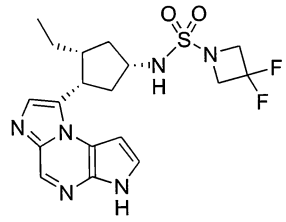
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
N-((3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metyl)xyclopropansulfonamit (được điều chế sử dụng **K** với Ví dụ điều chế 21 Bước C và xyclopropansulfonyl clorua [Matrix]; **QQQ** với TFA; **A** từ ví dụ 1 Bước D, HATU và TEA; **B** với TEA; **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **5**, R_t = 11,4 phút, hoặc = âm]	 or 	AA.1.65	1,61 (**a**)	389
1-(2-etyl-4-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **FFF** từ Ví dụ 22 Bước D và tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbaldehyt [J & W PharmLab]; **Z** với NaOH; **A** từ ví dụ 1 Bước D, HATU và TEA; **B** với TEA; **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **47**, R_t = 8,7 phút, hoặc = âm]		AA.1.66	1,83 (**a**)	370
1-(2-etyl-4-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **FFF** từ ví dụ 22 Bước D và tetrahydro-2*H*-pyran-4-carbaldehyt [J & W PharmLab]; **Z** với NaOH; **A** từ ví dụ 1 Bước D, HATU và TEA; **B** với TEA; **D** với NaOH)		AA.1.67	1,79 (**a**)	370

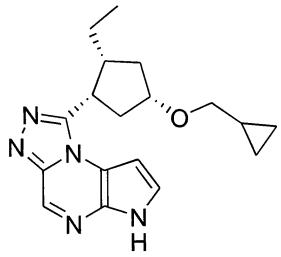
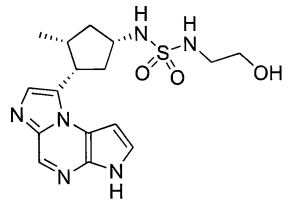
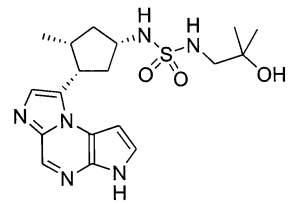
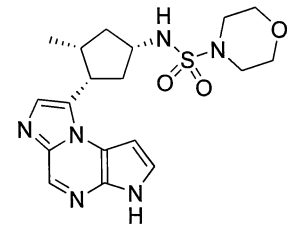
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
[Bảng 2, Phương pháp **47**, R_t = 13,8 phút, hoặc = âm]				
1-(2-etyl-4-(tetrahydro-2*H*-thiopyran 1,1-diôxit-4-yloxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **FFF** từ ví dụ 22 Bước D và dihydro-2*H*-thiopyran-4(3*H*)-on; **LLL** với *m*CPBA; **Z** với NaOH; **A** từ ví dụ 1 Bước D, HATU và TEA; **B** với DIEA; **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **48**, R_t = 17,1 phút, hoặc = âm]		AA.1.68	1,67 (**a**)	404
1-(2-etyl-4-(tetrahydro-2*H*-thiopyran 1,1-diôxit-4-yloxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **FFF** từ ví dụ 22 Bước D và dihydro-2*H*-thiopyran-4(3*H*)-on; **LLL** với *m*CPBA; **Z** với NaOH; **A** từ ví dụ 1 Bước D, HATU và TEA; **B** với DIEA; **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **48**, R_t = 11,6 phút, hoặc = âm]		AA.1.69	1,69 (**a**)	404
1-(2-etyl-4-(tetrahydro-2*H*-thiopyran 1,1-diôxit-4-yloxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **II** từ Ví dụ 22 Bước C với axit 4-nitrobenzoic; **SS**; **VV**; **FFF** với dihydro-2*H*-thiopyran-4(3*H*)-on; **LLL** với *m*CPBA; **Z** với NaOH; **A** từ ví dụ 1 Bước D, HATU và TEA; **B**		AA.1.70	1,66 (**a**)	404

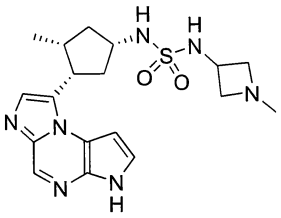
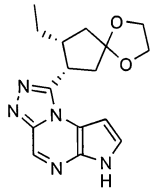
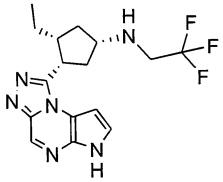
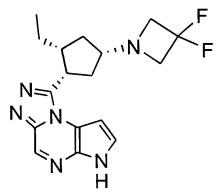
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	***R*t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
với DIEA; **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **32**, R_t = 17,3 phút, hoặc = âm]				
1-(2-etyl-4-isopropoxyxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **II** từ Ví dụ 22 Bước C với axit 4-nitrobenzoic**; SS**; **VV**; **FFF** với axeton; **Z** với NaOH; **A** từ ví dụ 1 Bước D, HATU và TEA; **B** với DIEA; **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **28**, R_t = 7,1 phút, hoặc = âm]		AA.1.71	1,85 (**a**)	314
N-((3-etyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)metyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **X** từ Ví dụ điều chế 22 Bước C với dibenzylamin và $NaBH(OAc)_3$; **TT** với HCl; **R** với trimetylsilyl diazometan, **S** với Ví dụ 3 Bước E**; E** với TFA; **T** sử dụng chất phản ứng Lawesson; **D** với NaOH; **KK; Y** với $Pd(OH)_2$ trên C; **K** với 3,3,3-triflopropylsulfonyl clorua [Matrix]; **LL** với NH_4OH) [Bảng 2, Phương pháp **49** R_t = 24,9 phút sau đó **50**, R_t = 8,6 phút, hoặc = âm]	 or 	AA.1.72	1,96 (**a**)	444

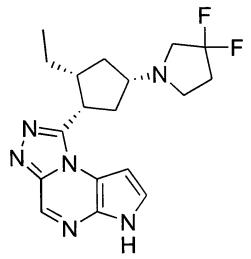
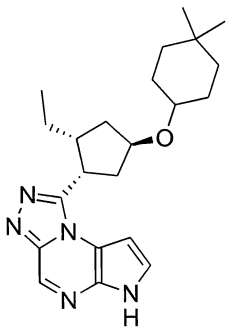
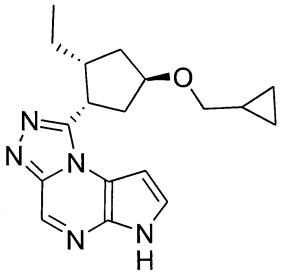
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
N-((3-etyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)metyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **X** từ Ví dụ điều chế 22 Bước C với dibenzylamin và $NaBH(OAc)_3$; **TT** với HCl; **R** với trimetylsilyl diazometan, **S** với Ví dụ 3 Bước E; **E** với TFA; **T** sử dụng chất phản ứng Lawesson; **D** với NaOH; **KK; Y** với $Pd(OH)_2$ trên C; **K** với 3,3,3-triflopropylsulfonyl clorua [Matrix]; **LL** với NH_4OH) [Bảng 2, Phương pháp **49** R_t = 15 phút sau đó **50** R_t = 8,7 phút, hoặc = dương]	 or 	AA.1.73	1,96 (**a**)	444
N-((3-etyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)metyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **X** từ Ví dụ điều chế 22 Bước C với dibenzylamin và $NaBH(OAc)_3$; **TT** với HCl; **R** với trimetylsilyl diazometan, **S** với Ví dụ 3 Bước E; **E** với TFA; **T** sử dụng chất phản ứng Lawesson; **D** với NaOH; **KK; Y** với $Pd(OH)_2$ trên C; **K** với 3,3,3-triflopropylsulfonyl clorua [Matrix]; **LL** với NH_4OH) [Bảng 2, Phương pháp **49** R_t = 20,7 phút sau đó **50** R_t = 9,5 phút, hoặc = dương]	 or 	AA.1.74	1,96 (**a**)	444

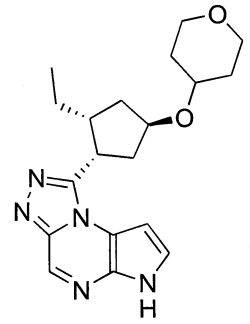
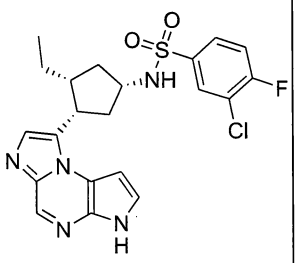
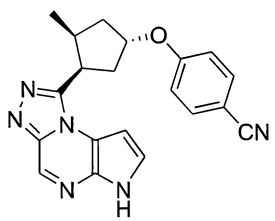
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
N-((3-etyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)metyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **X** từ Ví dụ điều chế 22 Bước C với dibenzylamin và $NaBH(OAc)_3$; **TT** với HCl; **R** với trimetylsilyl diazometan, **S** với Ví dụ 3 Bước E; **E** với TFA; **T** sử dụng chất phản ứng Lawesson; **D** với NaOH; **KK**; **Y** với $Pd(OH)_2$ trên C; **K** với 3,3,3-triflopropylsulfonyl clorua [Matrix]; **LL** với NH_4OH) [Bảng 2, Phương pháp **49** R_t = 26,5 phút sau đó **50** R_t = 9 phút, hoặc = âm]	 or 	AA.1.75	1,97 (**a**)	444
N-(3-etyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **X** từ ví dụ 22 Bước B với dibenzylamin, **TT** với HCl ,**R** với trimetylsilyl diazometan, **S** với Ví dụ 3 Bước E, **E** với TFA, **T** với chất phản ứng Lawesson, **D** với NaOH, **Y**, **K** với 3,3,3-triflopropan-1-sulfonyl clorua (Matrix) và DIEA) [Bảng 2, Phương pháp **31**, R_t = 16,9 phút, hoặc = dương]		AA.1.76	1,94 (**a**)	430
N-(3-etyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **X** từ ví dụ 22 Bước B với dibenzylamin, **TT** với HCl ,**R** với trimetylsilyl diazometan, **S**		AA.1.77	1,94 (**a**)	430

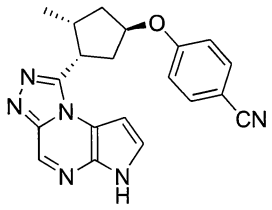
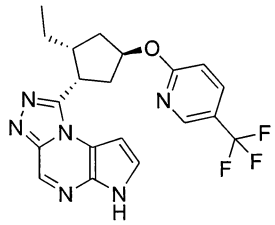
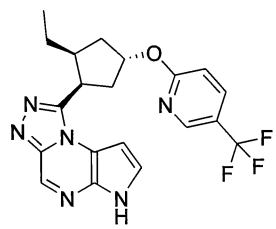
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
với Ví dụ 3 Bước E, **E** với TFA, **T** với chất phản ứng Lawesson, **D** với NaOH, **Y**, **K** với 3,3,3-triflopropan-1-sulfonyl clorua (Matrix) và DIEA) [Bảng 2, Phương pháp **31**, R_t = 24 phút, hoặc = âm]				
N-(3-etyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (được điều chế sử dụng **X** từ ví dụ 22 Bước B với dibenzylamin, **TT** với HCl ,**R** với trimetylsilyl diazometan, **S** với Ví dụ 3 Bước E, **E** với TFA, **T** với chất phản ứng Lawesson, **D** với NaOH, **Y**, **K** với xyclopropansulfonyl clorua (Matrix) và DIEA) [Bảng 2, Phương pháp **12**, R_t = 15 phút, hoặc = âm]		AA.1.78	1,73 (**a**)	374
N-(3-etyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)-3,3-difloazetidin-1-sulfonamit (được điều chế từ được điều chế sử dụng **X** từ ví dụ 22 Bước B với dibenzylamin, **TT** với HCl ,**R** với trimetylsilyl diazometan, **S** với Ví dụ 3 Bước E, **E** với TFA, **T** với chất phản ứng Lawesson, **D** với NaOH, **Y**, **ZZ**, **AAA** với 3,3-difloazetidin hydroclorua và TEA) [Bảng 2, Phương pháp **40**, R_t = 15,8 phút, hoặc = âm]		AA.1.79	1,84 (**a**)	425

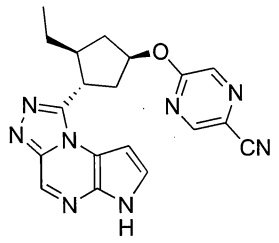
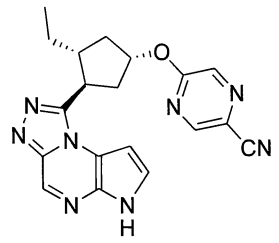
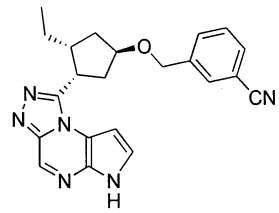
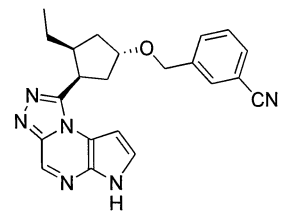
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
1-(4-(xyclopropylmetoxy)-2-etylxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **FFF** từ ví dụ 22 Bước D và xyclopropancarboxaldehyt, **Z** với NaOH, **A** với Ví dụ 1 Bước D, HATU và TEA, **B** với DIEA, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **38**, R_t = 13,1 phút, hoặc = âm]		AA.1.80	1,90 (**a**)	326
N-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentyl)-2-hydroxyetylamino-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **D** từ ví dụ 25 Bước R với NaOH, **LL**) [Bảng 2, Phương pháp **32**, R_t =20,2 phút, hoặc = âm]		AA.1.81	1,21	379
N-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentyl)-2-metyl-2-hydroxypropylamino-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **AAA** từ ví dụ 25 Bước R và 2-metyl-2-hydroxypropyl amin, **D** với NaOH, **LL**) [Bảng 2, Phương pháp **36**, R_t =12,4 phút, hoặc = âm]		AA.1.82	1,38	407
N-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentyl)morpholin-4-sulfonamit (được điều chế sử dụng **AAA** từ ví dụ 25 Bước R và morpholin, **LL**) [Bảng 2, Phương pháp **37**, R_t =16,4 phút, hoặc = âm]		AA.1.83	1,53	405

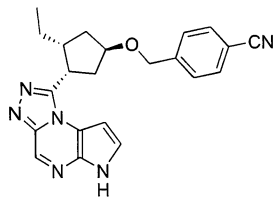
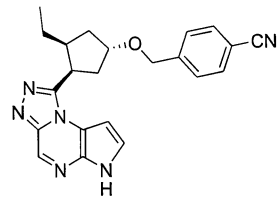
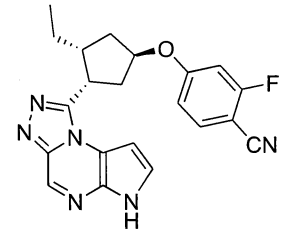
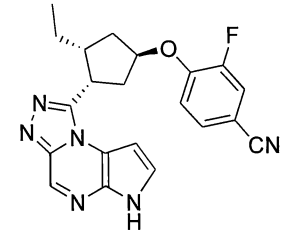
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
N-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentyl)-3-amino-1-*N*-methyazetidin-1-sulfonoure (được điều chế sử dụng **AAA** từ ví dụ 25 Bước R và 3-amino-1-*N*-metyl azetidin, **LL**) [Bảng 2, Phương pháp **37**, R_t =16,9 phút, hoặc = âm]		AA.1.84	1,14	404
1-(8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **D** từ Ví dụ điều chế 25 Bước D và NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **12**, R_t = 9,9 phút, hoặc = âm]		AA.1.85	1,52 (**a**)	314
3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)-*N*-(2,2,2-trifloetyl)xyclopentanamin (được điều chế sử dụng **X** từ Ví dụ điều chế 25 và 2,2,2-trifloethanamin, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **31**, R_t = 16,9 phút, hoặc = âm]		AA.1.86	1,62 (**a**)	353
1-(4-(3,3-difloazetidin-1-yl)-2-etylxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **X** từ Ví dụ điều chế 25 và 3,3-difloazetidin hydroclorua [Matrix], **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **21**, R_t = 9,4 phút, hoặc = âm]		AA.1.87	1,57 (**a**)	347

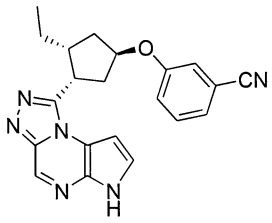
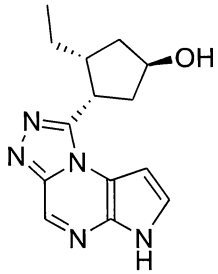
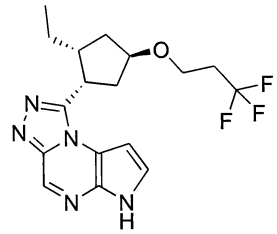
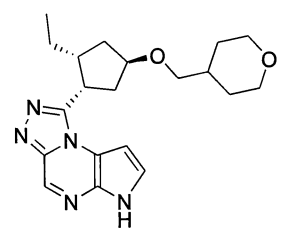
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
1-(4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-etylxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **X** từ Ví dụ điều chế 25 và 3,3-diflopyrolidin hydroclorua, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **20**, R_t = 9,5 phút, hoặc = âm]		AA.1.88	1,60 (**a**)	361
1-(4-(4,4-dimetylxyclohexyloxy)-2-etylxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **II** từ ví dụ 22 Bước C với axit 4-nitrobenzoic, **SS** với NaOH, **VV**, **FFF** với 4,4-dimetylxyclohexanon, **Z** với NaOH, **A** với Ví dụ 1 Bước D, HATU và TEA, **B** với DIEA, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **41**, R_t = 10,5 phút hoặc = âm]		AA.1.89	2,45 (**b**)	382
1-(4-(xyclopropylmetoxy)-2-etylxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **II** từ ví dụ 22 Bước C với axit 4-nitrobenzoic, **SS** với NaOH, **VV**, **FFF** với xyclopropancarboxaldehyt, **Z** với NaOH, **A** với Ví dụ 1 Bước D, HATU và TEA, **B** với DIEA, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **42**, R_t = 6,8 phút, hoặc = âm]		AA.1.90	1,89 (**b**)	326

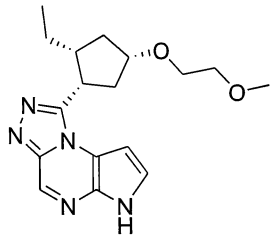
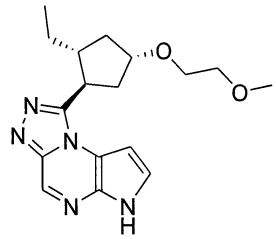
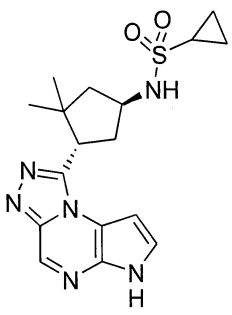
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
1-(2-etyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **II** từ ví dụ 22 Bước C với axit 4-nitrobenzoic, **SS** với NaOH, **VV**, **FFF** với tetrahydro-4*H*-pyran-4-on, **Z** với NaOH, **A** từ ví dụ 1 Bước D, HATU và TEA, **B** với DIEA, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **33**, R_t = 7,6 phút, hoặc = âm]		AA.1.91	1,63 (**b**)	356
3-clo-*N*-(3-etyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)-4-flobenzensulfonamit (được điều chế sử dụng **X** từ ví dụ 22 Bước B với dibenzylamin, **TT** với HCl ,**R** với trimetylsilyl diazometan, **S** với Ví dụ 3 Bước E, **E** với TFA, **T** với chất phản ứng Lawesson, **D** với NaOH, **Y**, **K** với 3-clo-4-flobenzensulfonyl clorua [Lancaster] và DIEA [Bảng 2, Phương pháp **19**, R_t = 24,2 phút, hoặc = âm]		AA.1.92	2,11 (**a**)	462
4-(3-metyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)benzonitril (được điều chế sử dụng **P** từ ví dụ 7, bước G, **EE** với 4-metoxybenzyl-2,2,2-tricloaxetimidat, **Z** với NaOH, , **A** với Ví dụ 1 Bước D, HATU, và TEA, **B** với DIEA, **FF** với 2,3-diclo-5,6-dixyano-p-benzoquinon, **II** với hydroxybenzonitril, **D** với		AA.1.93	1,94 (**b**)	430

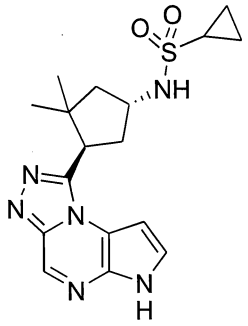
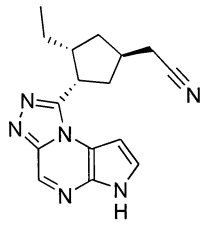
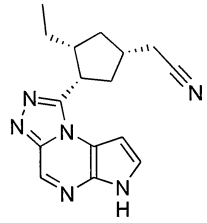
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	Cấu trúc	Ví dụ	R_t phút (phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
Na_2CO_3) [Bảng 2, Phương pháp **17**, R_t = 25,7 phút, hoặc = dương]				
4-(3-metyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)benzonitril (được điều chế sử dụng **P** từ ví dụ 7, bước G, **EE** với 4-metoxybenzyl-2,2,2-tricloaxetimidat, **Z** với NaOH, **A** với Ví dụ 1 Bước D, HATU, và TEA, **B** với DIEA, **FF** với 2,3-diclo-5,6-dixyano-p-benzoquinon, **II** với hydroxybenzonitril, **D** với Na_2CO_3) [Bảng 2, Phương pháp **17**, R_t = 14,7 phút, hoặc = âm]		AA.1.94	1,94 (**b**)	430
1-(2-etyl-4-(5-(triflometyl)pyridin-2-yloxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **II** từ 5-(triflometyl)pyridin-2-ol và Ví dụ điều chế FF.1, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **21**, R_t = 8 phút, hoặc = âm]		AA.1.95	2,33 (**b**)	417
1-(2-etyl-4-(5-(triflometyl)pyridin-2-yloxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **II** từ 5-(triflometyl)pyridin-2-ol và Ví dụ điều chế FF.1, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **21**, R_t = 5,3 phút, hoặc = dương]		AA.1.96	2,33 (**b**)	417

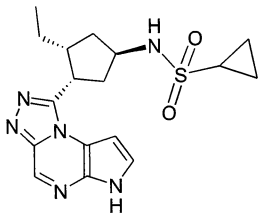
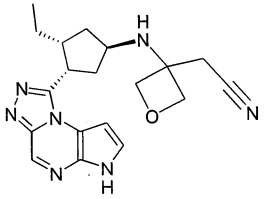
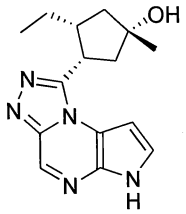
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
5-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)pyrazin-2-carbonitril (được điều chế sử dụng **LL** từ Ví dụ điều chế JJ.1) [Bảng 2, Phương pháp **43**, R_t = 19,9 phút, hoặc = âm]		AA.1.97	1,99 (**b**)	375
5-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)pyrazin-2-carbonitril (được điều chế sử dụng **LL** từ Ví dụ điều chế JJ.1) [Bảng 2, Phương pháp **43**, R_t = 18,3 phút, hoặc = dương]		AA.1.98	2,01 (**b**)	375
3-((3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)metyl)benzonitril (được điều chế sử dụng **JJ** từ 3-(brommetyl)benzonitril và Ví dụ điều chế SS.1, **LL** với TFA và amoni hydroxit) [Bảng 2, Phương pháp **34**, R_t = 11,9 phút, hoặc = âm]		AA.1.99	2,05 (**b**)	387
3-((3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)metyl)benzonitril (được điều chế sử dụng **JJ** từ 3-(brommetyl)benzonitril và Ví dụ điều chế SS.1, **LL** với TFA và amoni hydroxit) [Bảng 2, Phương pháp **34**, R_t = 15,1 phút, hoặc = dương]		AA.1.100	2,05 (**b**)	387

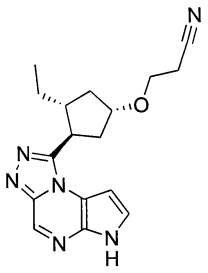
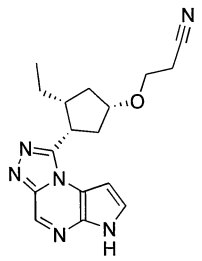
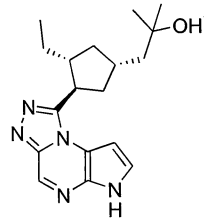
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
4-((3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)metyl)benzonitril (được điều chế sử dụng **JJ** từ 4-(brommetyl)benzonitril và Ví dụ điều chế SS.1, **LL** với TFA và amoni hydroxit) [Bảng 2, Phương pháp **34**, R_t = 13,4 phút, hoặc = âm]		AA.1.101	2,04 (**b**)	387
4-((3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)metyl)benzonitril (được điều chế sử dụng **JJ** từ 4-(brommetyl)benzonitril và Ví dụ điều chế SS.1, **LL** với TFA và amoni hydroxit) [Bảng 2, Phương pháp **34**, R_t = 16,9 phút, hoặc = dương]		AA.1.102	2,04 (**b**)	387
4-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)-2-flobenzonitril (được điều chế sử dụng **II** từ 2-flo-4-hydroxybenzonitril và Ví dụ 4 Bước J, **B** với DIEA, **D** với Na_2CO_3) [Bảng 2, Phương pháp **5**, R_t = 7,7 phút, hoặc =âm]		AA.1.103	2,08 (**b**)	391
4-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)-3-flobenzonitril (được điều chế sử dụng **II** từ 3-flo-4-hydroxybenzonitril và Ví dụ 4 Bước J, **B** với DIEA, **D** với		AA.1.104	2,12 (**b**)	391

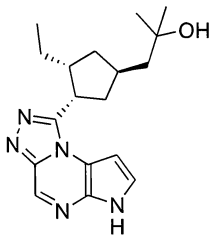
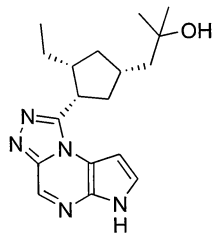
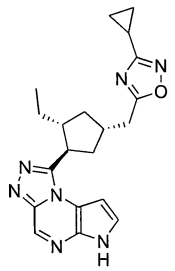
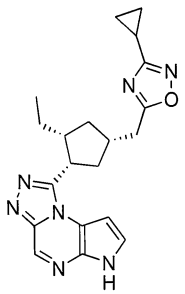
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	***R*t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
Na_2CO_3) [Bảng 2, Phương pháp **44**, R_t = 12,5 phút, hoặc = âm]				
3-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)benzonitril (được điều chế sử dụng **II** từ 3-hydroxybenzonitril và Ví dụ 4 Bước J, **B** với DIEA, **D** với Na_2CO_3) [Bảng 2, Phương pháp **33**, R_t = 12,1 phút, hoặc = âm]		AA.1.105	2,09 (**b**)	373
3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanol (được điều chế sử dụng **II** từ axit benzoic và Ví dụ 4 Bước J, **B** với DIEA, **D** với Na_2CO_3) [Bảng 2, Phương pháp **45**, R_t = 9,1 phút, hoặc = âm]		AA.1.106	1,46 (**b**)	272
1-(2-etyl-4-(3,3,3-triflopropoxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **EE** từ Ví dụ điều chế UU.1 với 3,3,3-triflopropanol, **Z** với NaOH, **A** từ ví dụ 1 Bước D, HATU, và TEA, **B** với DIEA, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **46**, R_t = 8,1 phút]		AA.1.107	2,04 (**b**)	368
1-(2-etyl-4-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metoxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **FFF** từ ví dụ 22 Bước D và tetrahydro-2*H*-pyran-4-		AA.1.108	1,79 (**b**)	370

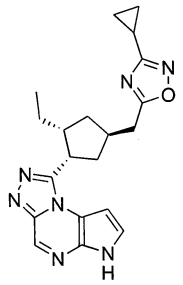
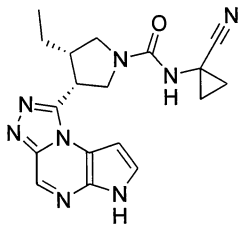
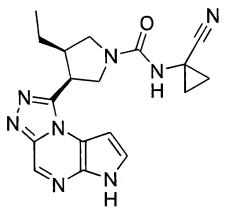
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
carbaldehyt [Pharmacore], **Z** với NaOH, **A** từ ví dụ 1 Bước D, HATU, và TEA, **B** với DIEA, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **47**, R_t = 10 phút, hoặc = âm]				
1-(2-etyl-4-(2-metoxyetoxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **FFF** từ ví dụ 22 Bước D và 2-metoxyaxetaldehyt [BBB Scientific], **Z** với NaOH, **A** từ ví dụ 1 Bước D, HATU, và TEA, **B** với DIEA, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **44**, R_t = 11,7 phút, hoặc = âm]		AA.1.109	1,67 (**b**)	330
1-(2-etyl-4-(2-metoxyetoxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin pyrazin (được điều chế sử dụng **FFF** từ ví dụ 22 Bước D và 2-metoxyaxetaldehyt [BBB Scientific], **Z** với NaOH, **A** từ ví dụ 1 Bước D, HATU, và TEA, **B** với DIEA, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **44**, R_t = 5,6 phút, hoặc = âm]		AA.1.110	1,70 (**b**)	330
N-((1*R*,4*R*)-3,3-dimetyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit và *N*-((1*S*,4*S*)-3,3-dimetyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansul		AA.1.111	1,59 (**b**)	375

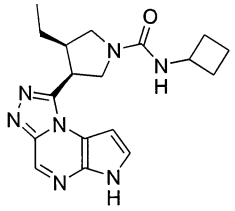
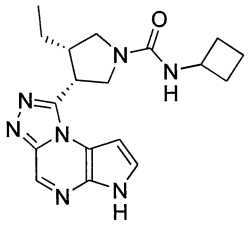
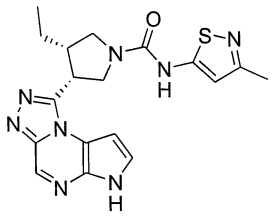
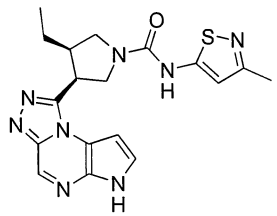
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
fonamit (được điều chế như trong WO2009152133A1) [Bảng 2, Phương pháp **54**, R_t = 12,4 phút, hoặc = âm]				
N-((1*R*,4*R*)-3,3-dimetyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit và *N*-((1*S*,4*S*)-3,3-dimetyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (được điều chế như trong WO2009152133A1) [Bảng 2, Phương pháp **54**, R_t = 16,9 phút, hoặc = dương]		AA.1.112	1,59 (**b**)	375
2-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetonitril (được điều chế sử dụng **III** từ Ví dụ điều chế 25, Bước E và dietyl xyanometylphosphonat; **BBBB**; **W.1**) [Bảng 2, Phương pháp **33**, R_t = 9,6 phút, hoặc = âm]		AA.1.113	1,58 (**b**)	295
2-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetonitril (được điều chế sử dụng **III** từ Ví dụ điều chế 25, Bước E và dietyl xyanometylphosphonat; **BBBB**; **W.1**) [Bảng 2, Phương pháp **33**, R_t = 11,8 phút, hoặc = âm]		AA.1.114	1,58 (**a**)	295

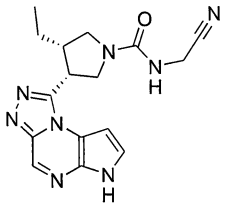
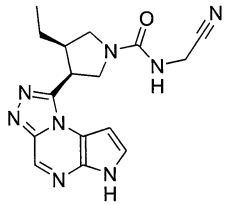
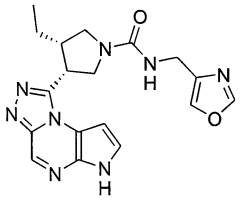
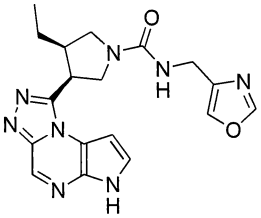
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	***R*t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
N-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (được điều chế sử dụng **D** từ Ví dụ điều chế 25 và NaOH, **KK**, **P** với $NaBH_4$, **IIII**, **JJJJ** với NaN_3, **UUUU**, **K** với xyclopropylsulfonyl clorua [Matrix], **LL**) [Bảng 2, Phương pháp **56**, R_t = 12,2 phút, hoặc = âm]		AA.1.115	1,43 (**a**)	375
2-(3-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)oxetan-3-yl)axetonitril (được điều chế sử dụng **D** từ Ví dụ điều chế 25 và NaOH, **KK**, **P** với $NaBH_4$, **IIII**, **JJJJ** với NaN_3, **UUUU**, **YYY** với 2-(oxetan-3-ylidene)axetonitril [được bào chế như được mô tả trong *J. Med. Chem*, **2010**, *53*(8) 3227-3246], **LL**) [Bảng 2, Phương pháp **5**, R_t = 17,2 phút, hoặc = âm]		AA.1.116	1,27 (**a**)	366
3-etyl-1-metyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanol (được điều chế sử dụng **ZZZ** từ ví dụ 35, Bước G và MeLi, **LL**) [Bảng 2, Phương pháp **33**, R_t = 7,6 phút, hoặc = âm]		AA.1.117	1,59 (**a**)	286

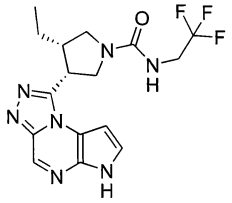
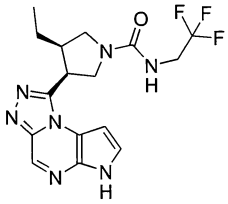
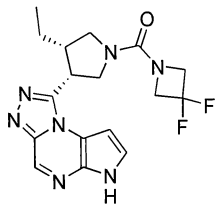
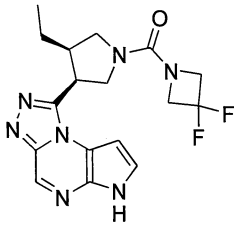
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	***R*t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
3-(3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)propannitril (được điều chế sử dụng **YYY** từ ví dụ 22, Bước C, acrylonitril và DBU, **Z** với NaOH, **A** với Ví dụ 1, Bước D, **B** với $SOCl_2$ và TEA, và **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **60**, R_t = 10,9 phút, hoặc = âm]		AA.1.118	1,70 (**a**)	325
3-(3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)propannitril (được điều chế sử dụng **YYY** từ ví dụ 22, Bước C, acrylonitril và DBU, **Z** với NaOH, **A** với Ví dụ 1, Bước D, **B** với $SOCl_2$ và TEA, và **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **60**, R_t = 15,0 phút, hoặc = âm]		AA.1.119	1,69 (**a**)	325
Etyl 2-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetat (được điều chế sử dụng **W** từ Ví dụ điều chế AAAA.1 và $PdOH_2$ trên C, và **ZZZ** với CH_3MgCl_2) [Bảng 2, Phương pháp **40**, R_t = 6,0 phút, hoặc = âm]		AA.1.120	1,75 (**a**)	328

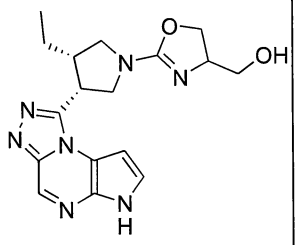
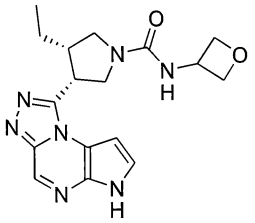
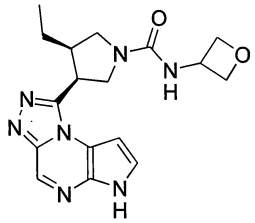
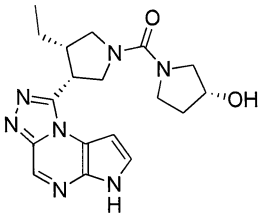
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
Etyl 2-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetat (được điều chế sử dụng **W** từ Ví dụ điều chế AAAA.1 và $PdOH_2$ trên C, và **ZZZ** với CH_3MgCl_2) [Bảng 2, Phương pháp **40**, R_t = 10,3 phút, hoặc = âm]		AA.1.121	1,72 (**a**)	328
Etyl 2-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetat (được điều chế sử dụng **W** từ Ví dụ điều chế AAAA.1 và $PdOH_2$ trên C, và **ZZZ** với CH_3MgCl_2) [Bảng 2, Phương pháp **40**, R_t = 14,8 phút, hoặc = âm]		AA.1.122	1,72 (**a**)	328
Etyl 2-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetat (được điều chế sử dụng **W** từ Ví dụ điều chế AAAA.1 và $PdOH_2$ trên C, và **DDDD** với (*Z*)-N'-hydroxyxyclopropancarboximidamit [Tyger Scientific]) [Bảng 2, Phương pháp **61**, R_t = 27,5 phút, hoặc = nd]		AA.1.123	1,95 (**a**)	378
Etyl 2-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetat (được điều chế sử dụng **W** từ Ví dụ điều chế AAAA.1 và $PdOH_2$ trên cacbon, và **DDDD** với		AA.1.124	1,95 (**a**)	378

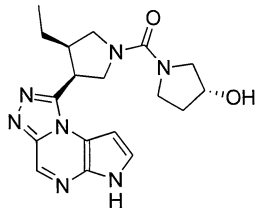
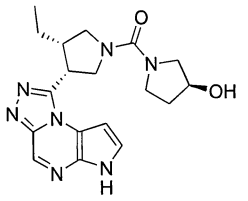
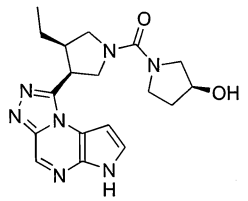
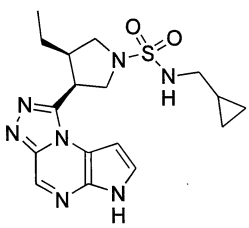
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
(*Z*)-N'-hydroxyxyclopropancarboximidamit [Tyger Scientific]) [Bảng 2, Phương pháp **61**, R_t = 29,4 phút, hoặc = nd]				
Etyl 2-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetat (được điều chế sử dụng **W** từ Ví dụ điều chế AAAA.1 và $PdOH_2$ trên C, và **DDDD** với (*Z*)-N'-hydroxyxyclopropancarboximidamit [Tyger Scientific]) [Bảng 2, Phương pháp **61**, R_t = 32,8 phút, hoặc = nd]		AA.1.125	1,95 (**a**)	378
(*cis*)-*N*-(1-xyanoxyclopropyl)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-carboxamit (được điều chế sử dụng **J.1** từ ví dụ 36, bước F, CDI và 1-aminoxyclopropancarbonitril · hydroclorua [Astatech], và **D** với Na_2CO_3) [Bảng 2, Phương pháp **62**, R_t = 11,2 phút, hoặc = âm]		AA.1.126	1,47 (**a**)	365
(*cis*)-*N*-(1-xyanoxyclopropyl)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-carboxamit (được điều chế sử dụng **J.1** từ ví dụ 36, bước F, CDI và 1-aminoxyclopropancarbonitril · hydroclorua [Astatech], và **D** với Na_2CO_3) [Bảng 2, Phương pháp **62**, R_t = 13,7 phút, hoặc = dương]		AA.1.127	1,45 (**a**)	365

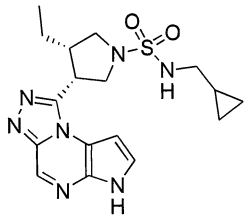
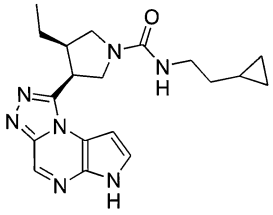
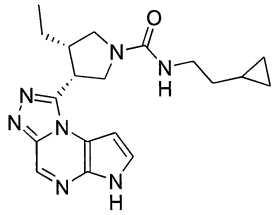
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
(*cis*)-*N*-xyclobutyl-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-carboxamit (được điều chế sử dụng **J.1** từ ví dụ 36, bước F, CDI và xyclobutanamin, và **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **34**, R_t = 8,6 phút, hoặc = dương]		AA.1.128	1,58 (**a**)	354
(*cis*)-*N*-xyclobutyl-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-carboxamit (được điều chế sử dụng **J.1** từ ví dụ 36, bước F, CDI và xyclobutanamin, và **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **34**, R_t = 11,2 phút, hoặc = âm]		AA.1.129	1,60 (**a**)	354
(*cis*)-3-etyl-*N*-(3-metylisothiazol-5-yl)-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-carboxamit (được điều chế sử dụng **J.1** từ ví dụ 36, Bước F, CDI và 3-metylisothiazol-5-amin · hydroclorua, và **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **63**, R_t = 10,5 phút, hoặc = âm]		AA.1.130	1,56 (**a**)	397
(*cis*)-3-etyl-*N*-(3-metylisothiazol-5-yl)-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-carboxamit (được điều chế sử dụng **J.1** từ ví dụ 36, Bước F, CDI và 3-metylisothiazol-5-amin · hydroclorua, và **D** với		AA.1.131	1,56 (**a**)	397

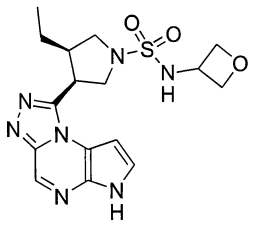
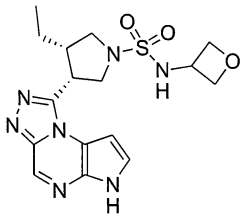
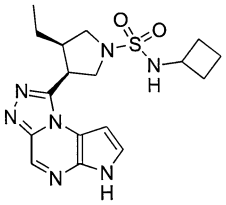
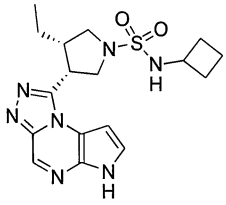
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **63**, R_t = 13,4 phút, hoặc = dương]				
(*cis*)-*N*-(xyanometyl)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-carboxamit (được điều chế sử dụng **J.1** từ ví dụ 36, Bước F, CDI và 2-aminoaxetonitril, và **D.2** với Na_2CO_3) [Bảng 2, Phương pháp **64**, R_t = 11,0 phút, hoặc = âm]		AA.1.132	1,42 (**a**)	339
(*cis*)-*N*-(xyanometyl)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-carboxamit (được điều chế sử dụng **J.1** từ ví dụ 36, Bước F, CDI và 2-aminoaxetonitril, và **D.2** với Na_2CO_3) [Bảng 2, Phương pháp **64**, R_t = 13,3 phút, hoặc = dương]		AA.1.133	1,42 (**a**)	339
(*cis*)-3-etyl-*N*-(oxazol-4-ylmetyl)-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-carboxamit (được điều chế sử dụng **J.1** từ ví dụ 36, Bước F, CDI và oxazol-4-ylmetanamin · hydroclorua [J & W Pharmlab], và **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **65**, R_t = 10,6 phút, hoặc = âm]		AA.1.134	1,44 (**a**)	381
(*cis*)-3-etyl-*N*-(oxazol-4-ylmetyl)-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-carboxamit (được điều chế sử dụng **J.1** từ ví dụ 36, Bước F, CDI và oxazol-4-ylmetanamin		AA.1.135	1,44 (**a**)	381

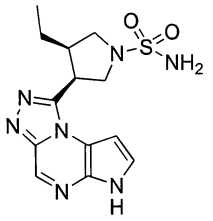
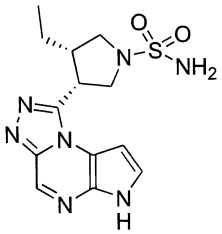
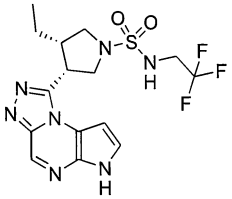
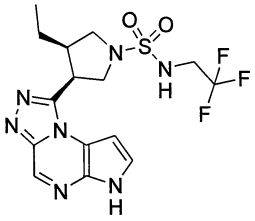
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	***R*t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
· hydroclorua hydroclorua [J & W Pharmlab], và **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **65**, R_t = 11,8 phút, hoặc = dương]				
(*cis*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)-*N*-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-1-carboxamit (được điều chế sử dụng **J.1** từ ví dụ 36, Bước F, CDI và 2,2,2-trifloethanamin, và **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **55**, R_t = 14,5 phút, hoặc = âm]		AA.1.136	1,62 (**a**)	382
(*cis*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)-*N*-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-1-carboxamit (được điều chế sử dụng **J.1** từ ví dụ 36, Bước F, CDI và 2,2,2-trifloethanamin, và **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **55**, R_t = 17,3 phút, hoặc = dương]		AA.1.137	1,62 (**a**)	382
(3,3-difloazetidin-1-yl)((*cis*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-yl)metanon (được điều chế sử dụng **D** với Ví dụ điều chế EEEE.1 và NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **64**, R_t = 11,4 phút, hoặc = âm]		AA.1.138	1,65 (**a**)	376
(3,3-difloazetidin-1-yl)((*cis*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-yl)metanon (được điều chế sử dụng **D** với Ví dụ điều chế		AA.1.139	1,65 (**a**)	376

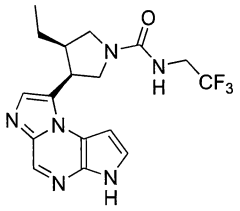
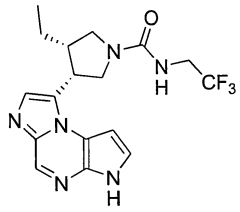
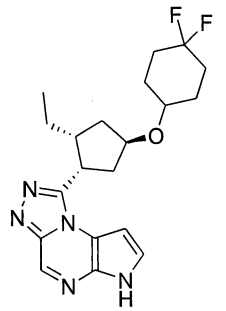
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
EEEE.1 và NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **64**, R_t = 12,9 phút, hoặc = dương]				
(*cis*)-3-etyl-*N*-(oxetan-3-yl)-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-carboxamit (được điều chế sử dụng **J.1** từ ví dụ 36, Bước F, CDI và oxetan-3-amin [Synthonix], và **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **65**, R_t = 7,1 phút, hoặc = raxemic]		AA.1.140	1,34 (**a**)	356
(*cis*)-3-etyl-*N*-(oxetan-3-yl)-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-carboxamit (được điều chế sử dụng **J.1** từ ví dụ 36, Bước F, CDI và oxetan-3-amin [Synthonix], và **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **65**, R_t = 11,7 phút, hoặc = âm]		AA.1.141	1,43 (**a**)	356
(*cis*)-3-etyl-*N*-(oxetan-3-yl)-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-carboxamit (được điều chế sử dụng **J.1** từ ví dụ 36, Bước F, CDI và oxetan-3-amin [Synthonix], và **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **65**, R_t = 13,3 phút, hoặc = dương]		AA.1.142	1,42 (**a**)	356
((*cis*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-yl)((*R*)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metanon (được điều chế sử dụng **EEEE** từ ví dụ 36, Bước F, với (*R*)-pyrolidin-3-ol, và **D**		AA.1.143	1,44 (**a**)	370

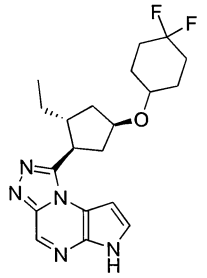
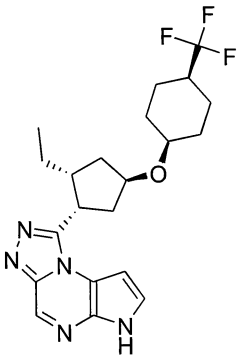
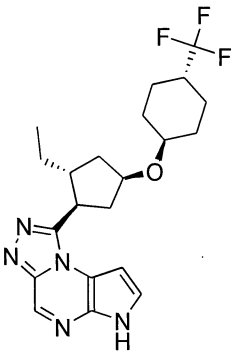
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **64**, R_t = 10,1 phút, hoặc = âm]				
((*cis*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-yl)((*R*)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metanon (được điều chế sử dụng **EEEE** từ ví dụ 36, Bước F, (*R*)-pyrolidin-3-ol, và **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **64**, R_t = 11,8 phút, hoặc = dương]		AA.1.144	1,42 (**a**)	370
((*cis*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-yl)((*S*)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metanon (được điều chế sử dụng **EEEE** từ ví dụ 36, Bước F, với (*S*)-pyrolidin-3-ol, và **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **67**, R_t = 11,9 phút, hoặc = âm]		AA.1.145	1,40 (**a**)	370
((*cis*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-yl)((*S*)-3-hydroxypyrolidin-1-yl)metanon (được điều chế sử dụng **EEEE** từ ví dụ 36, Bước F, (*S*)-pyrolidin-3-ol, và **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **67**, R_t = 13,9 phút, hoặc = dương]		AA.1.146	1,42 (**a**)	370
(*cis*)-*N*-(xyclopropylmetyl)-3-etyl -4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo [4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **ZZ** từ xyclopropylmetanamin và TEA, **AAA** với Ví dụ 36,		AA.1.147	1,80 (**a**)	390

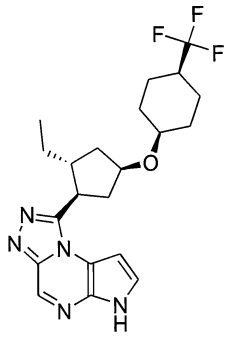
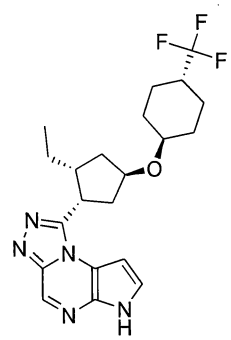
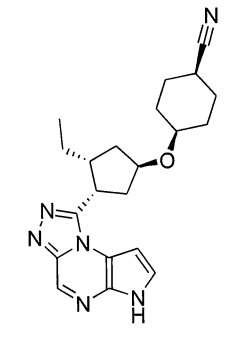
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	***R*t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
Bước F, và **D** với NaOH). [Bảng 2, Phương pháp **33**, R_t = 10,0 phút, hoặc = dương]				
(*cis*)-*N*-(xyclopropylmetyl)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **ZZ** từ xyclopropylmetanamin và TEA, **AAA** với Ví dụ 36, Bước F, và **D** với NaOH). [Bảng 2, Phương pháp **33**, R_t = 14,0 phút, hoặc = âm]		AA.1.148	1,78 (**a**)	390
(*cis*)-*N*-(2-xyclopropyletyl)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-carboxamit (được điều chế sử dụng **J.1** từ ví dụ 36, Bước F, CDI và 2-xyclopropylethanamin [Oakwood], và **D** với NaOH). [Bảng 2, Phương pháp **33**, R_t = 6,8 phút, hoặc = dương]		AA.1.149	1,69 (**a**)	368
(*cis*)-*N*-(2-xyclopropyletyl)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-carboxamit (được điều chế sử dụng **J.1** từ ví dụ 36, Bước F, CDI và 2-xyclopropylethanamin [Oakwood], và **D** với NaOH). [Bảng 2, Phương pháp **33**, R_t = 9,3 phút, hoặc = âm]		AA.1.150	1,70 (**a**)	368

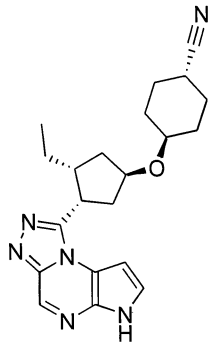
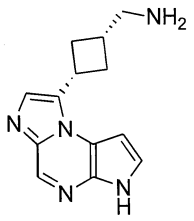
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
(*cis*)-3-etyl-*N*-(oxetan-3-yl)-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **ZZ** từ oxetan-3-amin [Synthonix] và TEA, **AAA** với Ví dụ 36, Bước F, và **D** với NaOH). [Bảng 2, Phương pháp **11** , R_t = 6,6 phút, hoặc = dương]		AA.1.151	1,58 (**a**)	392
(*cis*)-3-etyl-*N*-(oxetan-3-yl)-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **ZZ** từ oxetan-3-amin [Synthonix] và TEA, **AAA** với Ví dụ 36, Bước F, và **D** với NaOH). [Bảng 2, Phương pháp **11**, R_t = 10,8 phút, hoặc = âm]		AA.1.152	1,58 (**a**)	392
(*cis*)-*N*-xyclobutyl-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **ZZ** từ xyclobutanamin và TEA, **AAA** với Ví dụ 36, Bước F, và **D** với NaOH). [Bảng 2, Phương pháp **33**, R_t = 9,5 phút, hoặc = dương]		AA.1.153	1,79 (**a**)	390
(*cis*)-*N*-xyclobutyl-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **ZZ** từ xyclobutanamin và TEA, **AAA** với Ví dụ 36, Bước F, và **D** với NaOH). [Bảng 2, Phương pháp **33**, R_t =		AA.1.154	1,79 (**a**)	390

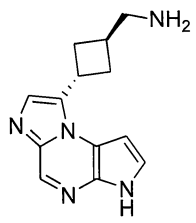
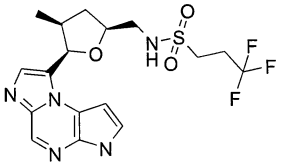
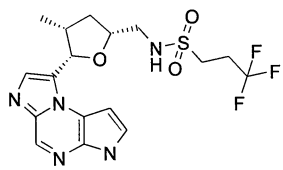
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
12,7 phút, hoặc = âm]				
(*cis*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-sulfonamit(được điều chế sử dụng **ZZ** từ 2-aminoaxetonitril và TEA, **AAA** với Ví dụ 36, Bước F, và **D** với NaOH). [Bảng 2, Phương pháp **68**, R_t = 4,9 phút, hoặc = dương]		AA.1.155	1,48 (**a**)	336
(*cis*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-sulfonamit(được điều chế sử dụng **ZZ** từ 2-aminoaxetonitril và TEA, **AAA** với Ví dụ 36, Bước F, và **D** với NaOH). [Bảng 2, Phương pháp **68**, R_t = 10,4 phút, hoặc = âm]		AA.1.156	1,48 (**a**)	336
(*cis*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)-*N*-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **ZZ** từ 2,2,2-trifloethanamin và TEA, **AAA** với Ví dụ 36, Bước F, và **D** với NaOH). [Bảng 2, Phương pháp **66**, R_t = 12,9 phút, hoặc = âm]		AA.1.157	1,85 (**a**)	418
(*cis*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)-*N*-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **ZZ** từ 2,2,2-trifloethanamin và TEA, **AAA** với Ví dụ 36, Bước F, và **D** với NaOH). [Bảng 2, Phương pháp **66**, R_t = 15,8 phút, hoặc = dương]		AA.1.158	1,85 (**a**)	418

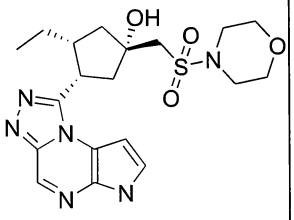
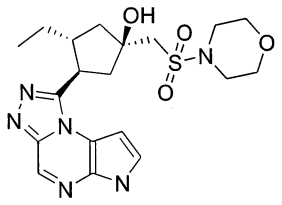
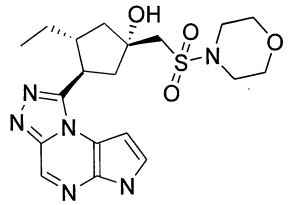
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
(*cis*)-3-etyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-*N*-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-1-carboxamit (được điều chế sử dụng **J.1** với Ví dụ điều chế F.1.1 và 2,2,2-trifloethanamin, và **D** với NaOH). [Bảng 2, Phương pháp **69**, R_t = 11,2 phút, hoặc = dương]		AA.1.159	1,52 (**a**)	381
(*cis*)-3-etyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-*N*-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-1-carboxamit (được điều chế sử dụng **J.1** với Ví dụ điều chế F.1.1 và 2,2,2-trifloethanamin, và **D** với NaOH). [Bảng 2, Phương pháp **69**, R_t = 15,5 phút, hoặc = âm]		AA.1.160	1,52 (**a**)	381
1-((1,2,4)-4-(4,4-difloxyclohexyloxy)-2-etylxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **II** từ ví dụ 22 Bước C với axit 4-nitrobenzoic, **SS** với NaOH, **VV**, **FFF** với 4,4-difloxyclohexanon [Small Molecule], **Z** với NaOH, **A** với Ví dụ 1 Bước D, HATU và TEA, **B** với DIEA, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **28**, R_t = 10,1 phút, hoặc = âm]		AA.1.161	2,07 (**b**)	390

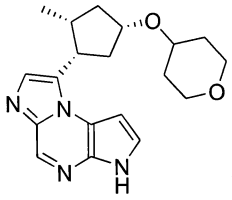
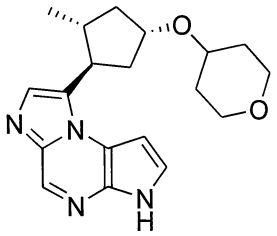
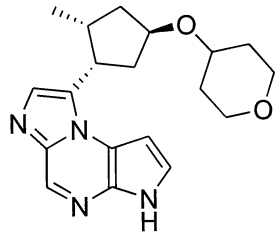
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
1-((1,2,4)-4-(4,4-difloxyclohexyloxy)-2-etylxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **II** từ ví dụ 22 Bước C với axit 4-nitrobenzoic, **SS** với NaOH, **VV**, **FFF** với 4,4-difloxyclohexanon [Small Molecule], **Z** với NaOH, **A** với Ví dụ 1 Bước D, HATU và TEA, **B** với DIEA, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **28**, R_t = 15,1 phút, hoặc = âm]		AA.1.162	2,05 (**b**)	390
1-((1,2,4)-2-etyl-4-((1,4)-4-(triflometyl)xyclohexyloxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **II** từ ví dụ 22 Bước C với axit 4-nitrobenzoic, **SS** với NaOH, **VV**, **FFF** với 4-triflometylxyclohexanon [Matrix], **Z** với NaOH, **A** với Ví dụ 1 Bước D, HATU và TEA, **B** với DIEA, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **58**, R_t = 7,8 phút, hoặc = âm]		AA.1.163	2,34 (**b**)	422
1-((1,2,4)-2-etyl-4-((1,4)-4-(triflometyl)xyclohexyloxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **II** từ ví dụ 22 Bước C với axit 4-nitrobenzoic, **SS** với NaOH, **VV**, **FFF** với 4-triflometylxyclohexanon [Matrix], **Z** với NaOH, **A** với Ví dụ 1 Bước D, HATU và TEA, **B** với DIEA, **D** với		AA.1.164	2,22 (**b**)	422

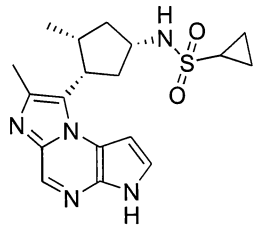
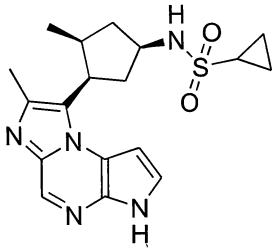
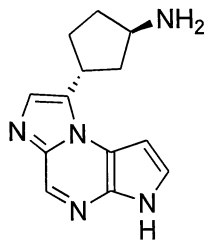
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **51**, R_t = 14,6 phút, hoặc = âm]				
1-((1,2,4)-2-etyl-4-((1,4)-4-(triflometyl)xyclohexyloxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **II** từ ví dụ 22 Bước C với axit 4-nitrobenzoic, **SS** với NaOH, **VV**, **FFF** với 4-triflometylxyclohexanon [Matrix], **Z** với NaOH, **A** với Ví dụ 1 Bước D, HATU và TEA, **B** với DIEA, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **58**, R_t = 14,6 phút, hoặc = âm]		AA.1.165	2,29 (**b**)	422
1-((1,2,4)-2-etyl-4-((1,4)-4-(triflometyl)xyclohexyloxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **II** từ ví dụ 22 Bước C với axit 4-nitrobenzoic, **SS** với NaOH, **VV**, **FFF** với 4-triflometylxyclohexanon [Matrix], **Z** với NaOH, **A** với Ví dụ 1 Bước D, HATU và TEA, **B** với DIEA, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **51**, R_t = 15,8 phút, hoặc = âm]		AA.1.166	2,22 (**b**)	422
(1,4)-4-((1,3,4)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)xyclohexancarbonitril (được điều chế sử dụng **II** từ ví dụ 22 Bước C với axit 4-nitrobenzoic, **SS** với NaOH, **VV**, **FFF** với 4-		AA.1.167	1,80 (**b**)	379

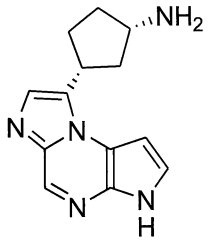
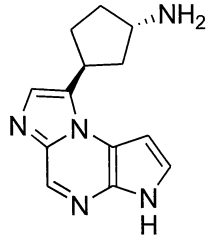
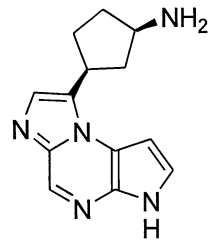
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	***R*t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
oxoxyclohexancarbonitril [Beta Pharma], **Z** với NaOH, **A** với Ví dụ 1 Bước D, HATU và TEA, **B** với DIEA, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **57**, R_t = 14,3 phút, hoặc = âm]				
(1,4)-4-((1,3,4)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)xyclohexan carbonitril (được điều chế sử dụng **II** từ ví dụ 22 Bước C với axit 4-nitrobenzoic, **SS** với NaOH, **VV**, **FFF** với 4-oxoxyclohexancarbonitril [Beta Pharma], **Z** với NaOH, **A** với Ví dụ 1 Bước D, HATU và TEA, **B** với DIEA, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **57**, R_t = 19,5 phút, hoặc = âm]		AA.1.168	1,80 (**b**)	379
(*cis*-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclobutyl)metanamin (được điều chế từ Ví dụ điều chế 36 sử dụng **N**, **R** với trimetylsilyl diazometan, **S** với Ví dụ 3 Bước E, **E** với TFA, **KKKK** với 2,2,3,3,3-pentaflopropanoic anhyđrua, **D** với NaOH, **F.1** với HBr trong AcOH) [Bảng 2, Phương pháp **71**, R_t = 29,8 min]		AA.1.169	2,10 (**r**)	242

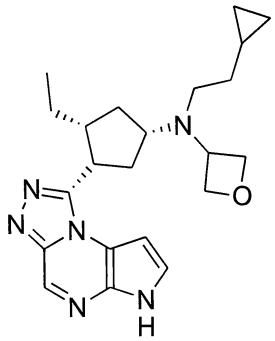
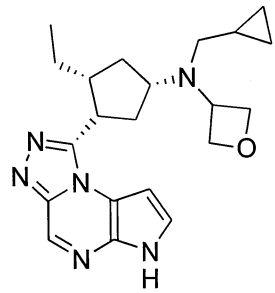
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
(*trans*-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclobutyl)metanamin (được điều chế từ Ví dụ điều chế 36 sử dụng **N**, **R** với trimetylsilyl diazometan, **S** với Ví dụ 3 Bước E, **E** với TFA, **KKKK** với 2,2,3,3,3-pentaflopropanoic anhyđrua, **D** với NaOH, **F.1** với HBr trong AcOH) [Bảng 2, Phương pháp **71**, R_t = 27,9 phút]		AA.1.170	2,10 (**r**)	242
N-((5-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)metyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **E** với HCl từ Ví dụ điều chế 43, **K** với 3,3,3-triflopropan-1-sulfonyl clorua (Matrix), **Z** với NaOH, **H** với *N*,*O*-dimetylhydroxylamin, axit clohydric, **MMMM** với metylmagiê bromua, **M.1**, **LLLL**, **S** từ ví dụ 3 Bước E, **E** với TFA, **KKKK** với TFA & TFAA, **D** với Na_2CO_3) [Bảng 2, Phương pháp **51**, R_t = 46,2 phút, hoặc = dương]		AA.171	1,72 (**a**)	432
N-((5-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)metyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **E** với HCl từ Ví dụ điều chế 43, **K** với 3,3,3-triflopropan-1-sulfonyl clorua (Matrix), **Z** với		AA.172	1,72 (**a**)	432

Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
NaOH, **H** với *N,O*-dimetylhydroxylamin, Axit clohydric, **MMMM** với metylmagiê bromua, **M.1**, **LLLL**, **S** từ ví dụ 3 Bước E, **E** với TFA, **KKKK** với TFA & TFAA, **D** với Na_2CO_3) [Bảng 2, Phương pháp **51**, R_t = 41,2 phút, hoặc = âm]				
3-etyl-1-(morpholinosulfonylmetyl)-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo [4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanol (được điều chế sử dụng **NNNN** với Ví dụ điều chế 41 và Ví dụ 35 Bước G, **LL**) [Bảng 2, Phương pháp **52**, R_t = 12 phút, hoặc = âm]		AA.173	1,63 (**a**)	435
3-etyl-1-(morpholinosulfonylmetyl) -4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanol (được điều chế sử dụng **NNNN** với Ví dụ điều chế 41 và Ví dụ 35 Bước G, **LL**) [Bảng 2, Phương pháp **52**, R_t = 8,9 phút, hoặc = âm]		AA.174	1,60 (**a**)	435
3-etyl-1-(morpholinosulfonylmetyl) -4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanol (được điều chế sử dụng **NNNN** với Ví dụ điều chế 41 và Ví dụ 35 Bước G, **LL**) [Bảng 2, Phương pháp **53**, R_t =		AA.175	1,56 (**a**)	435

Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	***R*t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
18,7 phút, hoặc = âm]				
8-(2-metyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)xyclopentyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (được điều chế sử dụng **P** từ ví dụ 24 Bước H, **VV**, **FFF** với dihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-on, **Z** với NaOH, **R**, **S** từ ví dụ 3 Bước E, **E** với TFA, **KKKK** với PFPAA, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **21**, R_t = 17,6 phút, hoặc = âm]		AA.176	1,60 (**a**)	341
8-(2-metyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)xyclopentyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (được điều chế sử dụng **P** từ ví dụ 24 Bước H, **VV**, **FFF** với dihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-on, **Z** với NaOH, **R**, **S** từ ví dụ 3 Bước E, **E** với TFA, **KKKK** với PFPAA, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **21**, R_t = 5,1 phút, hoặc = âm]		AA.177	1,65 (**a**)	341
8-(2-metyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)xyclopentyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (được điều chế sử dụng **P** từ ví dụ 24 Bước H, **II** với axit 4-nitrobenzoic, **SS**, **VV**, **FFF** với dihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-on, **Z** với NaOH, **R**, **S** từ ví dụ 3 Bước E, **E** với TFA, **KKKK** với PFPAA, **D** với NaOH)		AA.178	1,85 (**a**)	341

Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	***R*t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
[Bảng 2, Phương pháp **28**, R_t = 18,6 phút, hoặc = âm]				
N-(3-metyl-4-(7-metyl-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (được điều chế sử dụng **LLLL** từ Ví dụ điều chế M.1.1, **S** từ ví dụ 3 Bước E, **E** với TFA, **T** với Chất phản ứng Lawesson, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **6**, R_t = 14,2 phút, hoặc = âm]		AA.179	1,66 (**a**)	374
N-(3-metyl-4-(7-metyl-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (được điều chế sử dụng **LLLL** từ Ví dụ điều chế M.1.1, **S** từ ví dụ 3 Bước E, **E** với TFA, **T** với Chất phản ứng Lawesson, **D** với NaOH) [Bảng 2, Phương pháp **6**, R_t = 9,3 phút, hoặc = dương		AA.180	1,66 (**a**)	374
N,*N*-dibenzyl-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentanamin (được điều chế sử dụng **X** từ axit 3-oxoxyclopentancarboxylic **và** dibenzylamin, **FFFFF**, **GGGGG** với Ví dụ điều chế E.1.1, **KKKK** với PFPAA, **D** với NaOH, **Y** với $Pd(OH)_2$) [Bảng 2, Phương pháp **59**, R_t = 10,5 phút, hoặc = ND]		AA.1.181	1,18 (**b**)	242

Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	***R*t phút (phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
N,*N*-dibenzyl-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentanamin (được điều chế sử dụng **X** từ axit 3-oxoxyclopentancarboxylic **và** dibenzylamin, **FFFFF**, **GGGGG** với Ví dụ điều chế E.1.1,, **KKKK** với PFPAA, **D** với NaOH, **Y** với $Pd(OH)_2$) [Bảng 2, Phương pháp **59**, R_t = 12,0 phút, hoặc = ND]		AA.1.182	1,17 (**b**)	242
N,*N*-dibenzyl-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentanamin (được điều chế sử dụng **X** từ axit 3-oxoxyclopentancarboxylic **và** dibenzylamin, **FFFFF**, **GGGGG** với Ví dụ điều chế E.1.1, **KKKK** với PFPAA, **D** với NaOH, **Y** với $Pd(OH)_2$) [Bảng 2, Phương pháp **59**, R_t = 13,5 phút, hoặc = ND]		AA.1.183	1,11 (**b**)	242
N,*N*-dibenzyl-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentanamin (được điều chế sử dụng **X** từ axit 3-oxoxyclopentancarboxylic **và** dibenzylamin, **FFFFF**, **GGGGG** với Ví dụ điều chế E.1.1, **KKKK** với PFPAA, **D** với NaOH, **Y** với $Pd(OH)_2$) [Bảng 2, Phương pháp **59**, R_t = 17,1 phút, hoặc = ND]		AA.1.184	1,17 (**b**)	242

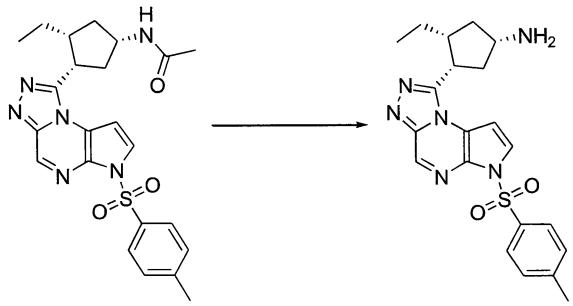
Chất đồng phân lập thể [Phương pháp tách không đối xứng]	Cấu trúc	Ví dụ	R_t phút (phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-(2-xyclopropyletyl)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)oxetan-3-amin (được điều chế sử dụng **X** từ Ví dụ điều chế 25 và oxetan-3-amin [Synthonix], **X** sử dụng 2-xyclopropylaxetaldehyt [Anichem], và **D** với NaOH [Bảng 2, Phương pháp **55**, R_t = 22,7 phút, hoặc = âm]		AA.1.185*	1,38 (**a**)	395
N-(xyclopropylmetyl)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)oxetan-3-amin (được điều chế sử dụng **X** từ Ví dụ điều chế 25 và oxetan-3-amin [Synthonix], **X** sử dụng xyclopropancarbaldehyt, và **D** với NaOH [Bảng 2, Phương pháp **6**, R_t = 15,9 phút, hoặc = âm]		AA.1.186*	1,21 (**a**)	381

Quy trình tổng quát BB: Thủy phân bằng axit amin được bảo vệ axetyl

Cho axit, như dung dịch HCl 6 N (từ 3-100 đương lượng, tốt hơn là 30-40 đương lượng) vào dung dịch chứa *N*-axetamit (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như 1,4-dioxan). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60-100°C (tốt hơn là nằm trong khoảng từ 90-100°C) trong khoảng từ 1- 24 giờ (tốt hơn là khoảng 16 giờ). Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường trước khi nó được phân chia giữa dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM) và bazơ chứa nước (như $NaHCO_3$, Na_2CO_3 hoặc NaOH, tốt hơn là $NaHCO_3$) và tùy ý chiết lớp chứa nước này bằng dung môi hữu cơ bổ sung (như EtOAc hoặc DCM). Làm khô lớp hữu cơ qua $MgSO_4$ hoặc Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát BB

Ví dụ điều chế BB.1*: (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin



Cho dung dịch HCl (6N, 75 mL, 450 mmol) vào dung dịch chứa *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetamit (6,0g, 12,86 mmol, Ví dụ 8, Bước L) trong 1,4-dioxan (78 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 95°C trong khoảng 16 giờ. Làm mát phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Pha loãng phần còn lại bằng DCM (50 mL) và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (100 mL). Chiết phần chứa nước bằng DCM bổ sung (3 x 50 mL) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sắc ký nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-100% DCM/MeOH/NH_4OH (950:45:5) trong DCM thu được *(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin* (3,05 g, 56%) là chất rắn màu nâu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1.85 phút; MS *m/z*: 425 $(M+H)^+$.

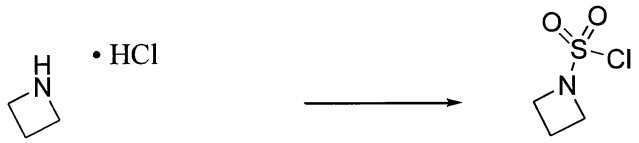
Quy trình tổng quát CC: Tạo ra sulfamoyl clorua

Nạp vào trong bình đáy tròn amin hoặc muối amin (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (ví dụ, DCM hoặc toluen hoặc toluen/DCM). Nếu sử dụng muối amin, thì bazơ như TEA hoặc DIEA, tốt hơn là DIEA (1-10 đương lượng, tốt hơn là 2,5 đương lượng) được bổ sung và khuấy phản ứng trong khoảng 1-20 phút, (tốt hơn là khoảng 5 phút). Sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ –50–20 °C, (tốt hơn là khoảng –30 °C) trong khoảng từ 1-10 phút (tốt hơn là khoảng 5 phút). Sulfuryl clorua hoặc dung dịch chứa sulfuryl clorua (như 1 M trong DCM), tốt hơn là sulfuryl clorua (từ 1- 10 đương lượng, tốt hơn là 3,5 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –50-0 °C (tốt hơn là khoảng –30 °C) trong khoảng từ 0,5-4 giờ (tốt hơn là khoảng 1 giờ) sau đó làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng 1-24 giờ (tốt hơn là

khoảng 5 giờ). Sau đó pha loãng phản ứng này bằng dung môi hữu cơ (như DCM, EtOAc hoặc toluen), và rửa bằng dung dịch HCl (như từ 0,1-6 M, tốt hơn là 1 M). Tùy ý, phản ứng được rót qua đá nghiền và tách các lớp này. Tùy ý rửa các phần chiết hữu cơ bằng nước và/hoặc nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc hoặc gạn, và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát CC

Ví dụ điều chế CC.1: azetidin-1-sulfonyl clorua



Nạp vào bình khô azetidin hydroclorua (2,00 g, 21,38 mmol), DIEA (5,60 mL, 32,10 mmol), và DCM (50 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 5 phút ở nhiệt độ môi trường và sau đó làm lạnh đến nhiệt độ khoảng -30 °C trong bể đá khô/MeCN trong khoảng 5 phút. Bổ sung nhỏ giọt sulfuryl clorua (4,30 mL, 53,60 mmol, Acros) trong khoảng 5 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng -30 °C trong khoảng 1giờ, sau đó ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch HCl (1 N, 15 mL). Tách các lớp và chiết lớp nước bằng DCM (10 mL). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng dung dịch HCl (1 N, 10 mL) và nước muối (20 mL). Làm khô các lớp hữu cơ qua $MgSO_4$ khan, lọc, và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm thu được *azetidin-1-sulfonyl clorua* (1,86 g, 56%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4,25 - 4,01 (m, 4H), 2,51 - 2,29 (m, 2H).

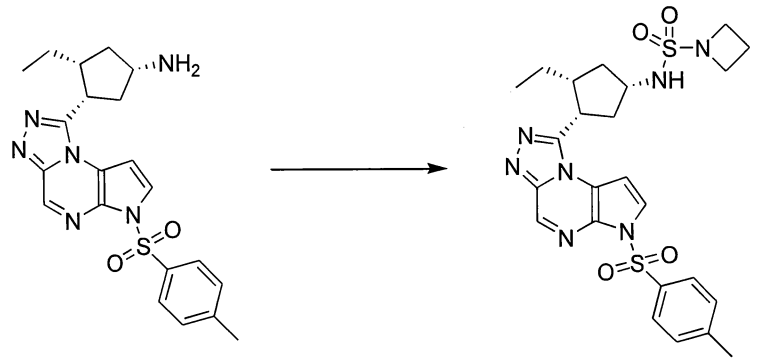
Quy trình tổng quát DD: Tạo ra sulfonylure

Cho sulfamoyl clorua (từ 1-5 đương lượng, tốt hơn là 2,2 đương lượng) vào dung dịch chứa amin (tốt hơn là 1 đương lượng) và bazơ như TEA, DIEA, Na_2CO_3, hoặc K_2CO_3 (từ 1-20 đương lượng, tốt hơn là 2,5 đương lượng TEA) trong dung môi hữu cơ (như DMF, DMA, DCM, THF, hoặc 1,4-dioxan, tốt hơn là DMF) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến nhiệt độ môi trường (tốt hơn là khoảng 0°C). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng từ 1-48 giờ (tốt hơn là khoảng từ 2-4 giờ) ở nhiệt độ môi trường. Trong các trường hợp trong đó phản ứng này không tiến hành hoàn toàn như được theo dõi bằng TLC, LC/MS, hoặc HPLC, bổ sung tiếp từng phần sulfamoyl clorua (tổng cộng từ 1-20 đương lượng, tốt hơn là 3 đương lượng cho mỗi lần bổ sung) vào hỗn hợp phản ứng khoảng sau mỗi từ 12-72 giờ (tốt hơn là khoảng sau mỗi 24 giờ) và khuấy hỗn

hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường cho đến khi tiến trình phản ứng tạm dừng như được theo dõi bằng TLC, LC/MS, hoặc HPLC. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này đến khô dưới áp suất giảm và/hoặc pha loãng bằng dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM) và nước. Tùy ý rửa các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng nước và/hoặc nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc hoặc gạn, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tùy ý, pha loãng phản ứng này bằng nước và thu chất rắn bằng lọc chân không, rửa bằng nước bổ sung, và làm khô đưới chân không.

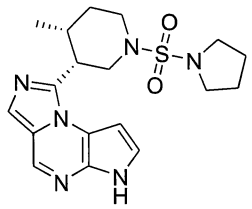
Minh họa Quy trình tổng quát DD

Ví dụ điều chế DD.1*: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)azetidin-1-sulfonamit

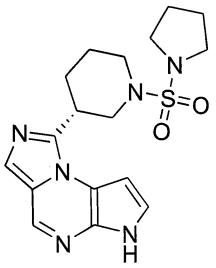


Nạp vào bình (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin (0,200 g, 0,471 mmol, Ví dụ 8, Bước M) và DMF (4 mL). Làm lạnh dung dịch này đến nhiệt độ khoảng 0°C sau đó bổ sung TEA (0,16 mL, 1,2 mmol) và azetidin-1-sulfonyl clorua (0,165 g, 1,06 mmol, Ví dụ điều chế CC.1). Làm ấm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng 2 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và DCM (10 mL) được bổ sung vào phần còn lại thu được. Rửa dung dịch hữu cơ bằng nước và nước muối (mỗi loại 5 mL). Làm khô các chất hữu cơ kết hợp qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được dầu màu nâu. Sắc ký nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng gradient từ 0-70% EtOAc trong DCM thu được *N-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-xyclopentyl)azetidin-1-sulfonamit* (0,20 g, 77%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,39 phút; MS *m/z*: 544 $(M+H)^+$.

Bảng DD.1 Ví dụ được điều chế từ 1-((3*R*,4*R*)-4-metylpiperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua (Ví dụ 5, Bước J) sử dụng quy trình tổng quát DD

Sulfonyl clorua	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
pyrolidin-1-sulfonyl clorua [ChemBridge-BB]		DD.1.1*	1,79 (**b**)	389

Bảng DD.2 Ví dụ được điều chế từ (*R*)-1-(piperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua (Ví dụ 6, Bước H) sử dụng quy trình tổng quát DD

Sulfonyl clorua	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
pyrolidin-1-sulfonyl clorua [ChemBridge-BB]		DD.2.1*	1,67 (**b**)	375

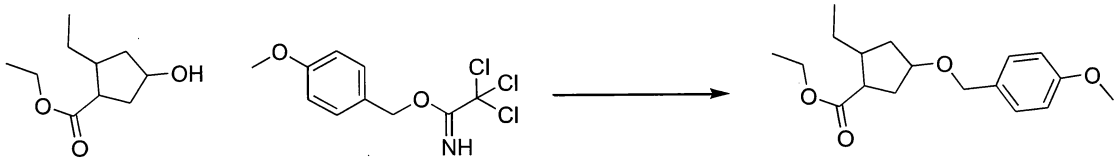
Quy trình tổng quát EE: Sự tạo ra ete từ dẫn xuất tricloaxetimidat

Cho dẫn xuất 2,2,2-tricloaxetimidat (từ 1-3 đương lượng, tốt hơn là 1,6 đương lượng) sau đó bổ sung chậm axit như axit *p*-toluensulfonic hoặc axit triflometansulfonic (từ 0,05-1 đương lượng, tốt hơn là từ 0,08-0.1 đương lượng) vào rượu (tốt hơn là 1 đương lượng) trong hỗn hợp chứa các dung môi hữu cơ như DCM và xyclohexan (theo tỷ lệ từ 1:1 đến 1:5, tốt hơn là 1:2) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10-5 °C (tốt hơn là khoảng 0 °C). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10-5°C (tốt hơn là khoảng 0 °C) trong khoảng từ 5-60 phút (tốt hơn là khoảng 30 phút). Loại bỏ bể đá và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng từ 2-24 giờ (tốt hơn là khoảng 16 giờ). Rót huyền phù này vào trong nước đá và khuấy trong khoảng 5-60

phút (tốt hơn là khoảng 30 phút). Lọc huyền phù này trong khi rửa bằng dung môi hữu cơ như DCM hoặc pha loãng bằng dung môi hữu cơ như DCM. Tách các lớp này và chiết lớp nước bằng dung môi hữu cơ như DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát EE

Ví dụ điều chế EE.1: Etyl 2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentancarboxylat



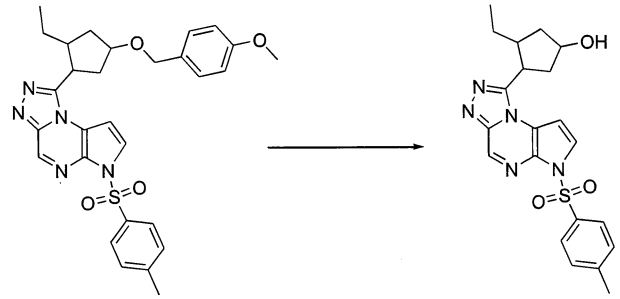
Cho 4-metoxybenzyl 2,2,2-tricloaxetimidat (93,58 g, 331 mmol) sau đó đến bổ sung nhỏ giọt axit triflometansulfonic (1,6 mL, 18,0 mmol) vào hỗn hợp chứa etyl 2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylat (37,78 g, 203 mmol, Ví dụ điều chế P.1) trong DCM (100 mL) và xyclohexan (200 mL) ở nhiệt độ khoảng 0 °C trong khoảng 35 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 0°C trong khoảng 30 phút. Loại bỏ bể đá và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Rót huyền phù này vào trong nước đá (500 mL) và khuấy trong khoảng 30 phút. Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc trong khi rửa bằng DCM (100 mL). Tách các lớp trong dịch lọc và chiết lớp nước bằng DCM (3 x 200 mL). Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước (200 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô sử dụng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-100% DCM:EtOAc (95:5) trong DCM thu được *etyl 2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentancarboxylat* (39,80 g, 64%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,90 phút; MS m/z: 307 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát FF: Sự loại bỏ bảo vệ rượu được bảo vệ PMB

Cho 2,3-diclo-5,6-dixyano-*p*-benzoquinon (từ 1-2 đương lượng, tốt hơn là 1,2 đương lượng) vào rượu được bảo vệ PMB (tốt hơn là 1 đương lượng) trong hỗn hợp các dung môi như DCM và nước (theo tỷ lệ từ 1:1 đến 7:1, tốt hơn là 5:1). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng từ 8-24 giờ (tốt hơn là khoảng 16 giờ). Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc trong khi rửa bằng dung môi hữu cơ như DCM. Tách các lớp trong dịch lọc và rửa lớp hữu cơ này bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát FF

Ví dụ điều chế FF.1: 3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanol



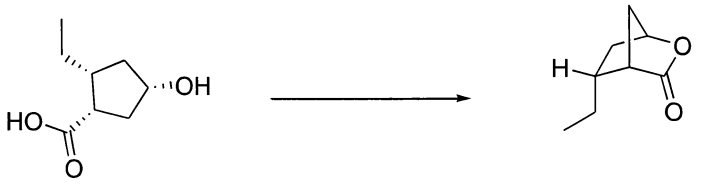
Cho 2,3-diclo-5,6-dixyano-*p*-benzoquinon (0,576 g, 2,54 mmol) vào 2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (1,153 g, 2,11 mmol, được điều chế sử dụng **Z** từ Ví dụ điều chế EE.1, **A** từ ví dụ 1, Bước D, HATU, và TEA, **B** bằng DIEA) trong DCM (18 mL) và nước (3,5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc trong khi rửa bằng DCM (150 mL). Tách lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 40 mL) và nước muối (40 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại sử dụng sắc ký silicagel (40 g), rửa giải bằng gradient từ 30-100% EtOAc trong DCM thu được *3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentanol* (0,672 g, 75%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,09 phút; MS m/z: 426 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát GG: Sự tạo ra lacton

Cho bazơ (như TEA, từ 3-5 đương lượng, tốt hơn là 3 đương lượng) và BOP-Cl (1-2 đương lượng, tốt hơn là 1,2 đương lượng) vào axit γ-hydroxy carboxylic (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ như DCM. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng từ 1-5 giờ (tốt hơn là khoảng 2 giờ). Rót hỗn hợp phản ứng này vào trong dung môi hữu cơ (tốt hơn là Et_2O). Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc trong khi rửa bằng dung môi hữu cơ như Et_2O. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm. Theo cách khác, rửa dịch lọc này bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, dung dịch axit xitric 1N, và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát GG

Ví dụ điều chế GG.1*: (1*S*,4*S*,5*R*)-5-etyl-2-oxabixyclo[2.2.1]heptan-3-on



Cho TEA (2,5 mL, 18 mmol) và BOP-Cl (1,82 g, 7,15 mmol) vào axit (1*S*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylic (0,943 g, 5,96 mmol, Ví dụ 4, Bước H) trong DCM (60 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ sau đó rót vào trong Et_2O (350 mL). Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc trong khi rửa bằng Et_2O (50 mL). Cô đặc dịch lọc này dưới áp suất giảm thu được dầu màu vàng hòa tan trong DCM (5 mL) và bổ sung Et_2O thu được chất rắn. Gạn huyền phù và rửa chất rắn này bằng Et_2O bổ sung. Các phần chiết hữu cơ kết hợp được cô đặc dưới áp suất giảm thu được *(1S,4S,5R)-5-etyl-2-oxabixyclo[2.2.1]heptan-3-on* chứa khoảng 15 mol% TEA (0,912 g, chất thô 99%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4,85 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,19 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,41 (m, 3H), 0,97 (t, J = 5,4, 3H).

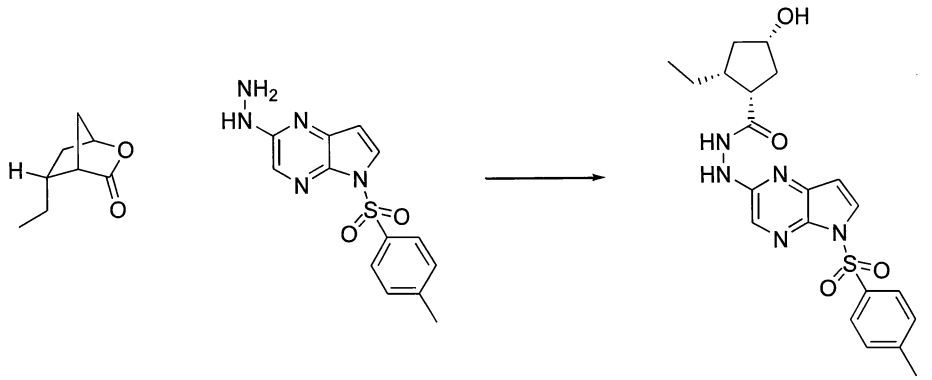
Quy trình tổng quát HH: Mở vòng lacton bằng amin hoặc hydrazin

Cho hydrazin (từ 1-1,5 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng) vào lacton (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ như 1,4-dioxan hoặc DCM (tốt hơn là 1,4-dioxan). Theo cách khác, lacton (tốt hơn là 1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa muối HCl của amin và DIEA (từ 1-1,5 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp các dung môi (như 1,4-dioxan, DCM, hoặc DCM/DMF, tốt hơn là DCM). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường hoặc gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40-100 °C (tốt hơn là khoảng 80 °C khi sử dụng 1,4-dioxan, nhiệt độ hồi lưu khi sử dụng DCM) trong khoảng từ 1- 24 giờ (tốt hơn là khoảng 16 giờ). Nếu gia nhiệt, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường. Trong các trường hợp trong đó phản ứng này không tiến hành hoàn toàn như được theo dõi bằng TLC, LC/MS hoặc HPLC, bổ sung nhỏ giọt trimetyl nhôm nguyên chất (1-8 đương lượng, tốt hơn là 3 đương lượng) hoặc trong dung dịch (như 2 M trong clobenzen, 2 M trong heptan, hoặc 2 M trong toluen, tốt hơn là 2M trong toluen) sau khi bổ sung tùy ý dung môi hữu cơ (như 1,4-dioxan, DCM, hoặc DMF, tốt hơn là 1,4-dioxan) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng từ 0,25-16 giờ

(tốt hơn là khoảng 0,5 giờ). Tùy ý, trimetyl nhôm nguyên chất hoặc trong dung dịch như được mô tả trên đây có thể được bổ sung từ khi bắt đầu phản ứng. Dung dịch HCl (1 N, 3-10 đương lượng, tốt hơn là 8 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng từ 10-60 phút (tốt hơn là khoảng 30 phút). Tách các lớp này và chiết lớp nước bằng dung môi hữu cơ như EtOAc hoặc DCM (tốt hơn là EtOAc). Rửa các phần hữu cơ kết hợp bằng nước, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối và làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

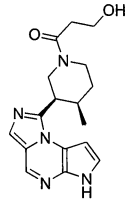
Minh họa Quy trình tổng quát HH

Ví dụ điều chế HH.1*: (1*S*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4-hydroxy-*N*'-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)xyclopentancarbohydrazit



Cho 2-hydrazinyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (Ví dụ 1, Bước D, 1,81 g, 5,96 mmol) vào (1*S*,4*S*,5*R*)-5-etyl-2-oxabixyclo[2.2.1]heptan-3-on (0,835 g, 5,96 mmol, Ví dụ điều chế GG.1) trong 1,4-dioxan (12 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 16 giờ sau đó làm mát đến nhiệt độ môi trường. 1,4-dioxan (25 mL) và trimetyl nhôm (2 N trong toluen, 9 mL, 18 mmol) được bổ sung sau đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 30 min. Dung dịch HCl (1 N, 50 mL) được bổ sung nhỏ giọt và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 30 min. Tách các lớp. Chiết phần chứa nước bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (10 mL), dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (15 mL), nước muối (15 mL) và làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại sử dụng sắc ký silicagel (40 g), rửa giải bằng 100% EtOAc thu được *(1S,2R,4S)-2-etyl-4-hydroxy-N'-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)xyclopentan-carbohydrazit* (1.887 g, 53%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,05 phút; MS m/z: 444 $(M+H)^+$.

Bảng HH.1 Các ví dụ được điều chế từ 1-((3*R*,4*R*)-4-metylpiperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua (Ví dụ 5, Bước J) sử dụng quy trình tổng quát HH với DIEA

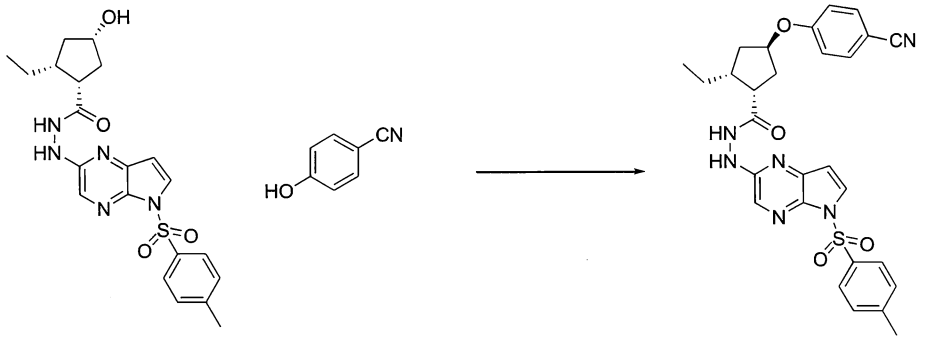
Lacton	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
β-propiolacton		HH.1.1*	1.02 (**b**)	328

Quy trình tổng quát II: Phản ứng Mitsunobu của rượu

Cho vào rượu (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ như THF, benzen, toluen, hoặc 1,4-dioxan (tốt hơn là THF) chất phản ứng axit thích hợp (như axit carboxylic, phenol hoặc rượu heteroaryl, từ 1-3 đương lượng, tốt hơn là 1,5 đương lượng), sau đó đến *tri-n*-butylphosphin, triphenylphosphin hoặc triphenylphosphin được liên kết polyme (tốt hơn là triphenylphosphin được liên kết polyme, 1-3 đương lượng, tốt hơn là 1,5 đương lượng), và TEA (1-6 đương lượng, tốt hơn là 4,5 đương lượng). TMAD, 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidin, DIAD hoặc DEAD (tốt hơn là DEAD, 1-3 đương lượng, tốt hơn là 1,5 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng từ 5-48 giờ (tốt hơn là khoảng 16 giờ). Theo cách khác, sau khoảng từ 0,1-24 giờ (tốt hơn là khoảng 1 giờ), chất phản ứng phosphin (từ 0,2-2 đương lượng, tốt hơn là 0,75 đương lượng) và TMAD, 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidin, DIAD hoặc DEAD (từ 0,2-1 đương lượng, tốt hơn là 0,75 đương lượng) được bổ sung để điều khiển phản ứng hoàn thành. Khi sử dụng chất phản ứng được liên kết polyme, lọc hỗn hợp phản ứng và rửa bằng hỗn hợp chứa các dung môi như DCM, EtOAc và MeOH (tốt hơn là DCM sau đó là MeOH). Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm. Khi không sử dụng chất phản ứng được liên kết polyme, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng dung môi hữu cơ như DCM hoặc EtOAc và sau đó rửa bằng nước, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối và làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát II

Ví dụ điều chế II.1*: (1*S*,2*R*,4*R*)-4-(4-xyanophenoxy)-2-etyl-*N*'-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)xyclopentancarbohydrazit



Cho 4-hydroxybenzonitril (0,357 g, 2,99 mmol), triphenylphosphin (0,998 g, 2,99 mmol, được liên kết polyme, 3 mmol/g), và TEA (1,3 mL, 9 mmol) vào (1*S*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4-hydroxy-*N*'-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)xyclopentan-carbo-hydrazit (0,885 g, 1,99 mmol, Ví dụ 4, Bước J) trong THF (15 mL). DEAD (0,47 mL, 2,99 mmol) được bổ sung nhỏ giọt. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 1 giờ sau đó bổ sung tiếp triphenylphosphin (0,50 g, 1,50 mmol, được liên kết polyme, 3 mmol/g) và DEAD (0,2 mL, 1,3 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc trong khi rửa bằng DCM (5 x 5 mL) sau đó đến MeOH (4 x 5 mL). Cô đặc dịch lọc này dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại sử dụng sắc ký silicagel (40 g), rửa giải bằng gradient từ 0-40% EtOAc trong DCM thu được *(1S,2R,4R)-4-(4-xyanophenoxy)-2-etyl-N'-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)xyclopentancarbohydrazit* (0.958 g, 88%) là bọt màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2.56 phút; MS m/z: 545 $(M+H)^+$.

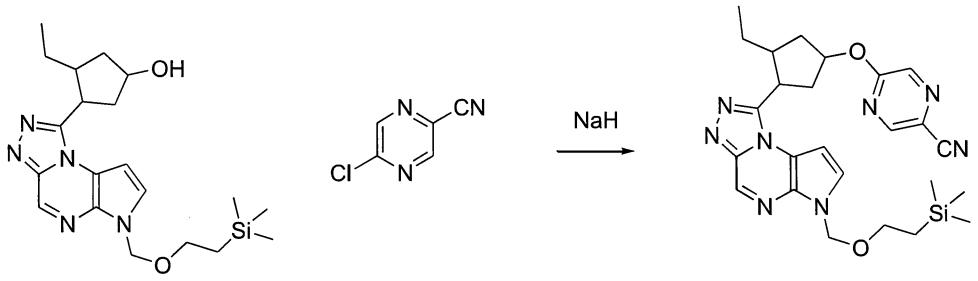
Quy trình tổng quát JJ: Thay thế halogenua bằng rượu

Cho NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, từ 1-4 đương lượng, tốt hơn là 1,2 đương lượng) theo từng phần vào rượu (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ như DMF, THF hoặc 1,4-dioxan (tốt hơn là DMF) ở nhiệt độ khoảng 0-25°C (tốt hơn là nhiệt độ môi trường). Sau khoảng từ 2-60 phút (tốt hơn là khoảng 5 phút), bổ sung halogenua (từ 1-30 đương lượng, tốt hơn là 1,1 đương lượng). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiêt độ nằm trong khoảng từ 60-80°C (tốt hơn là khoảng 70 °C) trong khoảng từ 1-16 giờ (tốt hơn là khoảng 2 giờ). Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, bổ sung nước đá vào hỗn hợp phản ứng này hoặc rót hỗn hợp phản ứng này vào trong nước đá và sau đó chiết bằng dung môi hữu cơ như DCM hoặc EtOAc (tốt hơn là

DCM). Cô đặc các phần hữu cơ kết hợp dưới áp suất giảm. Theo cách khác, rửa các phần hữu cơ kết hợp bằng nước, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối và làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát JJ

Ví dụ điều chế JJ.1: 5-(3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)pyrazin-2-carbonitril



Cho từng phần NaH (0,012 g, 0,29 mmol, 60% phân tán trong dầu khoáng) vào 3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanol (0,098 g, 0,24 mmol, được điều chế sử dụng FF từ Ví dụ điều chế KK.1) trong DMF (1 mL). Sau khoảng 5 phút, bổ sung 2-clo-5-xyanopyrazin (0,039 g, 0,28 mmol, ArkPharm). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiêt độ khoảng 70°C trong khoảng 2 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, bổ sung nước đá (2 mL) và chiết hỗn hợp này bằng DCM (3 x 5 mL). Gom các lớp hữu cơ và loại bỏ các dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại sử dụng sắc ký silicagel (12 g), rửa giải bằng gradient từ 20-80% EtOAc trong DCM thu được *5-(3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)pyrazin-2-carbonitril* (0,085 g, 69%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2.84 phút; MS m/z: 505 $(M+H)^+$.

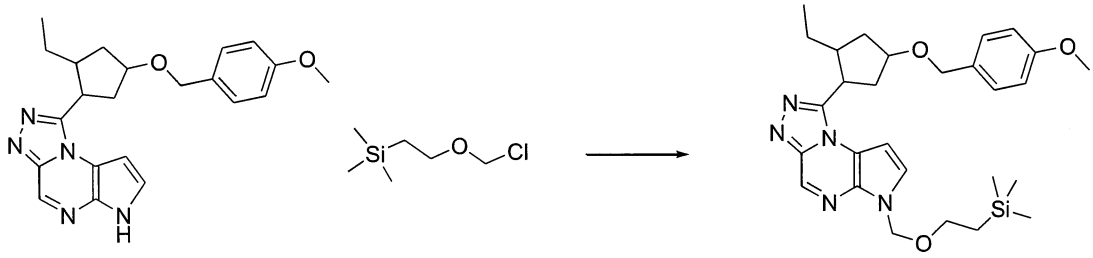
Quy trình tổng quát KK: sự bảo vệ SEM

Cho NaH (60% phân tán trong dầu khoáng) (từ 1-3 đương lượng, tốt hơn là 1,05 đương lượng) theo từng phần vào dẫn xuất pyrol (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như THF, 1,4-dioxan, hoặc DMF, tốt hơn là 1,4-dioxan) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 - 40°C (tốt hơn là nhiệt độ môi trường). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng từ 1-60 phút (tốt hơn là khoảng 30 phút). Sau đó bổ sung SEM-Cl (từ 1-3 đương lượng, tốt hơn là 1,5 đương lượng). Sau khoảng từ 15 phút-24 giờ (tốt hơn là khoảng 30 phút), loại bỏ dung môi và phân chia phần còn lại giữa dung môi hữu cơ như EtOAc và nước. Tách các lớp này và loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm thu

được hợp chất mong muốn. Theo cách khác, rót hỗn hợp phản ứng từ từ vào trong nước đá kèm khuấy để tạo nên huyền phù. Có thể thu các chất rắn bằng cách lọc và làm khô để tạo nên hợp chất mong muốn. Do đó, có thể phân đoạn dịch lọc giữa dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM) và bazơ chứa nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa hoặc dung dịch Na_2SO_4 bão hòa, tốt hơn là dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa). Tách phần hữu cơ và cô đặc dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất mong muốn.

Minh họa Quy trình tổng quát KK

Ví dụ điều chế KK.1: 1-(2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin



Cho NaH (0,035 g, 0,866 mmol, 60% phân tán trong dầu khoáng) theo từng phần vào trong huyền phù chứa 1-(2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]-triazolo[4,3-*a*]pyrazin (0,323 g, 0,825 mmol, được điều chế sử dụng **Z** từ Ví dụ điều chế EE.1, **A** từ ví dụ 1, Bước D, HATU, và TEA, **B** bằng DIEA, **D** bằng NaOH) trong 1,4-dioxan (2.5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 30 phút. Bổ sung SEM-Cl (0,15 mL, 0,83 mmol). Sau khoảng 30 phút, loại bỏ dung môi và phân chia phần còn lại giữa EtOAc (12 mL) và nước (2 mL). Tách lớp hữu cơ và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại sử dụng sắc ký silicagel (40 g) rửa giải bằng gradient từ 0-60% EtOAc trong DCM thu được *1-(2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin* (0.372 g, 86%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2.96 phút; MS m/z: 522 $(M+H)^+$.

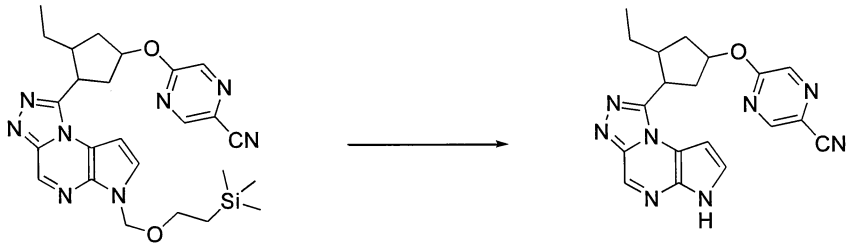
Quy trình tổng quát LL: Loại bỏ bảo vệ SEM

Cho TFA (từ 5-70 đương lượng, tốt hơn là 50 đương lượng) vào dung dịch chứa hợp chất được bảo vệ *N*-SEM (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như DMF, 1,4-dioxan, hoặc DCM, tốt hơn là DCM) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 - 40°C (tốt hơn là nhiệt độ môi trường) trong khoảng 1-20 giờ (tốt hơn là khoảng 1-4 giờ). Có thể bổ sung thêm TFA (từ 5-20 đương lượng, tốt hơn là

10 đương lượng). Cô đặc hỗn hợp thu được dưới áp suất giảm và hòa tan phần còn lại trong dung môi hữu cơ như 1,4-dioxan, MeOH hoặc EtOH (tốt hơn là 1,4-dioxan). Bổ sung bazơ chứa nước (như NaOH hoặc NH_4OH, tốt hơn là NH_4OH, từ 30-200 đương lượng, tốt hơn là 120 đương lượng) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 - 100 °C (tốt hơn là khoảng 60°C) trong khoảng từ 30 phút -10 giờ (tốt hơn là khoảng 30 phút). Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, bổ sung nước và tách sản phẩm bằng cách lọc. Theo cách khác, có thể phân chia hỗn hợp này giữa dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM) và bazơ chứa nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa hoặc dung dịch nước Na_2SO_4 bão hòa, tốt hơn là dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa). Tách phần hữu cơ và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất mong muốn. Trong một số trường hợp, chất trung gian hydroxymetylsulfonamit có thể được phân tách.

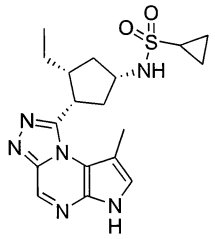
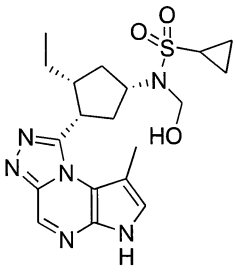
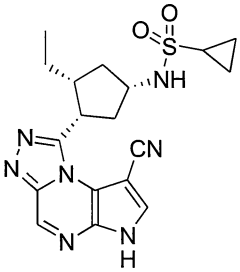
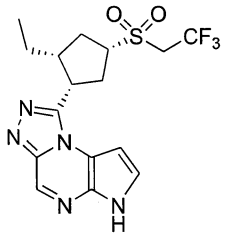
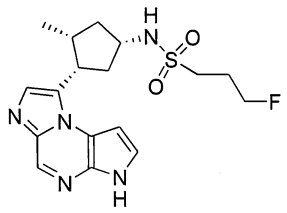
Minh họa Quy trình tổng quát LL

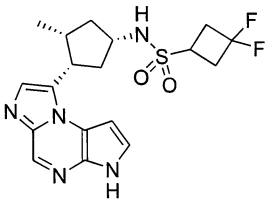
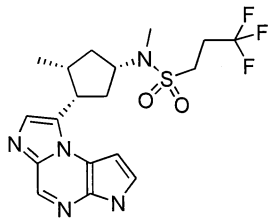
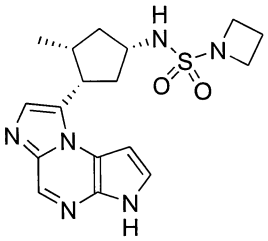
Ví dụ điều chế LL.1: 5-(-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)pyrazin-2-carbonitril

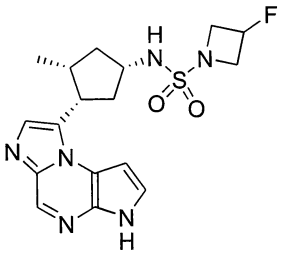
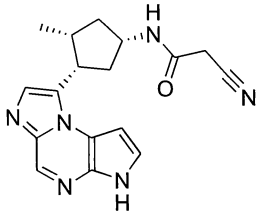
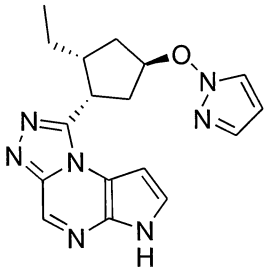
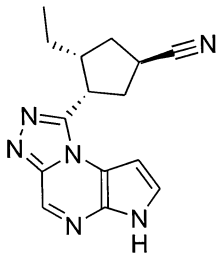


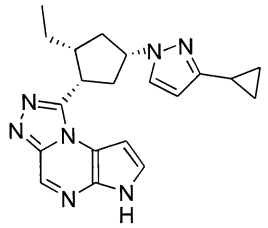
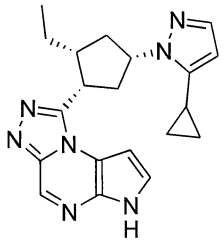
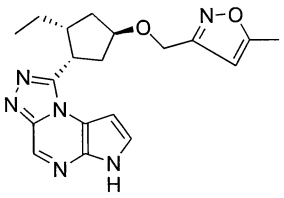
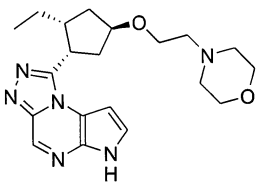
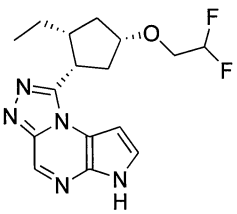
Cho TFA (0,7 mL, 10 mmol) vào 5-(3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)pyrazin-2-carbonitril (0,097g, 0,19 mmol, Ví dụ điều chế JJ.1) trong DCM (2,5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1,5 giờ. Loại bỏ các dung môi dưới áp suất giảm và hòa tan Phần còn lại trong 1,4-dioxan (1,3 mL). Bổ sung amoni hydroxit (dung dịch amoni từ 28-30%, 2,5 mL, 24 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 30 phút, sau đó làm mát đến nhiệt độ môi trường. Bổ sung nước (4 mL) và thu kết tủa bằng cách lọc thu được *5-(-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)pyrazin-2-carbonitril* (0,0628g, 87%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,99 phút; MS m/z: 375 $(M+H)^+$.

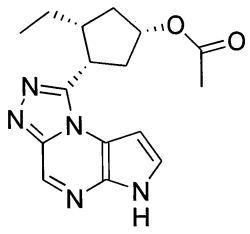
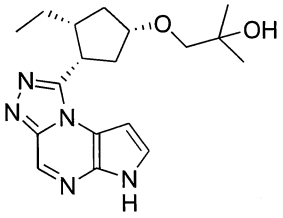
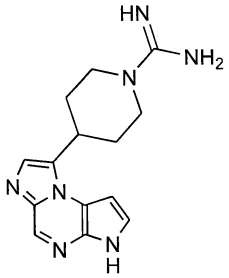
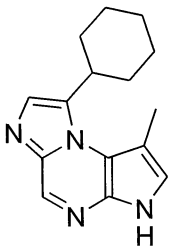
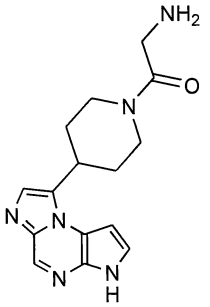
Bảng LL.1 Các ví dụ điều chế sử dụng quy trình tổng quát LL

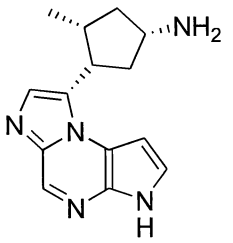
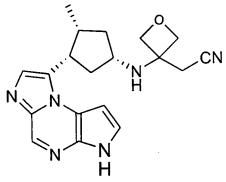
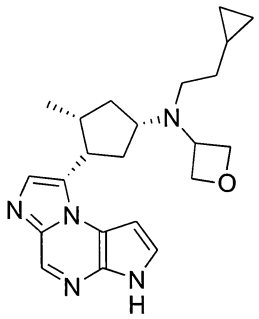
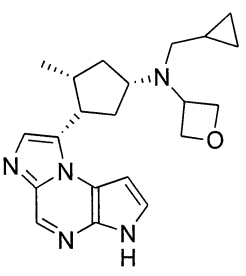
Pyrol được bảo vệ silyl	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(8-metyl-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-*N*-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)xyclopropansulfonamit (Ví dụ điều chế 23)		LL.1.1*	1,71 (**a**)	389
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(8-metyl-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-*N*-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)xyclopropansulfonamit (Ví dụ điều chế 23)		LL.1.2*	1,96 (**a**)	419
N-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(8-xyano-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit (Ví dụ điều chế HHH.1)		LL.1.3*	1,64 (**b**)	400
1-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-etyl-4-(2,2,2-trifloetylsulfonyl)xyclopentyl)-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (Ví dụ điều chế LLL.1)		LL.1.4	1,81 (**a**)	402
3-flo-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)propan-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **FFFFF** từ Ví dụ điều chế 33, **GGGGG** với Ví dụ điều chế E.1.1, **KKKK** với PFPAA, **D** với NaOH, **KK**, **Y**; **K** với 3-		LL.1.5*	1,53 (**b**)	380

Pyrol được bảo vệ silyl	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
flopropan-1-sulfonyl clorua [Hande])				
3,3-diflo-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)xyclobutan-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **FFFFF** với Ví dụ điều chế 33, **GGGGG** với Ví dụ điều chế E.1.1, **KKKK** với PFPAA, **D** với NaOH, **KK**, **Y**, **K** với Ví dụ điều chế 34 và DIEA)		LL.1.6*	1,84 (**a**)	410
3,3,3-triflo-*N*-metyl-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3H-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)propan-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **FFFFF** với Ví dụ điều chế 33, **GGGGG** với Ví dụ điều chế E.1.1, **KKKK** với PFPAA, **D** với NaOH, **KK**, **Y, K** với 3,3,3-triflopropan-1-sulfonyl clorua (Matrix), **S** với iodometan)		LL.1.7*	2,04	429
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)azetidin-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **FFFFF** với Ví dụ điều chế 33, **GGGGG** với Ví dụ điều chế E.1.1, **KKKK** với PFPAA, **D** với NaOH, **KK**, **Y, ZZ, AAA** với azetidin)		LL.1.8*	1,53	375

Pyrol được bảo vệ silyl	**Sản phẩm**	**Ví dụ**	**R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
3-flo-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)azetidin-1-sulfonamit (được điều chế sử dụng **FFFFF** với Ví dụ điều chế 33, **GGGGG** với Ví dụ điều chế E.1.1, **KKKK** với PFPAA, **D** với NaOH, **KK**, **Y**, **ZZ**, **AAA** với 3-floazetidin hydroclorua [Parkway])		LL.1.9*	1,73	393
2-xyano-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)axetamit (được điều chế sử dụng **FFFFF** với Ví dụ điều chế 33, **GGGGG** với Ví dụ điều chế E.1.1, **KKKK** với PFPAA, **D** với NaOH, **KK**, **Y**, **H** với axit xyanoaxetic)		LL.1.10*	1,61	323
1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(1*H*-pyrazol-1-yloxy)-2-etylxyclopentyl)-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế từ Ví dụ 35, Bước H, sử dụng **IIII** và **JJJJ** với *N*-hydroxypyrazol (được điều chế theo *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic và Bio-Organic Chemistry* (**1995**), (3), 243-7).		LL.1.11	1,87	338
(1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentancarbonitril (được điều chế từ Ví dụ 35, bước H, sử dụng **IIII** và **JJJJ** với natri xyanua)		LL.1.12	1,75	281

Pyrol được bảo vệ silyl	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-etylxyclopentyl)-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **JJJJ** từ ví dụ 35 bước I, với natri hyđrua và 5-xyclopropyl-1*H*-pyrazol (ChemBridge))		LL.1.13	1,98	362
1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(3-xyclopropyl-1H-pyrazol-1-yl)-2-etylxyclopentyl)-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế từ Ví dụ 35 bước I, sử dụng **JJJJ** với natri hyđrua và 5-xyclopropyl-1*H*-pyrazol (ChemBridge))		LL.1.14	2,02	362
3-(-3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)metyl)-5-metylisoxazol (Ví dụ điều chế HHHH.1)		LL.1.15	1,71 (**b**)	367
4-(2-(3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)etyl)morpholin (được điều chế sử dụng **HHHH** từ ví dụ 35, bước H và 4-(2-cloetyl)morpholin [Beta Pharma] với KOH)		LL.1.16	1,16 (**b**)	385
1-(4-(2,2-difloetoxy)-2-etylxyclopentyl)-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **HHHH** từ ví dụ 35 bước H và 2-brom-1,1-difloetan [Lancaster] với KOH)		LL.1.17	1,78 (**b**)	336

Pyrol được bảo vệ silyl	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
1-(4-(2,2-difloetoxy)-2-etylxyclopentyl)-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (được điều chế sử dụng **HHHH** từ ví dụ 35, bước H và 2-brom-1,1-difloetan [Lancaster] với KOH)		LL.1.18	1,62 (**b**)	314
1-(3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)-2-metylpropan-2-ol (được điều chế sử dụng **HHHH** từ ví dụ 35, bước H và 1-clo-2-metyl-2-propanol với KOH)		LL.1.19	1,61 (**b**)	344
4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-carboximidamit (được điều chế sử dụng **R** từ axit 1-(benzyloxycarbonyl)piperidin-4-carboxylic (Matrix), **S** với Ví dụ 3 Bước E, **E** với TFA, **KKKK** với PFPAA, **D** với NaOH, **KK**, **DDDDD, EEEEE**)		LL.1.20	2,04 (**r**)	284
8-xyclohexyl-1-metyl-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (được điều chế sử dụng **GGG** với 8-xyclohexyl-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (WO2009152133A1), **KK, VVV** với 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan)		LL.1.21	2,21 (**a**)	255
t-butyl 2-oxo-2-(4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-yl)etylcarbamat (được điều chế sử dụng **R** từ axit 1-(benzyloxycarbonyl)piperidin-4-carboxylic (Matrix), **S** từ ví dụ 3		LL.1.22	2,84 (**r**)	299

Pyrol được bảo vệ silyl	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
Bước E, **E** với TFA, **KKKK** với PFPAA, **D** với NaOH, **KK**, **DDDDD**, **H** từ axit 2-(*t*-butoxycarbonylamino)axetic)				
(1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentanamin (được điều chế sử dụng **X** từ ví dụ 24 Bước H và dibenzyl amin, **FFFFF**, **GGGGG** từ Ví dụ điều chế E.1.1, **KKKK** với PFPAA, **D** với NaOH, **KK**, **Y**)		LL.1.23	1,39 (**a**)	256
2-(3-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentylamino)oxetan-3-yl)axetonitril (Điều chế YYY.1)		LL.1.24	1,49 (**a**)	351
N-(2-xyclopropyletyl)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)oxetan-3-amin (được điều chế sử dụng **X** từ ví dụ 24 Bước H và dibenzyl amin, **FFFFF**, **GGGGG** từ Ví dụ điều chế E.1.1), **KKKK** với PFPAA, **D** với NaOH, **KK**, **Y, X** với oxetan-3-on [PharmaBlock], **X** với 2-xyclopropylaxetaldehyt [Anichem])		LL.1.25	1,55 (**a**)	380
N-(xyclopropylmetyl)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)oxetan-3-amin (được điều chế sử dụng **X** từ ví dụ 24 Bước H và dibenzyl amin, **FFFFF**, **GGGGG** từ Ví dụ điều		LL.1.26	1,40 (**a**)	366

Pyrol được bảo vệ silyl	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
chế E.1.1), **KKKK** với PFPAA, **D** với NaOH, **KK**, **Y**, **X** với oxetan-3-on [PharmaBlock], **X** với xyclopropancarbaldehyt)				

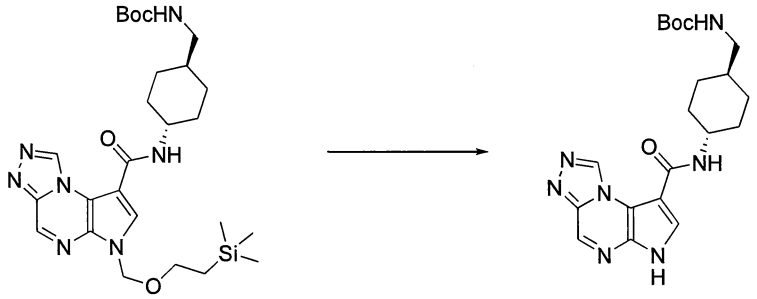
Quy trình tổng quát LL.1: Sự loại bỏ bảo vệ SEM

Hòa tan hoặc tạo huyền phù hợp chất được bảo vệ *N*-SEM trong dung môi hữu cơ (như DMF, 1,4-dioxan, THF, MeOH, hoặc DCM, tốt hơn là DCM). Có thể bổ sung TFA, axit camphorsulfonic, hoặc HCl, tốt hơn là TFA (từ 5-70 đương lượng, tốt hơn là 50 đương lượng) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 - 40°C (tốt hơn là nhiệt độ môi trường) trong khoảng từ 1-20 giờ (tốt hơn là khoảng từ 1-4 giờ). Tùy ý, có thể bổ sung thêm TFA (từ 5-20 đương lượng, tốt hơn là 10 đương lượng). Cô đặc hỗn hợp thu được dưới áp suất giảm. Theo cách khác, dung dịch hoặc huyền phù chứa nguyên liệu được bảo vệ SEM có thể được xử lý bằng nguồn florua như TBAF hoặc $LiBF_4$, tốt hơn là TBAF (từ 1-20 đương lượng, tốt hơn là 6 đương lượng). Tùy ý, có thể bổ sung bazơ như dung dịch nước NaOH, etylendiamin, hoặc dung dịch nước NH_4OH (từ 1-200 đương lượng, tốt hơn là etylendiamin, 2 đương lượng). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiêt độ nằm trong khoảng từ 30 - 100°C (tốt hơn là khoảng 60 °C) trong khoảng từ 30 phút -72 giờ (tốt hơn là khoảng 24 giờ). Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường. Tùy ý loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm. Xử lý tiếp hỗn hợp phản ứng này bằng cách sử dụng một trong số các phương pháp sau. Phương pháp 1: Hòa tan phần còn lại trong dung môi hữu cơ như 1,4-dioxan, MeOH hoặc EtOH (tốt hơn là 1,4-dioxan). Bazơ như dung dịch nước NaOH, etylendiamin, hoặc dung dịch nước NH_4OH (tốt hơn là dung dịch nước NH_4OH, từ 1-200 đương lượng, tốt hơn là 120 đương lượng) được bổ sung và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiêt độ nằm trong khoảng từ 30 - 100°C (tốt hơn là khoảng 60°C) trong khoảng từ 5 phút -10 giờ (tốt hơn là khoảng 30 phút). Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, bổ sung nước và tách sản phẩm bằng cách lọc. Phương pháp 2: Phân chia hỗn hợp này giữa dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM) và bazơ chứa nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão

hòa hoặc dung dịch nước Na_2SO_4 bão hòa, tốt hơn là dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa). Tách phần hữu cơ và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất mong muốn. Phương pháp 3: Tùy ý bổ sung nước, dung dịch nước $NaHCO_3$, hoặc dung dịch nước NH_4Cl (tốt hơn là nước). Có thể phân tách sản phẩm bằng cách lọc hoặc có thể chiết hỗn hợp này bằng dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM). Làm khô các chất hữu cơ qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất mong muốn. Trong một số trường hợp chất trung gian hydroxymetylsulfonamit có thể được phân tách.

Minh họa Quy trình tổng quát LL.1

Ví dụ điều chế LL.1.1: *tert*-butyl (*trans*-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-8-carboxamido)xyclohexyl)metylcarbamat

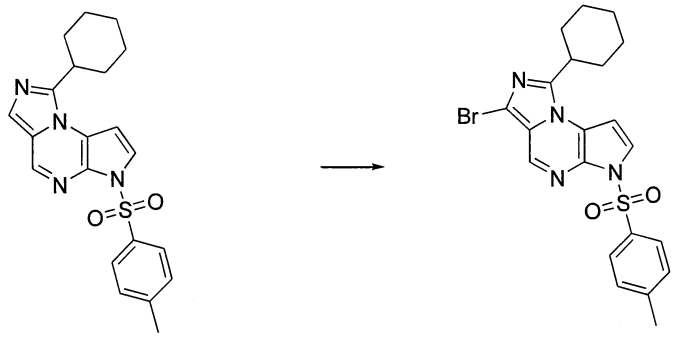


Etylendiamin (0,011 mL, 0,16 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl (*trans*-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-8-carboxamido)xyclohexyl)metylcarbamat (0,043 g, 0,079 mmol, được điều chế sử dụng **Z** từ Ví dụ điều chế AAAAA.1 và KOH, **H** bằng *tert*-butyl *trans*-4-aminoxyclohexylmetylcarbamat [AMRI], HATU, và TEA) trong THF (1 mL). Bổ sung TBAF (dung dịch 1,0 M trong THF, 0,470 mL, 0,470 mmol) trong một phần. Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ khoảng 60 °C. Sau khoảng 24 giờ, làm mát dung dịch này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng 40 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm. Tạo bột nhão phần còn lại trong nước (10 mL) và chiết bằng EtOAc (4 x 20 mL). Rửa các phần hữu cơ kết hợp bằng nước muối (10 mL), làm khô qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 2-10% MeOH/DCM thu được *tert-butyl (trans-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-8-carboxamido)xyclohexyl)metylcarbamat* (0,0094 g, 29%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,55 phút; MS m/z: 414 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát MM: Halogen hóa imidazol

Cho chất phản ứng halogen hóa (như brom, pyridini hydrobromua perbromua, NCS, NBS, hoặc NIS) (từ 0,9-1,1 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng) vào dung dịch chứa imidazol (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như DCM, MeOH hoặc THF, tốt hơn là THF). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20-150°C (tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0-60°C) trong khoảng từ 10 phút-48 giờ (tốt hơn là khoảng 30 phút). Sau đó phân chia hỗn hợp phản ứng này giữa dung môi hữu cơ (như EtOAc, DCM hoặc 1,4-dioxan, tốt hơn là EtOAc) và bazơ chứa nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa hoặc dung dịch nước Na_2CO_3 bão hòa, tốt hơn là dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa). Tùy ý chiết lớp chứa nước này bằng dung môi hữu cơ bổ sung (như EtOAc hoặc DCM). Các lớp hữu cơ kết hợp có thể tùy ý được rửa bằng nước muối và cô đặc trong chân không hoặc làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan và sau đó gạn hoặc lọc trước khi cô đặc dưới áp suất giảm để thu được chất phản ứng này, và thủy ngân(II)axetat) trong THF (10 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C được bổ sung dung dịch chứa NBS (0,12 g, 0,672 mmol) trong THF (2 mL). Sau khoảng 30 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (20 mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL). Tách riêng lớp hữu cơ, cô đặc trong chân không, *và* tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (40 g), rửa giải bằng EtOAc:DCM:heptan (1:1:2) thu được *3-brom-1-xyclohexyl-6-tosyl-6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin* (0,27 g 83%) là chất rắn màu nâu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 3.12 phút; MS *m/z* 473, 475 (1:1) $(M+H)^+$.

Ví dụ điều chế MM.1: 3-brom-1-xyclohexyl-6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin



Cho dung dịch chứa NBS (0,12 g, 0,672 mmol) trong THF (2 mL) vào dung dịch chứa 1-xyclohexyl-6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (0,27 g, 0,67 mmol, được điều chế sử dụng **Q** từ Ví dụ điều chế 13, chất phản ứng Lawesson, và thủy ngân(II)axetat) trong THF (10 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Sau khoảng 30 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (20 mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (20

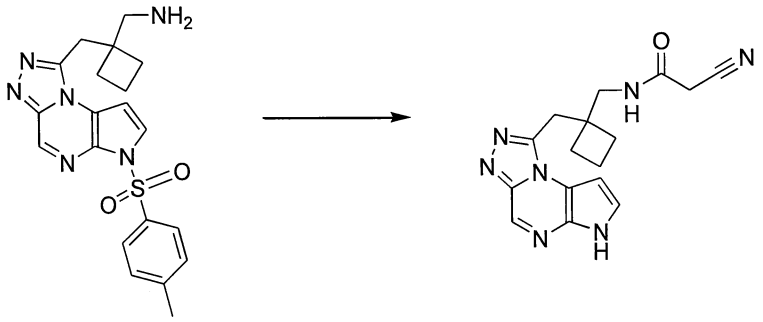
mL). Tách riêng lớp hữu cơ, cô đặc trong chân không, *và* tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (40 g), rửa giải bằng EtOAc:DCM:heptan (1:1:2) thu được *3-brom-1-xyclohexyl-6-tosyl-6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin* (0,27 g 83%) là chất rắn màu nâu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 3,12 phút; MS *m/z* 473, 475 (1:1) $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát NN: Tạo ra amit từ axit carboxylic và amin bị mất nhóm bảo vệ sulfonamit

Cho chất kết hợp như EDC•HCl hoặc HATU (từ 1,0-2,0 đương lượng, tốt hơn là 1,2 đương lượng) với bazơ hữu cơ (như TEA hoặc DIEA, 1-5 đương lượng, tốt hơn là 2 đương lượng) vào hỗn hợp chứa 6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin được thế ở vị trí -1 có nhóm amino gắn vào (tốt hơn là 1 đương lượng) và axit carboxylic (từ 1-2 đương lượng, tốt hơn là 1,5 đương lượng) trong dung môi (như DMF hoặc THF, tốt hơn là DMF). Nếu sử dụng EDC•HCl làm chất kết hợp, bổ sung HOBT (từ 1-3 đương lượng, tốt hơn là 1,2 đương lượng). Sau khoảng từ 1-72 giờ (tốt hơn là khoảng 18 giờ) ở nhiệt độ khoảng 20-60 °C (tốt hơn là nhiệt độ môi trường), bổ sung nước và chiết lớp nước bằng dung môi hữu cơ như EtOAc hoặc DCM. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc hoặc gạn, và cô đặc dưới áp suất giảm. Các chất trung gian và các sản phẩm cuối cùng được điều chế thông qua quy trình tổng quát này có thể tùy ý được tinh chế sử dụng một hoặc nhiều phương pháp tinh chế được mô tả trên đây.

Minh họa Quy trình tổng quát NN

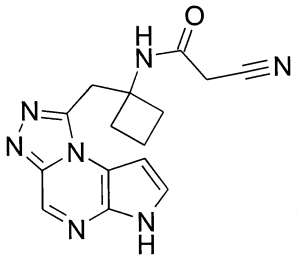
Ví dụ NN.1.1: *N*-((1-((6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)metyl)xyclobutyl)metyl)-2-xyanoaxetamit



Cho axit xyanoaxetic (0,070 g, 0,822 mmol), HOBt (0,101 g, 0,658 mmol), EDC•HCl (0,126 g, 0,658 mmol) và DIEA (0,190 mL, 1,096 mmol) vào dung dịch chứa (1-((6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)metyl)-xyclobutyl)metanamin (0,225 g, 0,548 mmol) (được điều chế sử dụng **A** từ ví dụ 1,

Bước D, axit 2-(1-(*tert*-butoxycarbonylamino)xyclobutyl)axetic [được điều chế như được mô tả WO9921824A1], EDC·HCl, **B** bằng TEA, **E** bằng HCl 4,0 M trong 1,4-dioxan) trong DMF (10 mL) thu được dung dịch màu nâu. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 18 giờ. Bổ sung nước (20 mL) và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (3 x 25 mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế nguyên liệu thô này bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% MeOH trong DCM thu được *N-((1-((6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)metyl)xyclobutyl)metyl)-2-xyanoaxetamit* là chất rắn màu trắng đục (0,030 g, 17%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,48 phút; MS *m/z*: 324 $(M+H)^+$.

Bảng NN.1 Các ví dụ điều chế sử dụng quy trình tổng quát NN với axit xyanoaxetic

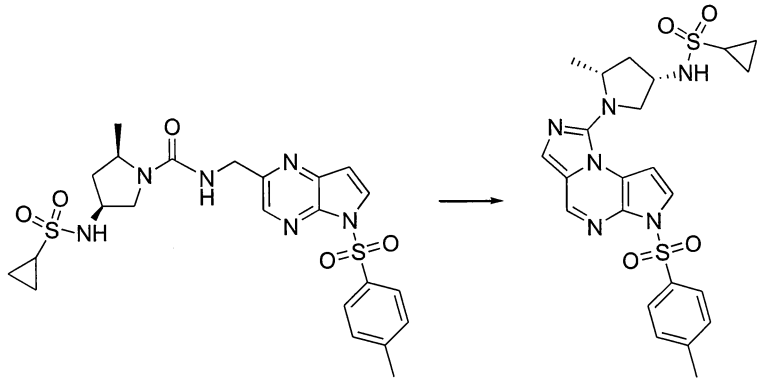
Amin	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
1-((6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)metyl)xyclobutanamin (được điều chế sử dụng **A** từ ví dụ 1, Bước D và axit 2-(1-(*tert*-butoxycarbonylamino)xyclobutyl)axetic [được bào chế như được mô tả trong *Eur. J. Med.Chem*, **1999**, *34*, 363] EDC·HCl, **B** với TEA, **E** với HCl)		NN.1.2	1.40 (**a**)	310

Quy trình tổng quát OO: Sự tạo vòng bằng $POCl_3$

Cho $POCl_3$ (từ 10-200 đương lượng, tốt hơn là 100 đương lượng) vào dung dịch chứa ure, amit, hoặc hydrazit (từ 1-3 đương lượng, tốt hơn là 2 đương lượng) nguyên chất hoặc trong dung môi hữu cơ (ví dụ, 1,4-dioxan). Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25-100°C (tốt hơn là khoảng 60 °C) trong khoảng từ 1-16 giờ (tốt hơn là khoảng từ 1-3 giờ). Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và bổ sung đá lạnh. Sau khi hòa tan, độ pH của hỗn hợp này được điều chỉnh đến khoảng 7

bằng bazơ như dung dịch nước NaOH. Nếu sản phẩm này kết tủa từ hỗn hợp phản ứng nó có thể được thu bằng cách lọc. Theo cách khác, sản phẩm này có thể được chiết vào trong dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM) và có thể rửa các lớp hữu cơ tùy ý bằng bazơ chứa nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa) và/hoặc nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, sau đó gạn hoặc lọc trước khi cô đặc dưới áp suất giảm.

Ví dụ điều chế OO.1: *N*-((3*S*,5*R*)-5-metyl-1-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-yl)xyclopropansulfonamit



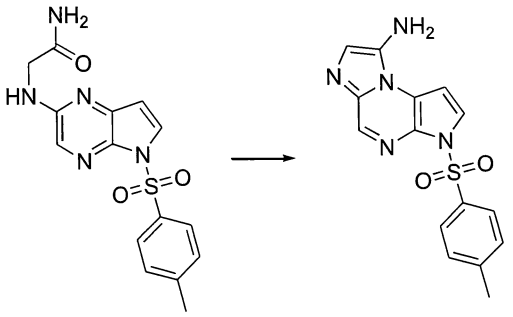
Nạp vào bình (2*R*,4*S*)-4-(xyclopropansulfonamido)-2-metyl-*N*-((5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metyl)pyrolidin-1-carboxamit (0,11 g, 0,207 mmol, được điều chế sử dụng **E** từ Ví dụ điều chế 14 và **J** từ ví dụ 5 Bước C và CDI) và $POCl_3$ (1,9 mL, 21 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 60°C thu được hỗn hợp đồng nhất. Sau khoảng 2 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và bổ sung đá nghiền. Sau khí đá tan chảy, bổ sung dung dịch nước NaOH 2N cho tới khi thu được độ pH khoảng 7. Thu kết tủa thu được bằng cách lọc và làm khô trong chân không thu được *N-((3S,5R)-5-metyl-1-(6-tosyl-6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-yl)xyclopropan-sulfonamit* (0,10 g, 94%) là chất rắn màu nâu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2.14 phút; MS *m/z*: 515 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát OO.1: Sự tạo vòng bằng $POCl_3$

Cho $POCl_3$ (từ 3-200 đương lượng, tốt hơn là 100 đương lượng) vào ure, amit, hoặc hydrazit, nguyên chất hoặc trong dung môi hữu cơ (như 1,4-dioxan, DCE, hoặc toluen). Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25-110 °C (tốt hơn là khoảng 100 °C) trong khoảng từ 1-16 giờ (tốt hơn là khoảng 1-3 giờ). Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng có thể được cho vào đá lạnh hoặc có thể cho đá vào. Theo cách khác, có thể loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm. Tùy ý, bổ sung DCM, sau đó bổ sung chậm MeOH và sau đó cô đặc hỗn hợp này dưới

áp suất giảm. Lớp chứa nước như nước hoặc dung dịch HCl được bổ sung và dung môi hữu cơ như 1,4-dioxan có thể được bổ sung và có thể làm ấm dung dịch này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30-110°C (tốt hơn là khoảng 100°C) trong khoảng từ 0,5-6 giờ (tốt hơn là khoảng 3 giờ). Sau khi cô đặc dưới áp suất giảm, độ pH của hỗn hợp này có thể được điều chỉnh bằng bazơ như dung dịch nước NaOH hoặc $NaHCO_3$ (tốt hơn là đến khoảng pH 7) và bổ sung dung môi hữu cơ như EtOAc hoặc DCM. Có thể thu sản phẩm bằng cách lọc hoặc chiết trong dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM). Có thể tùy ý rửa các lớp hữu cơ bằng bazơ chứa nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa) và/hoặc nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan và sau đó gạn hoặc lọc trước khi cô đặc dưới áp suất giảm.

Ví dụ điều chế OO.1.1: 3-tosyl-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-amin



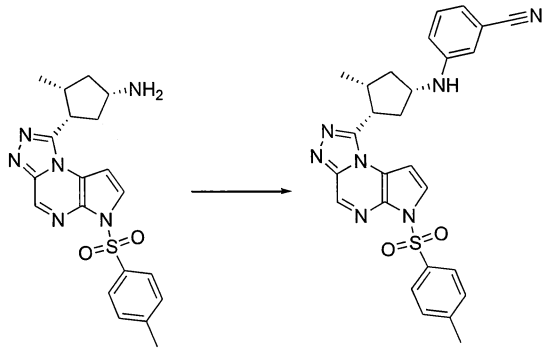
Cho $POCl_3$ (5.0 mL, 54 mmol) vào 2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyrazin-2-ylamino)axetamit (0,845 g, 2,45 mmol, được điều chế sử dụng **E** từ Ví dụ điều chế S.1.1 và HCl) dưới khí nitơ. Sau khoảng 15 phút, gắn bộ ngưng tụ hồi lưu và làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ khoảng 100°C. Sau khoảng 2 giờ, làm mát dung dịch này đến nhiệt độ môi trường. Cô đặc hỗn hợp này dưới áp suất giảm. Tạo bột nhão phần còn lại trong DCM (10 mL) và xử lý từ từ bằng MeOH (10 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 5 phút sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại trong MeOH (20 mL) và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại trong 1,4-dioxan (5 mL) và 2N dung dịch HCl (5 mL). Làm ấm dung dịch này đến nhiệt độ khoảng 100°C trong khoảng 3 h. Làm mát dung dịch này đến nhiệt độ môi trường và loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm. Tạo bột nhão hỗn hợp chứa nước trong dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa/nước (1:1, 100 mL) và DCM (50 mL). Thu chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng nước và DCM, và làm khô thu được *3-tosyl-3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-amin* (0,343 g, 43%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,56 phút; MS *m/z*: 328 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát PP: Phản ứng của amin với axit aryl boronic

Cho vào dung dịch chứa axit boronic (tốt hơn là từ 1-3 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như DCM hoặc MeCN) bazơ hữu cơ, như DIEA (1-5 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng), chất xúc tác vô cơ (như đồng (II) axetat monohydrat (từ 0,1 đến 0,5 đương lượng, tốt hơn là 0,25 đương lượng), amin (tốt hơn là 1 đương lượng) và chất phản ứng khô (như các sàng phân tử 4 Å). Sục khí hỗn hợp phản ứng bằng oxy (từ 1-5 lần, tốt hơn là 3 lần) và gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20-60°C (tốt hơn là khoảng từ 40-50°C) trong khoảng từ 1- 24 giờ (tốt hơn là khoảng 18 giờ) dưới khí oxy. Nếu phản ứng chưa hoàn thành, chất xúc tác vô cơ bổ sung (như đồng (II) axetat monohydrat (từ 0,1 đến 0,5 đương lượng, tốt hơn là 0,25 đương lượng) có thể được bổ sung. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường trước khi được cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát PP

Ví dụ điều chế PP.1*: 3-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)benzonitril



Cho đồng (II) axetat monohydrat (0,013 g, 0,122 mmol) và các sàng phân tử 4 Å vào dung dịch chứa axit 3-xyanophenylbonic (0,143 g, 0,974 mmol) trong DCM (4 mL). Thổi oxy vào hỗn hợp phản ứng 3 lần. Bổ sung dung dịch chứa (1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]-triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin (0,20 g, 0,48 mmol, Ví dụ điều chế 19.2) và DIEA (0,085 mL, 0,487 mmol) trong MeCN (1 mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiêt độ khoảng 45 °C trong khoảng 18 giờ. Bổ sung tiếp đồng (II) axetat monohydrat (0,013 g, 0,122 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 4 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng đệm Celite® và cô đặc dưới áp suất giảm. Sắc ký nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-60% EtOAc trong DCM thu được *3-((1S,3R,4S)-3-metyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)benzonitril* (0,16 g,

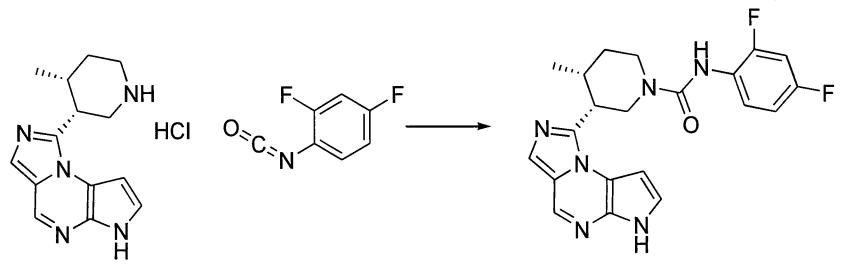
48%) là chất rắn màu nâu tối: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,54 phút; MS *m/z*: 512 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát QQ: Sự tạo ra ure từ amin và isoxyanat

Tùy ý bổ sung bazơ (như DIEA hoặc TEA, tốt hơn là DIEA, từ 1-3 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng) vào bình chứa amin hoặc muối amin (1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như THF, DCM, hoặc MeCN, tốt hơn là DCM) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng từ 0-30 phút (tốt hơn là khoảng 5 phút). Bổ sung isoxyanat (từ 1-5 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10-60°C (tốt hơn là nhiệt độ môi trường) trong khoảng từ 1-24 giờ (tốt hơn là khoảng 18 giờ). Tùy ý loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm trừ khi sử dụng MeCN trong trường hợp này, dung môi này nên được loại bỏ dưới áp suất giảm. Có thể phân chia nguyên liệu thô này giữa dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM) và nước, bazơ chứa nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa) hoặc nước muối. Tách riêng các lớp này và lớp chứa nước tùy ý được rửa bằng dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM). Làm khô các phần chiết hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất mong muốn.

Minh họa Quy trình tổng quát QQ

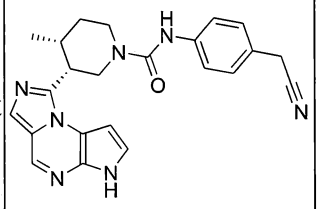
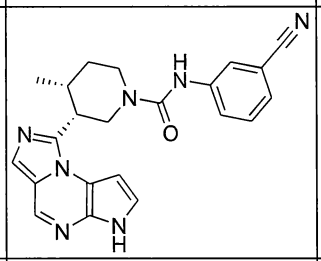
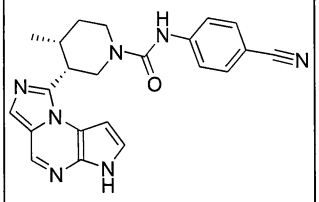
Ví dụ QQ.1.1*: (3*R*,4*R*)-*N*-(2,4-diflophenyl)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxamit



Nạp vào trong bình đáy tròn 1-((3*R*,4*R*)-4-metylpiperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua (0,05 g, 0,17 mmol, Ví dụ 5 Bước J) và DIEA (0,03 mL, 0,17 mmol) trong DCM (1,6 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 5 phút ở nhiệt độ môi trường sau đó bổ sung 2,4-diflo-1-isoxyanatobenzen (0,02 mL, 0,17 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (5 mL) và rửa bằng nước (2 mL). Chiết lại lớp chứa nước bằng DCM (2 mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc

dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu này bằng RP-HPLC (Bảng 1, Phương pháp **e**) thu được *(3R,4R)-N-(2,4-diflophenyl)-3-(6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxamit* (0,014g, 20%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **j**) R_t = 1,77 phút; MS *m/z* 411 $(M+H)^+$.

Bảng QQ.1 Các ví dụ được điều chế từ 1-((3*R*,4*R*)-4-metylpiperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua (Ví dụ 5 bước J) sử dụng quy trình tổng quát QQ

Isoxyanat	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-(4-isoxyanatophenyl)axetonitril		QQ.1.2*	1,69 (**b**)	414
3-isoxyanatobenzonitril		QQ.1.3*	1,76 (**b**)	400
4-isoxyanatobenzonitril		QQ.1.4*	1,74 (**b**)	400

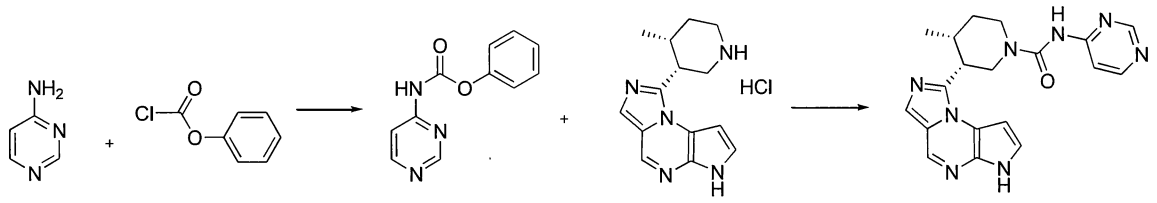
Quy trình tổng quát RR: Sự tạo ra ure từ amin, heteroaryl amin và phenyl cloformat

Cho phenyl cloformat (1-6 đương lượng, tốt hơn là 2,0 đương lượng) vào bình chứa heteroaryl amin (1-6 đương lượng, tốt hơn là 2,1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp các dung môi (như THF/MeCN, THF, DCM, hoặc MeCN, tốt hơn là MeCN), bazơ như pyridin, DIEA hoặc TEA, tốt hơn là TEA (1-6 đương lượng, tốt hơn là 2 đương lượng) và DMAP (từ 0,1-0,6 đương lượng, tốt hơn là 0,2 đương lượng) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5-25°C (tốt hơn là khoảng 0°C). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng từ 1-4 giờ (tốt hơn là khoảng 3

giờ). Tùy ý loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm. Có thể phân chia nguyên liệu thô này giữa dung môi hữu cơ như EtOAc, DCM hoặc Et_2O (tốt hơn là Et_2O) và nước hoặc nước muối. Tách riêng các lớp này và tùy ý rửa lớp hữu cơ bằng nước hoặc nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được carbamat thô. Hòa tan carbamat thô này trong dung môi hữu cơ như MeCN, THF hoặc DMF (tốt hơn là MeCN) và được bổ sung vào dung dịch chứa amin hoặc muối amin (1-2 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng), và bazơ như pyridin, TEA hoặc DIEA (tốt hơn là DIEA, 1-2 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ như MeCN, THF hoặc DMF (tốt hơn là MeCN) và khuấy ở nhiệt độ khoảng 25-80 °C (tốt hơn là khoảng 70°C) trong khoảng từ 0,5-48 giờ (tốt hơn là khoảng từ 2-18 giờ). Tùy ý loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Có thể phân chia nguyên liệu thô này giữa dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM) và nước, bazơ chứa nước (như nước $NaHCO_3$) hoặc nước muối. Tách riêng các lớp này và tùy ý rửa lớp hữu cơ bằng nước, bazơ chứa nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa) và/hoặc nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất mong muốn.

Minh họa Quy trình tổng quát RR

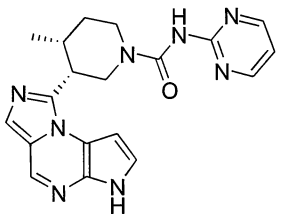
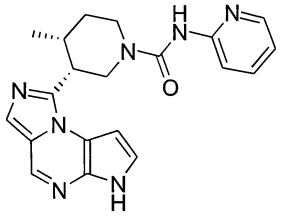
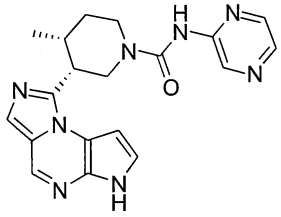
Ví dụ RR.1.1*: (3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metyl-*N*-(pyrimidin-4-yl)piperidin-1-carboxamit



Cho phenyl cloformat (0,05 mL, 0,41 mmol) vào dung dịch chứa 4-aminopyrimidin (0,04 g, 0,43 mmol), TEA (0,07 mL, 0,47 mmol) và DMAP (0,006 g, 0,05 mmol), trong MeCN (1 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng 3 giờ. Cho vào hỗn hợp phản ứng này nước (2 mL) và Et_2O (5 mL). Tách riêng lớp hữu cơ, rửa bằng nước (2 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được carbamat thô. Hòa tan carbamat này trong MeCN (1 mL) và cho vào nó dung dịch chứa 1-((3*R*,4*R*)-4-metylpiperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua (0,06 g, 0,21 mmol, Ví dụ 5 Bước J) và DIEA (0,04 mL, 0,21 mmol) trong MeCN (1 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 70°C trong khoảng 2 giờ. Loại bỏ dung môi

dưới áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại dạng thô này trong DCM (5 mL) và rửa bằng nước (2 mL), nước muối (3 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sắc ký nguyên liệu thô bằng RP-HPLC (Bảng 1, Phương pháp **e**) thu được *(3R,4R)-3-(6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)-4-metyl-N-(pyrimidin-4-yl)piperidin-1-carboxamit* (0,007 g, 9%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,40 phút; MS *m/z* 377 $(M+H)^+$.

Bảng RR.1 Các ví dụ được điều chế từ 1-((3*R*,4*R*)-4-metylpiperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua (Ví dụ 5 Bước J) sử dụng Quy trình tổng quát RR

Heteroaryl amin	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
pyrimidin-2-amin		RR.1.2*	1,29 (**b**)	377
pyridin-2-amin		RR.1.3*	1,95 (**b**)	376
pyrazin-2-amin		RR.1.4*	1,41 (**b**)	377

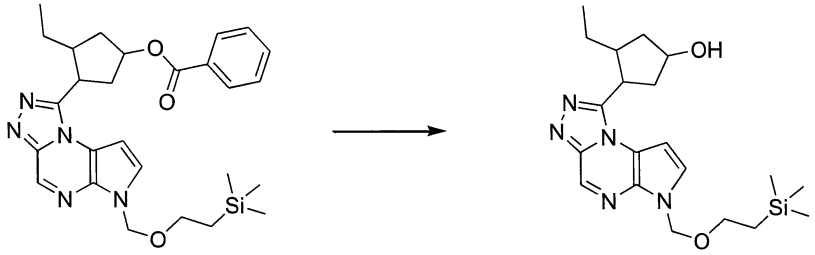
Quy trình tổng quát SS: Thủy phân este thành rượu

Dung dịch chứa este (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ như THF, MeOH, hoặc EtOH (tốt hơn là MeOH) được bổ sung vào bazơ trong dung môi hữu cơ (như NaOH trong MeOH) hoặc bazơ chứa nước (như Na_2CO_3 hoặc NaOH) (từ 1-20 đương lượng, tốt hơn là từ 2-10 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1-16 giờ (tốt hơn là khoảng 3 giờ). Phân chia hỗn hợp này giữa dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM) và bazơ chứa nước (như dung dịch nước

$NaHCO_3$ bão hòa hoặc dung dịch Na_2CO_3 bão hòa, tốt hơn là dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa). Tách riêng lớp hữu cơ, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất mong muốn.

Minh họa Quy trình tổng quát SS

Ví dụ điều chế SS.1: 3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanol



Cho dung dịch chứa 3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl benzoat (0,158 g, 0,312 mmol, được điều chế sử dụng **KK** từ Ví dụ điều chế 20.2) trong MeOH (2 mL) vào dung dịch chứa NaOH (0,088 g, 2,20 mmol) trong MeOH (8 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 3 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và bổ sung DCM (150 mL). Rửa lớp hữu cơ này bằng nước (5 mL), dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (15 mL), nước muối (15 mL), và làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentanol* (0,123 g, 98%) ở dạng dầu trong: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,34 phút; MS m/z: 402 $(M+H)^+$.

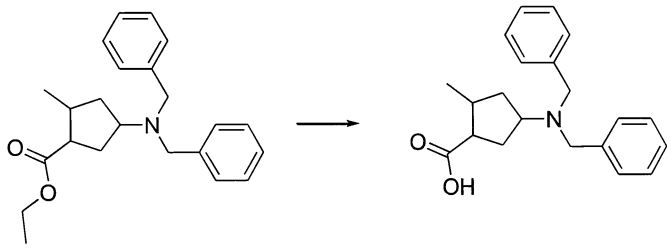
Quy trình tổng quát TT: Chuyển hóa qua trung gian axit este thành axit carboxylic

Cho HCl (từ 0,5-12 N, tốt hơn là dung dịch nước từ 1-6 N; từ 5-100 đương lượng, tốt hơn là từ 10-20 đương lượng) vào dung dịch chứa este (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ như 1,4-dioxan hoặc THF (tốt hơn là 1,4-dioxan). Gia nhiệt phản ứng ở nhiệt độ khoảng từ 30-120°C (tốt hơn là khoảng 60°C) trong khoảng 12-120 giờ (tốt hơn là khoảng 36-72 giờ). Trong trường hợp bất kỳ, trong đó có mặt nhóm không bền axit bổ sung (ví dụ, nhóm Boc) nhóm này có thể cũng được phân cắt trong phản ứng này. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm và độ pH được điều chỉnh đến khoảng 8 bằng bazơ vô cơ chứa nước như $NaHCO_3$ hoặc Na_2CO_3 (tốt hơn là dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa) và chiết pha nước này bằng dung môi hữu cơ

như DCM hoặc EtOAc (tốt hơn là EtOAc). Phần chiết hữu cơ tùy ý rửa bằng nước muối, làm khô qua chất làm khô như $MgSO_4$ hoặc Na_2SO_4 khan (tốt hơn là $MgSO_4$ khan) và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất mong muốn.

Minh họa Quy trình tổng quát TT

Ví dụ điều chế TT.1: axit 4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylic



Hòa tan etyl 4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylat (3.65 g, 10.38 mmol, Ví dụ 7, bước H) trong HCl (dung dịch nước 6N, 20 mL) và 1,4-dioxan (50 mL) và gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 72 giờ. Loại bỏ các dung môi dưới áp suất giảm và trung hòa phần còn lại bằng cách bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (40 mL) và chiết bằng EtOAc (50 mL). Rửa pha hữu cơ này bằng nước muối (40 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *axit 4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylic* (3.3 g, 98%) là chất rắn vô định hình màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,66 phút; MS *m/z* 324 $(M+H)^+$.

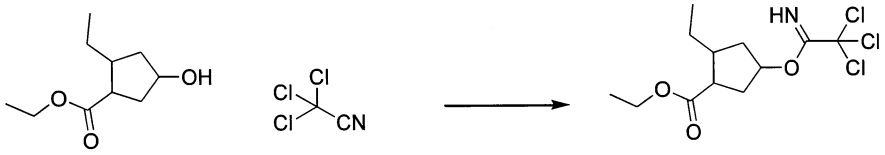
Quy trình tổng quát UU: Tạo ra 2,2,2-tricloaxetimidat

Cho bazơ chứa nước (như dung dịch nước natri hydroxit hoặc kali hydroxit, tốt hơn là dung dịch nước kali hydroxit, từ 1-20 đương lượng, tốt hơn là 10 đương lượng) vào hỗn hợp rượu (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như Et_2O, heptan hoặc DCM, tốt hơn là DCM) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 30°C (tốt hơn là khoảng 0°C). Lượng xúc tác chất phản ứng chuyển pha (tốt hơn là tetrabutylamoni hydro sulfat, từ 0,01-0,5 đương lượng, tốt hơn là 0,1 đương lượng) được bổ sung, sau đó đến 2,2,2-tricloaxetonitril (từ 1-10 đương lượng, tốt hơn là 5 đương lượng). Làm ấm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15-60°C (tốt hơn là nhiệt độ môi trường) trong khoảng từ 5-48 giờ (tốt hơn là khoảng 14 giờ). Tách riêng các lớp này và chiết lớp nước bằng dung môi hữu cơ (như Et_2O, EtOAc hoặc DCM, tốt hơn là DCM). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước, bazơ chứa nước (như dung dịch nước Na_2CO_3 hoặc $NaHCO_3$ bão hòa) hoặc nước muối, làm khô

qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Theo cách khác, bazơ hữu cơ (như DBU) có thể được sử dụng làm bazơ cho phản ứng này. Trong trường hợp này, cho vào hỗn hợp rượu (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như Et_2O, heptan hoặc DCM, tốt hơn là DCM) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 30°C (tốt hơn là khoảng 0°C) 2,2,2-tricloaxetonitril (từ 1-10 đương lượng, tốt hơn là 5 đương lượng), sau đó đến bazơ hữu cơ, tốt hơn là DBU (từ 0,2-1 đương lượng, tốt hơn là khoảng 0,4 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20-30 °C (tốt hơn là khoảng 0°C) trong khoảng từ 0,5-10 giờ (tốt hơn là khoảng 1 giờ) sau đó cô đặc.

Minh họa Quy trình tổng quát UU

Ví dụ điều chế UU.1: etyl 2-etyl-4-(2,2,2-triclo-1-iminoetoxy)xyclopentancarboxylat



Cho dung dịch nước kali hydroxit (50%, 21 mL, 189 mmol), tetrabutylamoni hydro sulfat (0,64 g, 1,891 mmol) và 2,2,2-tricloaxetonitril (9,5 mL, 95 mmol) vào etyl 2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylat (3,52 g, 18,9 mmol, Ví dụ điều chế P.1) trong DCM (21 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 14 giờ. Tách riêng các lớp và chiết lớp nước bằng DCM (4 x 60 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (2 x 50 mL), nước muối (60 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu này bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 15-50% EtOAc trong heptan thu được *etyl 2-etyl-4-(2,2,2-triclo-1-iminoetoxy)xyclopentancarboxylat* (2,80 g, 45%) là dầu không màu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,91 phút; MS *m/z*: 330 $(M+H)^+$.

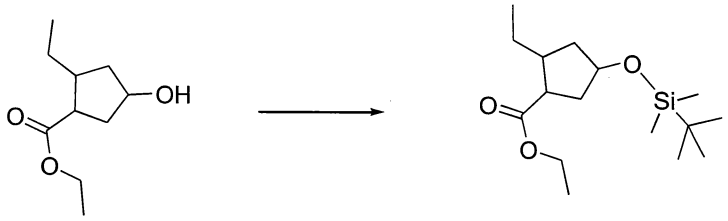
Quy trình tổng quát VV: Bảo vệ TBDMS của rượu

Cho TBDMS-Cl (từ 1-5 đương lượng, tốt hơn là 1,2 đương lượng) và imidazol (tử 1-10 đương lượng, tốt hơn là 2,5 đương lượng) vào hỗn hợp rượu (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (tốt hơn là DMF). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10-60°C (tốt hơn là nhiệt độ môi trường) trong khoảng từ 1-24 giờ (tốt hơn là khoảng 3 giờ). Bổ sung dung môi hữu cơ (như heptan, hexan hoặc pentan, tốt hơn là heptan). Tách riêng các lớp này và lớp đáy (lớp DMF) được chiết

bằng dung môi hữu cơ (như pentan, hexan hoặc heptan, tốt hơn là heptan). Rửa các phần chiết kết hợp bằng nước, bazơ chứa nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa) hoặc nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát VV

Ví dụ điều chế VV.1: Etyl 4-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)-2-etylxyclopentancarboxylat



Cho TBDMS-Cl (4,83 g, 32,1 mmol) và imidazol (4,55 g, 66,8 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylat (4,97 g, 26,7 mmol, được điều chế sử dụng **II** từ Ví dụ điều chế P.1, **SS** bằng NaOH)) trong DMF (9 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 3 giờ. Bổ sung heptan (30 mL). Tách riêng các lớp và lớp đáy (lớp DMF) được chiết bằng heptan (3 x 30 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 x 30 mL), nước muối (30 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu này bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-15% EtOAc trong heptan thu được *etyl 4-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-etylxyclopentancarboxylat* (5,16 g, 64%) là dầu không màu: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,45 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,25 (m, 3H), 1,10 (m, 1H), 0,90 (m, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

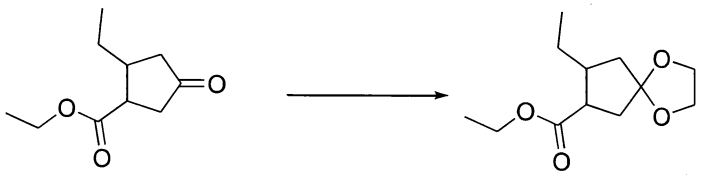
Quy trình tổng quát WW: Sự tạo ra ketal

Tùy ý bổ sung chất khử nước như trietylorthoformat hoặc trimetylorthoformat (tốt hơn là trietylorthoformat, từ 1-4 đương lượng, tốt hơn là 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa keton (tốt hơn là 1 đương lượng), dung môi hữu cơ (như DCM, DCE, hoặc toluen, tốt hơn là DCM), diol như etylen glycol (từ 1-3 đương lượng, tốt hơn là 2 đương lượng), và axit như axit *p*-toluensulfonic monohydrat (từ 0,1-0,5 đương lượng, tốt hơn là 0,2 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ khoảng 110°C (tốt hơn là nhiệt độ trong phòng khi có chất khử nước như trietylorthoformat hoặc tốt hơn là khoảng 110°C khi không có chất khử

nước) trong khoảng từ 16-96 giờ (tốt hơn là khoảng 24 giờ). Nếu gia nhiệt, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Tiến hành tiếp hỗn hợp phản ứng này sử dụng một trong số các phương pháp sau. Phương pháp 1: Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng này, tách riêng các lớp này, và dung dịch hữu cơ này tùy ý được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, sau đó gạn hoặc lọc trước khi cô đặc dưới áp suất giảm. Phương pháp 2: Cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm và tinh chế trực tiếp.

Minh họa Quy trình tổng quát WW

Ví dụ điều chế WW.1: etyl 2-etyl-4-oxoxyclopentancarboxylat



Nạp vào trong bình đáy tròn etyl 2-etyl-4-oxoxyclopentancarboxylat (1,5 g, 8,1 mmol, Ví dụ 22, Bước B) trong DCM (22 mL). Cho vào bình này etylen glycol (0,91 mL, 16 mmol), trietylorthoformat (2,0 mL, 12 mmol), và axit *p*-toluensulfonic monohydrat (0,31 g, 1,6 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 24 giờ. Cô đặc dung dịch này dưới áp suất giảm thu được dầu màu nâu hòa tan trong EtOAc tối thiểu và tinh chế bằng sắc ký silicagel (cột Silicycle 25 g), rửa giải bằng gradient từ 0-50% EtOAc trong heptan thu được *etyl 2-etyl-4-oxoxyclopentancarboxylat (*1,6 g, 83%) là dầu màu vàng nhạt: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) MS *m/z* 229 $(M+H)^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 4,14 (q, 2 H), 3,90 (m, 4 H), 2,99 (q, 1 H), 2,32-2,27 (m, 1 H), 2,26-2,11 (m, 1 H), 2,05-1,99 (m, 1 H), 1,96-1,91 (m, 1 H), 1,83-1,78 (m, 1 H), 1,46-1,39 (m, 1 H), 1,31-1,24 (m, 1 H), 1,26 (t, 3 H), 0,90 (t, 3 H).

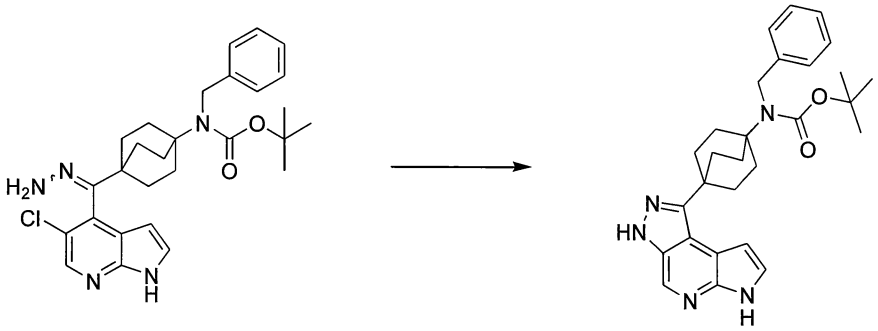
Quy trình tổng quát XX: Nối hydrazon được xúc tác bằng paladi

Cho bazơ (như K_2CO_3 hoặc natri *tert*-butoxit, tốt hơn là natri *tert*-butoxit [từ 1-4 đương lượng, tốt hơn là 2,5 đương lượng]) chất xúc tác palađi (tốt hơn là paladi axetat [từ 0,01-0,2 đương lượng, tốt hơn là 0,1 đương lượng]) và phối tử (tốt hơn là (*R*)-1-[(*S*)-2-(dixyclohexylphosphino)ferrocenyl]etyl-di-*tert*-butylphosphin [từ 0,01-0,2 đương lượng, tốt hơn là 0,1 đương lượng]) vào hỗn hợp chứa 5-clo-4-(hydrazonometyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridine được thế (1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (tốt hơn là NMP). Gia nhiệt nóng hỗn hợp phản ứng này hoặc trong vi sóng (tốt hơn là trong vi

sóng) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100-165°C (tốt hơn là 150°C trong khoảng từ 10 phút – 6 giờ (tốt hơn là khoảng 2 giờ)). Lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng đệm Celite® rửa bằng dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM, tốt hơn là EtOAc) và cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi rửa. Nguyên liệu thô này tùy ý lại được đưa vào các điều kiện phản ứng. Sau đó, nguyên liệu thô này được phân chia giữa dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM, tốt hơn là EtOAc) và nước và chiết pha nước này bằng dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM, tốt hơn là EtOAc), rửa bằng nước và/hoặc nước muối, làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát XX

Ví dụ điều chế XX.1: *tert*-butyl benzyl(4-(3,6-dihydropyrazolo[4,3-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat



Nạp vào bình phản ứng vi sóng *tert*-butyl benzyl(4-((5-clo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-)(hydrazono)metyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat (0,700 g, 1,38 mmol, Ví dụ 29 Bước G) và NMP (11 mL). Bổ sung lần lượt từng chất natri *tert*-butoxit (0,331 g, 3,44 mmol), paladi axetat (0,031g, 0,138 mmol) và (*R*)-1-[(*S*)-2-(dixyclohexylphosphino)ferrocenyl]etyl-di-*tert*-butylphosphin (0,076 g, 0,138 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này trong vi sóng Biotage ở nhiệt độ khoảng 150°C trong khoảng 2 giờ (áp suất tối đa 250psi, độ biến đổi 1 phút, 150 oát tối đa). Lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng đệm Celite®, rửa bằng EtOAc (khoảng 15 mL), và loại bỏ EtOAc dưới áp suất giảm. Chuyển nguyên liệu còn lại vào bình vi sóng và bổ sung natri *tert*-butoxit (0,331 g, 3,44 mmol), paladi axetat (0,031 g, 0,138 mmol) và (*R*)-1-[(*S*)-2-(dixyclohexylphosphino)ferrocenyl]-etyl-di-*tert*-butylphosphin (0,076 g, 0,138 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này trong vi sóng Biotage ở nhiệt độ khoảng 160°C trong khoảng 2 giờ (áp suất tối đa 250psi, độ biến đổi 1 phút, 150 oát tối đa). Lọc hỗn hợp phản ứng này qua miếng đệm Celite®, rửa bằng EtOAc (khoảng 20 mL). Bổ sung nước (15 mL) và tách riêng các lớp này. Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 10 mL) và rửa các

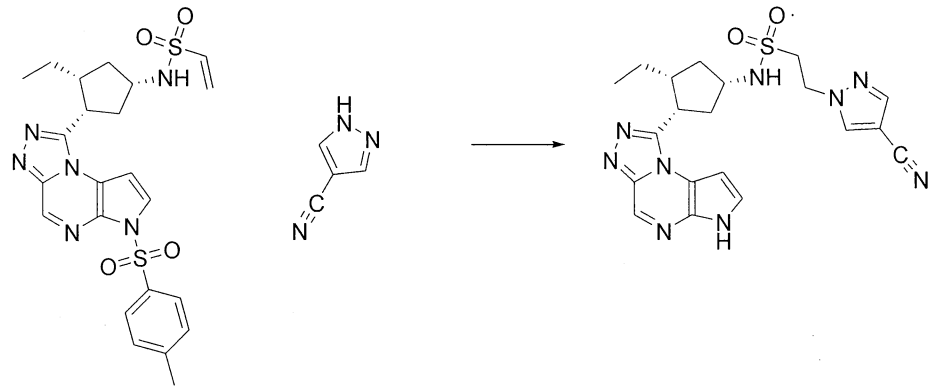
chất hữu cơ kết hợp bằng nước (3 x 10 mL) và nước muối (5 x 15 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại màu tối được tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 10-100% EtOAc trong heptan thu được *tert-butyl benzyl(4-(3,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)bixyclo[2.2.2] octan-1-yl)carbamat* có 0,5 đương lượng EtOAc làm tá dược (0,281 g, 39,5%) là chất rắn màu nâu sáng.: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,57 phút; MS *m/z*: 472 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát YY: Phản ứng cộng Michael của amin, muối amin hoặc dị vòng với α,β- sulfonamit không bão hòa

Tùy ý bổ sung bazơ (như DIEA hoặc TEA từ 0-25 đương lượng, tốt hơn là DIEA từ 10-20 đương lượng) vào hỗn hợp chứa α,β-sulfonamit không bão hòa (từ1-3 đương lượng, tốt hơn là 1,0 đương lượng) và amin, muối amin hoặc dị vòng (từ 1-10 đương lượng, tốt hơn là 4 đương lượng) trong dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp các dung môi (như THF, *n*-PrOH, nước, EtOH, THF/PrOH, THF/EtOH, tốt hơn là *n*-PrOH). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25-100°C (tốt hơn là khoảng 60-80°C) trong khoảng từ 2-72 giờ (tốt hơn là khoảng từ 18-20 giờ). Trong các trường hợp trong đó phản ứng này không tiến hành hoàn toàn như được theo dõi bằng LC/MS, HPLC, và/hoặc TLC; có thể bổ sung tiếp amin, muối amin hoặc dị vòng (từ 1-10 đương lượng, tốt hơn là 2 đương lượng) và/hoặc đồng dung môi (như EtOH). Tiếp tục phản ứng này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25-100 °C (tốt hơn là khoảng 80°C) trong khoảng từ 1-24 giờ (tốt hơn là khoảng từ 1-2 giờ). Trong các trường hợp, trong đó có mặt nhóm bảo vệ không bền bazơ (ví dụ, tosyl), hợp chất này có thể được loại bỏ bảo vệ. Cho hỗn hợp phản ứng đạt đến nhiệt độ môi trường và tùy ý loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm. Có thể phân chia nguyên liệu thô này giữa dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM) và nước, bazơ chứa nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa) hoặc nước muối. Tách riêng các lớp này và tùy ý rửa lớp hữu cơ bằng nước, bazơ chứa nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa) hoặc nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất mong muốn.

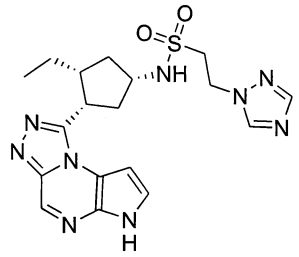
Minh họa Quy trình tổng quát YY

Ví dụ YY.1.1*: 2-(4-xyano-1*H*-pyrazol-1-yl)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)etansulfonamit



Hỗn hợp chứa *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo [4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)etensulfonamit (0,065 g, 0,13 mmol, được điều chế sử dụng **K.1** từ ví dụ 8 Bước M và 2-cloetansulfonyl clorua bằng TEA), DIEA (0,30 mL, 1,7 mmol) và 1*H*-pyrazol-4-carbonitril (0,047 g, 0,51 mmol, American Custom Chemicals Corp) trong *n*-PrOH (2,0 mL) được khuấy trong khoảng 2 giờ ở nhiệt độ khoảng 60°C sau đó ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 18 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô đặc dưới áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại dạng thô này trong DCM (10 mL), rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (5 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sắc ký nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-5% MeOH trong DCM thu được *2-(4-xyano-1H-pyrazol-1-yl)-N-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)etansulfonamit* (0,024g, 42%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,63 phút; MS *m/z*: 454 $(M+H)^+$.

Bảng YY.1 Các ví dụ được điều chế từ *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)etansulfonamit (được điều chế sử dụng K.1 từ ví dụ 8 Bước M và 2-cloetansulfonyl clorua bằng TEA) sử dụng Quy trình tổng quát YY

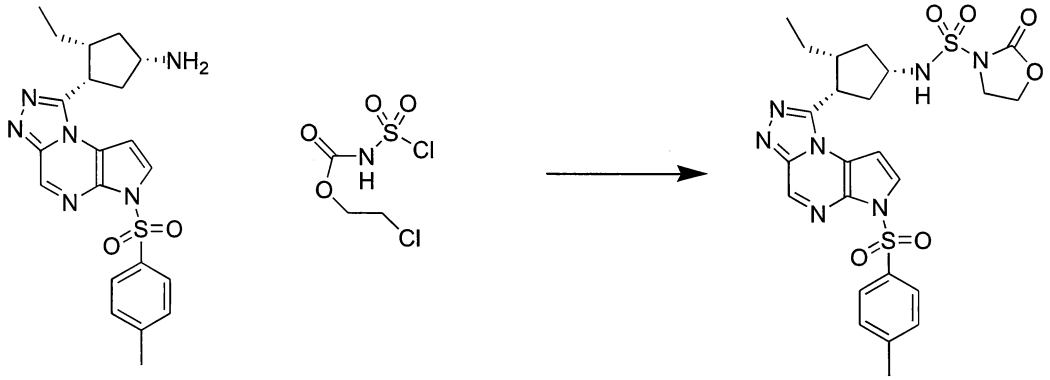
Amin	Cấu trúc	Ví dụ	(Bảng 1, Phương pháp) R_t phút (phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
1*H*-1,2,4-triazol		YY.1.2*	1,41 (**b**)	430

Quy trình tổng quát ZZ: Tạo ra oxazolidinon sulfonoure

Cho bazơ (như DIEA hoặc TEA, tốt hơn là TEA [từ 2-5 đương lượng, tốt hơn là 3 đương lượng]) và tùy ý DMAP (từ 1-3 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng) vào hỗn hợp chứa amin hoặc muối amin (1 đương lượng) và 2-cloetyl closulfonylcarbamat (được điều chế như được mô tả chi tiết trong *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006** *16,* 3367-3370) (từ 1-3 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (tốt hơn là DCM) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng từ 10 phút – 6 giờ (tốt hơn là khoảng 1 giờ). Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Trong các trường hợp, trong đó sử dụng DMAP, có thể phân chia nguyên liệu thô này giữa dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM) và nước hoặc nước muối, làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát ZZ

Ví dụ điều chế ZZ.1*: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamit



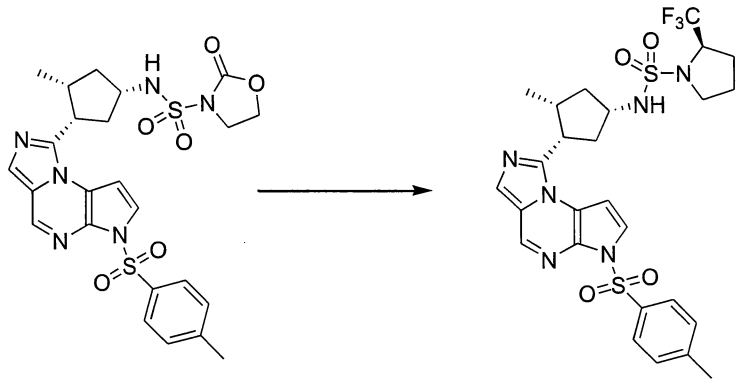
Cho TEA (0,098 mL, 0,71 mmol) vào hỗn hợp chứa 2-cloetyl closulfonylcarbamat (được điều chế như được mô tả chi tiết trong *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006** *16,* 3367-3370*;* 0,052 g, 0,236 mmol) và (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin (0,100 g, 0,236 mmol, Ví dụ 8 Bước M) trong DCM (2,4 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc dưới áp suất giảm thu được *N-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamit* (0,098 g, 65%) là chất rắn màu nâu sáng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2.18 phút; MS *m/z* 574 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát AAA: Sự tạo ra sulfonylure từ oxazolidinon sulfonoure

Cho amin hoặc muối hydroclorua của amin (từ 1-2 đương lượng, tốt hơn là 1,5 đương lượng) và bazơ hữu cơ, như TEA hoặc DIEA (từ 1-4 đương lượng, tốt hơn là 2 đương lượng) vào dung dịch chứa oxazolidinon (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (tốt hơn là MeCN). Phản ứng này được chiếu tia trong vi sóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100-150°C (tốt hơn là 120 °C) trong khoảng từ 0,5-1 giờ (tốt hơn là 0,5 giờ). Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và tùy ý được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Hỗn hợp phản ứng hoặc phần còn lại này tùy ý được phân chia giữa dung môi hữu cơ (như DCM hoặc EtOAc, tốt hơn là EtOAc), nước, dung dịch nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa hoặc dung dịch nước amoni clorua bão hòa (tốt hơn là amoni clorua bão hòa) hoặc nước muối. Tách riêng các lớp này và làm khô lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được sulfonylure.

Minh họa Quy trình tổng quát AAA

Ví dụ điều chế AAA.1*: (*R*)-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-(triflometyl)pyrolidin-1-sulfonamit



Cho TEA (0,073 mL, 0,523 mmol) vào dung dịch chứa *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamit (0,200 g, 0,261 mmol, được điều chế từ 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (WO2009152133) và axit (1*S*,2*R*,4*S*)-4-axetamido-2-metylxyclopentancarboxylic [được điều chế từ etyl 4-amino-2-metyl-xyclopentancarboxylat (WO2009152133) sử dụng **G**, **AA**, và **Z**] sử dụng **H**, **OO, BB,** và **ZZ**) và (*R*)-2-triflometylpyrolidin (0,055 g, 0,392 mmol) trong MeCN (1,4 mL). Phản ứng này được chiếu tia trong vi sóng CEM ở nhiệt độ 120°C trong khoảng 0,5 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô đặc dưới áp suất giảm thu được phần còn lại. Sắc ký nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-70% EtOAc trong DCM thu được *(R)-N-((1S,3R,4S)-3-metyl-4-(6-tosyl-6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-(triflometyl)pyrolidin-1-sulfonamit* (0,12 g, 75%, độ tinh khiết 72%) là chất rắn màu trắng đục: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,79 phút; MS *m/z*: 611 $(M+H)^+$.

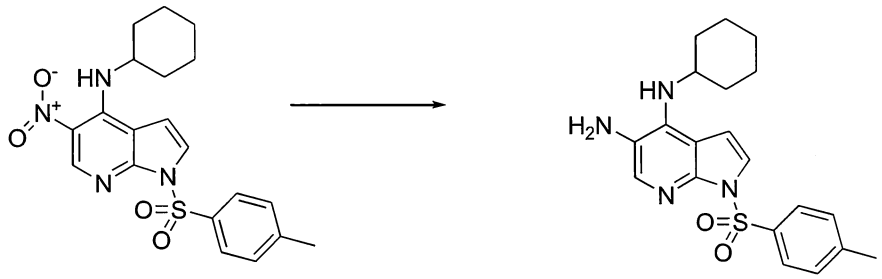
Quy trình tổng quát BBB: Khử nhóm nitro

Cho thiếc (II) clorua dihydrat (từ 1-3 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng) vào dung dịch chứa hợp chất chứa nitro (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (tốt hơn là EtOH) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 – 80°C (tốt hơn là ở nhiệt độ khoảng 75 °C) trong khoảng từ 0,5-24 giờ (tốt hơn là khoảng 1-2 giờ). Tùy ý, các phần bổ sung thiếc (II) clorua dihydrat (từ 1-5 đương lượng, tốt hơn là 2 đương lượng) có thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và có thể tiếp tục gia nhiệt trong khoảng từ 0,5-24 giờ (tốt hơn là khoảng từ 5-14 giờ). Cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm. Hỗn hợp thô này có thể được pha loãng bằng dung môi hữu cơ (ví dụ, EtOAc hoặc DCM) và bazơ chứa nước (như NaOH 1N hoặc dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa). Tách riêng các lớp này và chiết lớp nước bằng dung môi hữu cơ

(như EtOAc và/hoặc DCM). Các lớp hữu cơ kết hợp tùy ý được rửa bằng nước muối, làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát BBB

Ví dụ điều chế BBB.1: *N*-4-xyclohexyl-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4,5-diamin



Cho thiếc (II) clorua dihydrat (0,060 g, 0,268 mmol) vào hỗn hợp chứa *N*-xyclohexyl-5-nitro-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-amin (0,111 g, 0,268 mmol, được điều chế sử dụng **K.1** từ ví dụ 21 Bước D bằng 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua, **L** bằng xyclohexylamin) trong EtOH (2,5 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 75°C trong khoảng 75 phút. Bổ sung thiếc (II) clorua dihydrat (0,030 g, 0,134 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 75°C trong khoảng 5 giờ. Bổ sung tiếp thiếc (II) clorua dihydrat (0,060 g, 0,268 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 75°C trong khoảng 14 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Pha loãng phần còn lại bằng EtOAc (25 mL) và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (25 mL) và nước muối (25 mL). Tách riêng phần hữu cơ này. Chiết phần chứa nước bằng EtOAc (3 x 25 mL). Gom các phần chiết hữu cơ, làm khô qua $MgSO_4$, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *N-4-xyclohexyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4,5-diamin* (0,081 g, 79%) là dầu màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,82 phút; MS *m/z* 385 $(M+H)^+$.

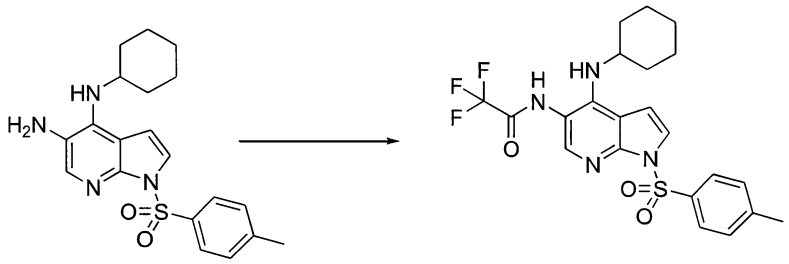
Quy trình tổng quát CCC: Tạo ra amit

Cho bazơ hữu cơ (TEA hoặc DIEPA, tốt hơn là TEA) (nguyên chất hoặc là dung dịch trong dung môi hữu cơ (tốt hơn là DCM)), từ 1-3 đương lượng (tốt hơn là 1 đương lượng) và chất axylat hóa (ví dụ, anhyđrua hoặc clorua axit) (tốt hơn là anhyđrua) (nguyên chất hoặc là dung dịch trong dung môi hữu cơ (tốt hơn là DCM)), từ 1-3 đương lượng (tốt hơn là 1 đương lượng) vào hỗn hợp chứa amin hoặc muối amin (1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (ví dụ, DCM hoặc THF, tốt hơn là DCM) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0-25°C (tốt hơn là 0°C). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng từ 5 phút – 6 giờ (tốt hơn là khoảng 10 phút). Hỗn hợp phản ứng

tùy ý rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, nước, hoặc nước muối, làm khô qua $MgSO_4$, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát CCC

Ví dụ điều chế CCC.1: *N*-(4-(xyclohexylamino)-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-2,2,2-trifloaxetamit



Cho TEA (2 M trong DCM, 0,104 mL, 0,208 mmol) và TFAA (2 M trong DCM, 0,104 mL, 0,208 mmol) vào dung dịch chứa *N*-4-xyclohexyl-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4,5-diamin (Ví dụ điều chế BBB,1, 0,080 g, 0,208 mmol) trong DCM (2,0 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 10 phút. Rửa hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2 mL) và nước (2 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *N-(4-(xyclohexylamino)-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-2,2,2-trifloaxetamit* với 40 mol% diclometan làm chất phụ trợ (0,089 g, 83%, độ tinh khiết 90%) là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,88 phút; MS *m/z* 481 $(M+H)^+$.

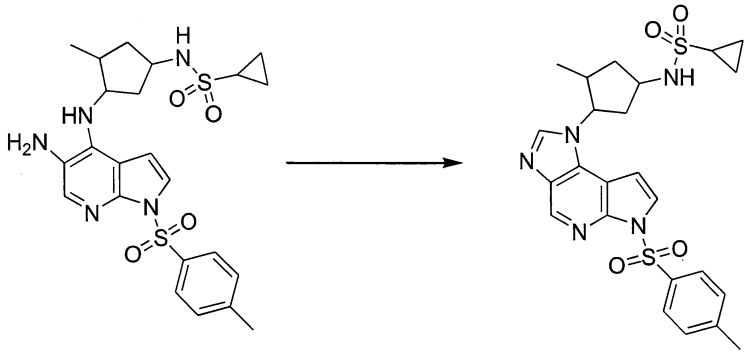
Quy trình tổng quát DDD: Sự tạo vòng để tạo thành imidazol ngưng tụ

Cho chất phản ứng tạo vòng tương ứng như TMOF (từ 1-10 đương lượng, tốt hơn là từ 1-2 đương lượng) vào dung dịch chứa diamin (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ như DMF, DCM, 1,4-dioxan, hoặc MeOH (tốt hơn là MeOH). Tùy ý bổ sung (lượng xúc tác axit, như TsOH (từ 0,005-0,5 đương lượng, tốt hơn là 0,01 đương lượng) vào hỗn hợp phản ứng này khi sử dụng TMOF). Theo cách khác, dung dịch chứa amidoaminoaryl được thế ở vị trí ortho hoặc hợp chất heteroaryl (tốt hơn là 1 đương lượng) được tạo vòng trong dung môi hữu cơ như DMF hoặc THF sử dụng chất khử nước như TPP, $POCl_3$ hoặc HCl (5-100 đương lượng, tốt hơn là 10 đương lượng TPP). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25-120 °C (tốt hơn là khoảng 65°C) trong khoảng từ 1-24 giờ (tốt hơn là khoảng từ 12-16 giờ), làm mát đến nhiệt độ môi trường và tùy ý cô đặc dưới áp suất giảm thu được phần còn lại. Phân chia phần còn lại giữa dung môi hữu cơ (như DCM hoặc EtOAc, tốt hơn là EtOAc), nước,

bazơ chứa nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa) và/hoặc nước muối. Tách riêng các lớp này và tùy ý rửa lớp hữu cơ bằng nước, bazơ chứa nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa) và/hoặc nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát DDD

Ví dụ điều chế DDD.1: *N*-(3-etyl-4-(6-tosylimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1(6*H*)-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit



Cho hydrat của axit toluen-4-sulfonic (0,0003 g, 0,0015 mmol) vào dung dịch chứa *N*-(3-(5-amino-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-ylamino)-4-etylxyclopentyl) xyclopropansulfonamit (0,095 g, độ tinh khiết 75%, 0,142 mmol, được điều chế sử dụng **L** từ Ví dụ điều chế 27 và Ví dụ điều chế OOO.1 bằng DIEA, **K.1** bằng TsCl và NaH, và **BBB**) và TMOF (0,016 mL, 0,147 mmol) trong MeOH (3,09 mL). Gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 65°C trong khoảng 14 giờ. Làm mát phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và cô đặc dưới áp suất giảm thu được chất rắn thô. Hòa tan chất rắn này trong EtOAc (10 mL) và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (5 mL), nước (5 mL), và nước muối (5 mL). Tách riêng phần hữu cơ này và làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *N-(3-etyl-4-(6-tosylimidazo[4,5-d]pyrolo[2,3-b]pyridin-1(6H)-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit* (0,075 g, 99%) là chất rắn màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,15 phút; MS *m/z*: 514 $(M+H)^+$.

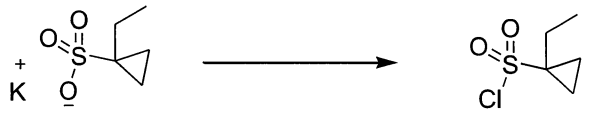
Quy trình tổng quát EEE: Sự tạo ra sulfonyl clorua

Cho DMF (từ 0,01-0,10 đương lượng, tốt hơn là 0,09 đương lượng) vào dung dịch chứa axit sulfonic hoặc muối kali của sulfonat (tốt hơn là 1 đương lượng) trong thionyl clorua (từ 2-30 đương lượng, tốt hơn là từ 20-25 đương lượng). Gia nhiệt phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50-100°C (tốt hơn là khoảng 80°C) trong khoảng 8-24 giờ (tốt hơn là khoảng từ 12-16 giờ). Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0-25°C (tốt hơn là khoảng 0°C) và pha loãng bằng nước. Phân chia hỗn

hợp phản ứng này giữa dung môi hữu cơ (như DCM hoặc EtOAc) và nước hoặc nước muối. Tách riêng các lớp này và tùy ý rửa lớp hữu cơ bằng nước và/hoặc nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát EEE

Ví dụ điều chế EEE.1: 1-etylxyclopropan-1-sulfonyl clorua



Cho DMF (0,016 mL, 0,20 mmol) vào hỗn hợp chứa kali 1-etylxyclopropan-1-sulfonat (0,420 g, 2,23 mmol, Ví dụ điều chế JJJ.1) trong thionyl clorua (3,58 mL, 49,1 mmol). Gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 16 giờ. Làm lạnh phản ứng này đến 0°C trước khi bổ sung chậm nước (10 mL). Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (20 mL). Tách riêng các lớp và chiết phần chứa nước bằng DCM (3 x 10 mL). Tách riêng các lớp hữu cơ kết hợp, làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *1-etylxyclopropan-1-sulfonyl clorua* thô (0,52 g, hiệu suất 83%, độ tinh khiết 60%) là dầu màu cam : 1H NMR (400 MHz, DMSO) d 2,09 (q, J = 7,4, 2H), 1,62-1,60 (m, 2H), 1,45 - 1,39 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,5, 3H).

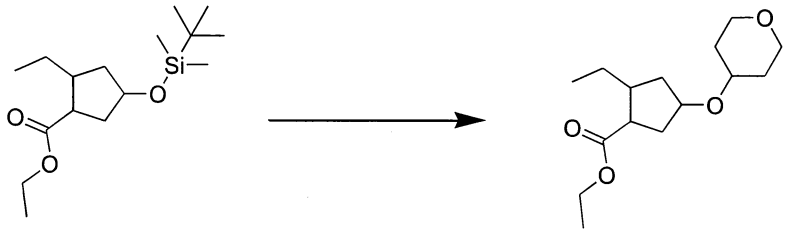
Quy trình tổng quát FFF: Sự tạo ra ete dưới các điều kiện khử

Cho trietyl silan (từ 1-2 đương lượng tốt hơn là 1,5 đương lượng), và bismuth (III) bromua (từ 0,05-0,2 đương lượng, tốt hơn là 0,06 đương lượng) vào dung dịch chứa TBDMS ete (1,0 đương lượng) trong MeCN ở nhiệt độ môi trường. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25-60°C (tốt hơn là khoảng 25°C) trong khoảng từ 0,5-5 phút (tốt hơn là từ 1-3 phút). Cho vào hỗn hợp phản ứng này aldehyt hoặc keton (từ 1-6 đương lượng, tốt hơn là 1,5 đương lượng) mà có thể tùy ý được làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan. Trong các trường hợp, trong đó phản ứng này không tiến hành hoàn toàn như được theo dõi bằng TLC, có thể bổ sung tiếp trietyl silan (từ 1-2 đương lượng tốt hơn là 1,5 đương lượng) và/hoặc bismuth (III) bromua (từ 0,05-0,2 đương lượng, tốt hơn là 0,06 đương lượng) và/hoặc aldehyt hoặc keton (1-6 đương lượng, tốt hơn là 1,5 đương lượng). Tiếp tục phản ứng này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25-60°C (tốt hơn là khoảng 25 °C) trong khoảng từ 15 phút-24 giờ (tốt hơn là khoảng 1 giờ). Tiếp tục phản ứng này sử dụng một trong số các phương pháp sau. Phương pháp 1: Lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng đệm Celite®. Miếng đệm Celite® có thể được rửa

bằng dung môi hữu cơ bổ sung (tốt hơn là heptan hoặc MeCN) và cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm. Phương pháp 2: Lọc hỗn hợp phản ứng qua an Acrodisc® và cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát FFF

Ví dụ điều chế FFF.1: etyl 2-etyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)xyclopentancarboxylat



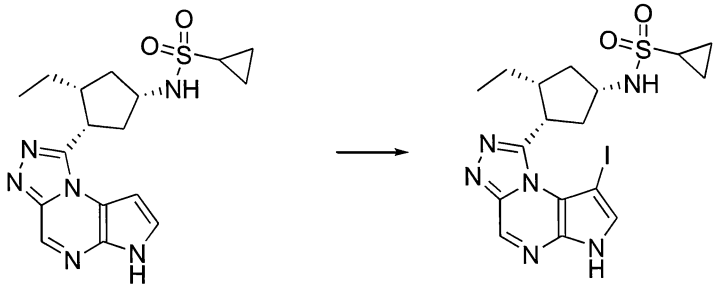
Cho trietylsilan (0,160 mL, 1,00 mmol) và bismuth(III) bromua (0,020 g, 0,045 mmol) vào dung dịch chứa etyl 4-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)-2-etylxyclopentancarboxylat (0,200 g, 0,666 mmol, Ví dụ 22 Bước D) trong MeCN (4,5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 phút sau đó đến bổ sung nhỏ giọt dihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-on (0,100 g, 0,998 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 15 phút. Lọc phản ứng này qua Acrodisc® và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Sắc ký nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel sử dụng gradient từ 10-100% EtOAc trong heptan thu được *etyl 2-etyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)xyclopentancarboxylat* (0,253 g, 94%) là dầu không màu; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,13 (q, J = 7,1, 2H), 4,05 - 3,98 (m, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 2H), 3,58 - 3,47 (m, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 2,80 (q, J = 8,5, 1H), 2,16 (dt, J = 13,3, 7,7, 1H), 2,09 - 1,93 (m, 3H), 1,90 - 1,81 (m, 2H), 1,62 - 1,49 (m, 3H), 1,43 (ddd, J = 11,1, 7,4, 5,2, 1H), 1,33 - 1,22 (m, 4H), 0,92 - 0,83 (m, 3H).

Quy trình tổng quát GGG: Sự iot hóa dị vòng dựa trên vòng pyrol

Cho bazơ như KOH (từ 1-10 đương lượng, tốt hơn là 3 đương lượng) vào dị vòng dựa trên vòng pyrol (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ như DMF ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 40°C (tốt hơn là ở nhiệt độ môi trường) và khuấy hỗn hợp này trong khoảng từ 2-45 phút (tốt hơn là khoảng 5 phút). Bổ sung iot (từ 0,95-1,2 đương lượng, tốt hơn là 1,0 đương lượng) theo các phần nhỏ và khuấy hỗn hợp này trong từ 10-100 phút (tốt hơn là khoảng 30 phút). Bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp này vào trong dung dịch nước amoni clorua (10 mL cho mỗi 1 mL DMF được sử dụng) và thu hợp chất mong muốn bằng cách lọc, rửa bằng nước bổ sung và làm khô.

Minh họa Quy trình tổng quát GGG

Ví dụ điều chế GGG.1: ***N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(8-iodo-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit**



Cho KOH (0,190 g, 3,38 mmol) vào dung dịch chứa *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (0,396 g, 1,06 mmol, được điều chế như được mô tả chi tiết trong WO2009152133) trong DMF (20 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Bổ sung iot (0,268 g,1,058 mmol) theo các phần nhỏ và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được bổ sung nhỏ giọt vào trong dung dịch nước amoni clorua bão hòa (200 mL). Thu kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô thu được *N-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(8-iodo-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit* (0,494 g, 93%) là chất rắn màu trắng đục: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,83 phút; MS *m/z* 501 $(M+H)^+$.

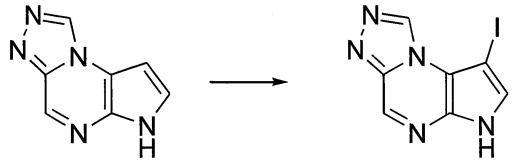
Quy trình tổng quát GGG.1: Iot hóa, clo hóa hoặc brom hóa dị vòng dựa trên vòng pyrol

Bổ sung tùy ý bazơ như TEA, NaOAc, K_2CO_3, hoặc KOH (1-10 đương lượng) vào dị vòng dựa trên vòng pyrol (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ như DMF, THF, MeCN, MeOH, AcOH, $CHCl_3$, hoặc DCM (tốt hơn là DMF) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0-40°C (tốt hơn là ở 0°C) và khuấy hỗn hợp này trong khoảng từ 2-45 phút (tốt hơn là khoảng 5 phút). Nguồn halogen như I_2, Br_2, NBS, pyridini tribromua, NCS, hoặc NIS (từ 0,95-1,2 đương lượng, tốt hơn là 1,0 đương lượng) được bổ sung từng phần, nhỏ giọt nguyên chất, hoặc là dung dịch trong dung môi như DMF. Nếu làm mát loại bỏ bể đá và khuấy hỗn hợp này trong khoảng từ 0,1-2 giờ (tốt hơn là khoảng 40 phút) ở nhiệt độ trong phòng. Tùy ý, chất phản ứng như natri thiosulfat hoặc natri bisulfit là dung dịch trong nước có thể được bổ sung hoặc hỗn hợp phản ứng này được bổ sung vào dung dịch này và khuấy hỗn hợp này trong khoảng từ 5 – 60 phút (tốt hơn là khoảng 30 phút). Hỗn hợp này có thể được pha loãng bằng hoặc được cho vào

trong nước hoặc dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (tốt hơn là sử dụng 10 mL nước cho mỗi 1 mL DMF). Có thể thu hợp chất mong muốn bằng cách lọc hoặc chiết sử dụng dung môi hữu cơ như EtOAc hoặc DCM, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát GGG.1

Ví dụ điều chế GGG.1.1: 8-iodo-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin



Dung dịch chứa 6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (0,500 g, 3,14 mmol, được điều chế sử dụng **D** từ Ví dụ điều chế BBBBB.1 và NaOH) và DMF (16 mL) dưới khí nitơ được làm lạnh đến nhiệt độ khoảng 0°C. Khuấy hỗn hợp này trong khoảng 5 phút. Bổ sung *N*-iodosucxinimit (0,707 g, 3,14 mmol). Sau khoảng 40 phút, bổ sung dung dịch natri thiosulfat 5% (10 mL). Loại bỏ bể lạnh. Sau khi khuấy trong khoảng 30 phút, bổ sung nước (15 mL). Thu chất rắn bằng cách lọc. Rửa bánh lọc bằng nước (2 x 5 mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (4 x 50 mL). Làm khô các chất hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tạo bột nhão phần còn lại trong nước (10 mL) và sau đó lọc, rửa bằng nước (2 x 1 mL). Làm khô chất rắn này trong chân không thu được chất rắn màu nâu (0,689 g) chứa khoảng tỷ lệ 4:1 nguyên liệu được mono- tới di-iot hóa. *8-iodo-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin* (0,506 g, 57%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,39 phút; MS *m/z* 286 $(M+H)^+$.

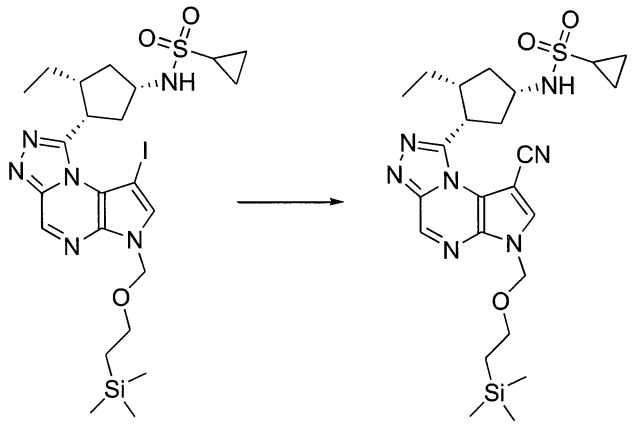
Quy trình tổng quát HHH: Xyanat hóa dị vòng

Cho kali xyanua (1-4 đương lượng, tốt hơn là 2,5 đương lượng), đồng (I) iođua (từ 1-4 đương lượng, tốt hơn là 2,5 đương lượng), tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) (từ 0,01-0,05 đương lượng, tốt hơn là 0,01 đương lượng) và 18-crao-6 (0,01-1,0 đương lượng, tốt hơn là từ 0,06-0,07 đương lượng) vào dung dịch chứa heteroaryl halogenua (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như 1,4-dioxan, NMP hoặc DMF, tốt hơn là DMF). Gia nhiệt phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25-120°C (tốt hơn là khoảng 110°C) trong khoảng từ 0,5-10 giờ (tốt hơn là khoảng 4 giờ). Làm mát phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và tùy ý loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm. Có thể phân chia nguyên liệu thô này giữa dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM) và nước, bazơ chứa nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa) hoặc nước muối. Tách

riêng các lớp này và lớp nước tùy ý được rửa bằng dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM). Làm khô các phần chiết hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát HHH

Ví dụ điều chế HHH.1*: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(8-xyano-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit



Cho kali xyanua (0,03 g, 0,40 mmol), đồng(I) iođua (0,076 g, 0,40 mmol), tetrakis(triphenyl-phosphin)paladi(0) (0,002 g, 0,002 mmol) và 18-crao-6 (0,003 g, 0,01 mmol) vào dung dịch chứa *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(8-iodo-6-((2-(trimetylsilyl) etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl) xyclopropansulfonamit (0,1 g, 0,16 mmol, được điều chế sử dụng **KK** từ Ví dụ điều chế GGG.1) trong DMF (1,2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 110°C trong khoảng 4 giờ và làm mát đến nhiệt độ môi trường. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Phân chia phần còn lại giữa EtOAc (15 mL) và nước (8 mL). Chiết tiếp lớp nước bằng EtOAc (15 mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *N-((1S,3S,4R)-3-(8-xyano-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit* (0,069 g, 82%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,50 phút; MS *m/z*: 530 $(M+H)^+$.

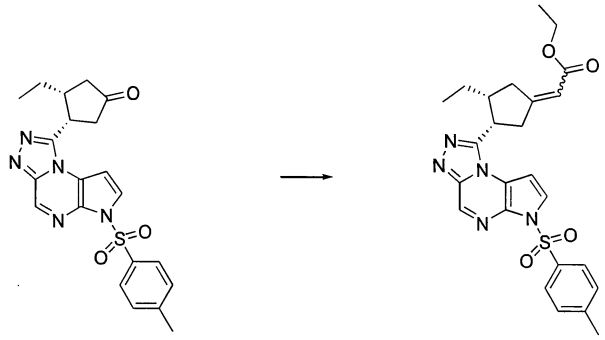
Quy trình tổng quát III: Phản ứng Horner-Wadsworth-Emmons của keton

Cho beta-ketophosphonat (từ 1-5 đương lượng, tốt hơn là 1,25 đương lượng) vào bình được nạp bazơ (tốt hơn là NaH) (1-5 đương lượng, tốt hơn là 1,2 đương lượng)

trong dung môi hữu cơ (tốt hơn là THF) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0-50°C (tốt hơn là nhiệt độ trong phòng). Sau khi ngừng bay hơi khí hydro, bổ sung dung dịch chứa keton (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (tốt hơn là THF). Sau khoảng từ 1-20 giờ (tốt hơn là khoảng 4 giờ) phân chia hỗn hợp phản ứng này giữa dung môi hữu cơ (như DCM hoặc EtOAc, tốt hơn là EtOAc) và pha nước như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Tách riêng lớp hữu cơ và tùy ý rửa bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát III

Ví dụ điều chế III.1: (*E*)-etyl 2-((3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyliden)axetat



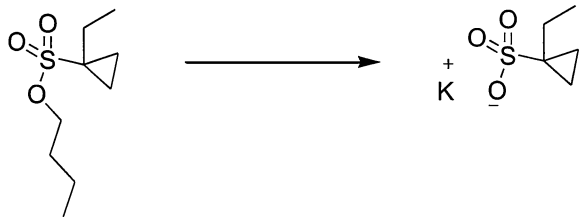
Cho etyl 2-(dietoxyphosphoryl)axetat (0,177 mL, 0,886 mmol) vào bột nhão NaH (0,034 g, 0,85 mmol) trong THF (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khoảng 30 phút, bổ sung dung dịch chứa (3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanon (0,300 g, 0,708 mmol, Ví dụ điều chế 25) trong THF (1 mL). Sau khoảng 4 giờ, bổ sung EtOAc (20 mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL). Tách riêng lớp hữu cơ, cô đặc trong chân không, và tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (40 g), rửa giải bằng EtOAc/heptan/DCM (2:1:1) thu được *(E)-etyl 2-((3R,4S)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyliden)axetat* (0,260 g, 74%). LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,54 phút; MS *m/z*: 494 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát JJJ: Sự tạo ra kali sulfonat

Cho kali thioxyanat (từ 1-3 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng) vào dung dịch chứa sulfonat (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (tốt hơn là 1,4-dioxan) và nước. Gia nhiệt phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80-100°C (tốt hơn là khoảng 100°C) trong khoảng từ 5-24 h (tốt hơn là khoảng 16 h). Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát JJJ

Ví dụ điều chế JJJ.1: kali 1-etylxyclopropan-1-sulfonat



Cho kali thioxyanat (0,12 mL, 2,23 mmol) vào dung dịch chứa butyl 1-etylxyclopropan-1-sulfonat (0,46 g, 2,23 mmol được điều chế từ Ví dụ điều chế 6 Bước A và etyl iođua sử dụng **KKK**) trong 1,4-dioxan (2,79 mL) và nước (2,79 mL). Gia nhiệt phản ứng đến nhiệt độ khoảng 100°C trong khoảng 16 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *kali 1-etylxyclopropan-1-sulfonat* (0,42g, 100%) là chất rắn tinh thể màu trắng: 1H NMR (400 MHz, DMSO) d 1,70 - 1,58 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,5, 3H), 0,80 (q, J = 3,8, 2H), 0,32 (q, J = 3,8, 2H).

Quy trình tổng quát KKK: Alkyl hóa sulfonat

Cho bazơ hữu cơ như *n*-buLi, KHMDS, hoặc LDA (tốt hơn là *n*-buLi) (từ 1-3 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng) và chất phản ứng alkyl hóa như iodometan, iodoetan, hoặc trifloetyl iođua (từ 1-5 đương lượng, tốt hơn là 1,2 đương lượng) vào dung dịch chứa sulfonat (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (tốt hơn là THF), được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78-0 °C (tốt hơn là -78 °C). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78-25°C (tốt hơn là -78°C) trong khoảng từ 1-24 giờ (tốt hơn là 2 giờ). Tùy ý, làm ấm phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng từ 1-24 giờ (tốt hơn là 2 giờ). Dừng hỗn hợp phản ứng này bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa. Phân chia hỗn hợp phản ứng này giữa dung môi hữu cơ (như DCM hoặc EtOAc) và nước hoặc nước muối. Tách riêng các lớp này và tùy ý rửa lớp hữu cơ bằng nước và/hoặc nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát KKK

Ví dụ điều chế KKK.1: butyl 1-metylxyclopropan-1-sulfonat

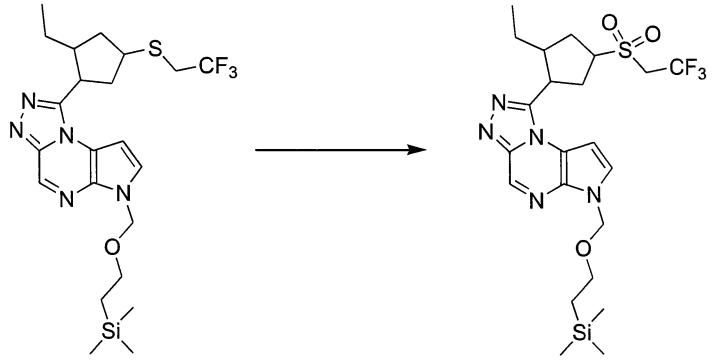
Bổ sung đồng thời *n*-BuLi (1,6 M trong hexan, 5,26 mL, 8,42 mmol) và iodometan (0,684 mL, 10,9 mmol) vào dung dịch chứa butyl xyclopropansulfonat (1,5 g, 8,4 mmol, Ví dụ điều chế 6 Bước A) trong THF (8 mL) ở nhiệt độ khoảng -78 °C. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ khoảng -78°C trong khoảng 2 giờ và sau đó ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ. Dừng phản ứng này bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (7 mL) và tách riêng các lớp. Chiết lớp nước bằng EtOAc (15 mL) và các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel, rửa giải bằng từ 5 đến 25% EtOAc trong heptan thu được *butyl 1-metylxyclopropan-1-sulfonat* (0,8 g, 49%) là dầu không màu. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4,17 (t, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 0,94 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

Quy trình tổng quát LLL: Oxy hóa thioete thành sulfon

Chất oxy hóa (như *m*-CPBA, oxon, tốt hơn là *m*-CPBA) (từ 1-4 đương lượng, tốt hơn là 2 đương lượng) vào dung dịch chứa thioete (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (tốt hơn là DCM). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng từ 0,25-24 giờ (tốt hơn là khoảng 0,5 giờ). Tùy ý lọc hỗn hợp phản ứng này, rửa bằng DCM bổ sung, và cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm. Tùy ý dừng hỗn hợp phản ứng này bằng việc bổ sung bazơ chứa nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa) và phân chia giữa dung môi hữu cơ (như DCM hoặc EtOAc, tốt hơn là DCM). Tách riêng các lớp này và tùy ý rửa bằng nước và/hoặc nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được sulfon.

Minh họa Quy trình tổng quát LLL

Ví dụ điều chế LLL.1: 1-(2-etyl-4-(2,2,2-trifloetylsulfonyl)xyclopentyl)-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin



Cho *m*-CPBA (0,090 g, 0,400 mmol) vào hỗn hợp chứa 1-(2-etyl-4-(2,2,2-trifloetylthio)xyclopentyl)-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (0,100 g, 0,200 mmol, Ví dụ điều chế MMM.1) trong DCM (0,667 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 0,5 giờ. Dừng hỗn hợp phản ứng này bằng cách bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (5 mL). Chiết phần chứa nước bằng DCM (2 x 10 mL). Tách riêng các lớp hữu cơ kết hợp, làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sắc ký nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-60% EtOAc trong DCM thu được *1-2-etyl-4-(2,2,2-trifloetylsulfonyl)xyclopentyl)-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin* (0,095 g, 89%, độ tinh khiết 93%) là dầu trong: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,63 phút; MS *m/z*: 532 $(M+H)^+$.

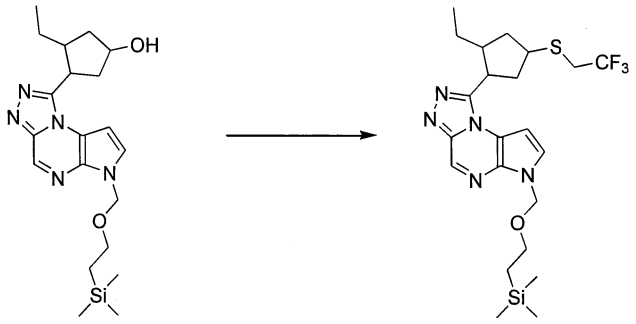
Quy trình tổng quát MMM: Phản ứng Mitsunobu sử dụng thiol

Cho chất phản ứng phosphin như PPh_3 hoặc P(*n*-Bu)$_3$ (tốt hơn là P(*n*-Bu)$_3$) (từ 1-2 đương lượng, tốt hơn là 1,2 đương lượng), rượu (tốt hơn là 1 đương lượng), TEA (từ 1-2 đương lượng, tốt hơn là 1,2 đương lượng) và thiol (từ 1-1,5 đương lượng, tốt hơn là 1,2 đương lượng) vào dung dịch chứa azodicarboxylat như DIAD, DEAD, hoặc TMAD (tốt hơn là DIAD) (từ 1-2 đương lượng, tốt hơn là 1,2 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (tốt hơn là THF). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng từ 1-24 giờ (tốt hơn là 16 giờ). Hỗn hợp phản ứng tùy ý được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Hỗn hợp phản ứng hoặc phần còn lại được phân chia giữa dung môi hữu cơ (như DCM hoặc EtOAc, tốt hơn là EtOAc) và nước, bazơ chứa nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa) hoặc nước muối. Tách các lớp này và tùy ý rửa lớp hữu cơ bằng

nước, bazơ chứa nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa) và/hoặc nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được thioete.

Minh họa Quy trình tổng quát MMM

Ví dụ điều chế MMM.1: 1-(2-etyl-4-(2,2,2-trifloetylthio)xyclopentyl)-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin



Nạp vào bình được sấy khô DIAD (0,177 mL, 0,896 mmol) và THF (3,74 mL), Làm lạnh bình phản ứng này đến 0°C trước khi bổ sung P(*n*-Bu)$_3$ (0,221 mL, 0,896 mmol), 3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanol (0,300 g, 0,747 mmol, được điều chế từ Ví dụ điều chế 20 sử dụng **KK** và **SS**), TEA (0,125 mL, 0,896 mmol) và 2,2,2-trifloethanthiol (0,080 mL, 0,896 mmol). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Phân chia hỗn hợp phản ứng này giữa nước (10 mL) và EtOAc (10 mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 x 10 mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được dầu thô. Sắc ký nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-60% EtOAc trong DCM thu được *1-(2-etyl-4-(2,2,2-trifloetylthio)xyclopentyl)-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin* (0,165 g, 44%) là chất rắn màu cam: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 3,02 phút; MS *m/z*: 500 $(M+H)^+$.

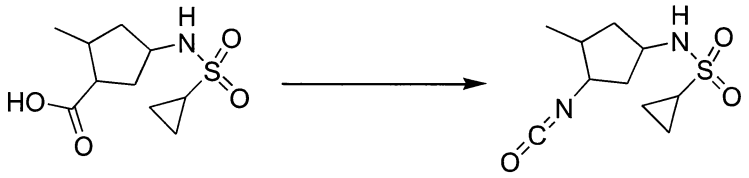
Quy trình tổng quát NNN: Phản ứng Curtius để tạo ra isoxyanat

Cho DPPA (từ 1-3 đương lượng, tốt hơn là 1-1,1 đương lượng) và bazơ hữu cơ như TEA (từ 2-4 đương lượng, 2,2 đương lượng) vào dung dịch chứa axit carboxylic (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ như *t*-BuOH hoặc toluen (tốt hơn là *t*-BuOH). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25-110 °C (tốt hơn là khoảng 70°C cho *t*-BuOH và 110°C cho toluen) trong khoảng từ 0,5-16 giờ (tốt hơn là khoảng 2 giờ). Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và tùy ý được cô

đặc dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Tùy ý phân chia hỗn hợp phản ứng này hoặc phần còn lại giữa dung môi hữu cơ (như DCM hoặc EtOAc) và nước, bazơ chứa nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa) hoặc nước muối. Tách riêng các lớp này và làm khô lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát NNN

Ví dụ điều chế NNN.1: *N*-(3-isoxyanato-4-metylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit



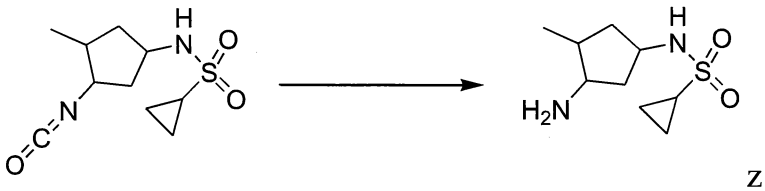
Cho TEA (5,0 mL, 36,5 mmol) vào dung dịch chứa axit 4-(xyclopropansulfonamido)-2-metylxyclopentancarboxylic (4,10 g, 16,58 mmol, được điều chế từ Ví dụ 24 Bước I sử dụng **Y**, **K**, và **Z**) và DPPA (3,58 mL, 16,58 mmol) trong *t*-BuOH (55 mL). Gia nhiệt phản ứng này đến nhiệt độ khoảng 70°C trong khoảng 2 giờ, sau đó làm mát đến nhiệt độ môi trường và cô đặc dưới áp suất giảm thu được phần còn lại dạng thô. Sắc ký nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% MeOH trong DCM thu được *N-(3-isoxyanato-4-metylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit* (3,25 g, 80%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,49 phút; MS *m/z*: 245 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát OOO: Thủy phân isoxyanat

Cho bazơ chứa nước hoặc axit (như dung dịch nước NaOH, LiOH, hoặc HCl) (từ 10-50 đương lượng, tốt hơn là 20 đương lượng) vào hỗn hợp chứa isoxyanat (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (tốt hơn là THF). Gia nhiệt phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30-100°C trong khoảng từ 5-36 giờ (tốt hơn là khoảng 50°C trong khoảng 16 giờ). Làm mát phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và phân chia hỗn hợp phản ứng này giữa dung môi hữu cơ (như DCM hoặc EtOAc) và nước, bazơ chứa nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa) hoặc nước muối. Tách riêng các lớp này và tùy ý rửa lớp hữu cơ bằng nước và hoặc nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát OOO

Ví dụ điều chế OOO.1: *N*-(3-amino-4-metylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit



z

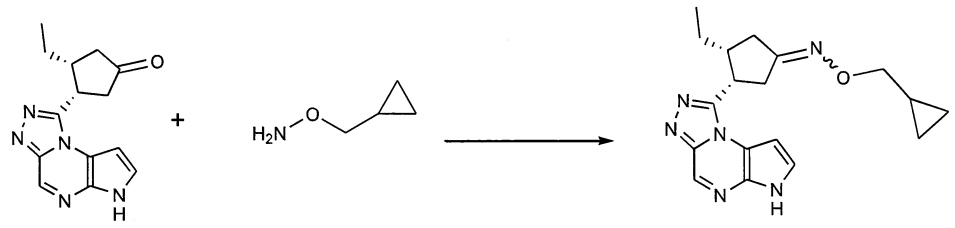
Cho dung dịch LiOH (4 N, 20,5 mL, 82 mmol) vào hỗn hợp chứa *N*-(3-isoxyanato-4-metylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit (1,00 g, 4,09 mmol, Ví dụ điều chế NNN.1) trong THF (2,0 mL). Gia nhiệt phản ứng này đến nhiệt độ khoảng 50 °C trong khoảng 16 giờ, làm mát đến nhiệt độ môi trường và phân chia giữa nước (5 mL) và EtOAc (10 mL). Tách riêng phần hữu cơ này và chiết phần chứa nước bằng DCM (3 x 20 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *N-(3-amino-4-metylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit* thô (0,66 g, 74%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,020 phút; MS *m/z*: 219 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát PPP : Tạo ra oxim ete từ keton

Cho *O*-alkyl hydroxylamin (từ 1-10 đương lượng, tốt hơn là khoảng 1 đương lượng) vào dung dịch chứa keton (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (tốt hơn là EtOH). Nếu *O*-alkyl hydroxylamin là muối hydroclorua, bazơ hữu cơ được bổ sung như TEA hoặc DIEA (tốt hơn là TEA, từ 1-5 đương lượng, tốt hơn là khoảng 1,5 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng từ 12-24 giờ (tốt hơn là khoảng 18 giờ). Trong các trường hợp, trong đó phản ứng này không tiến hành hoàn toàn như được theo dõi bằng TLC, LC/MS, hoặc HPLC, *O*-alkyl hydroxylamin bổ sung có thể được thêm vào (từ 1-10 đương lượng, tốt hơn là khoảng 1 đương lượng). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng từ 1-24 giờ (tốt hơn là khoảng 5 giờ). Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm.

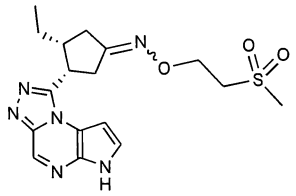
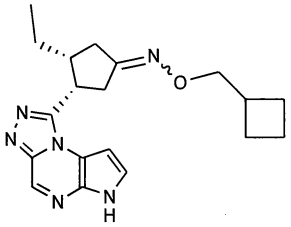
Minh họa Quy trình tổng quát PPP

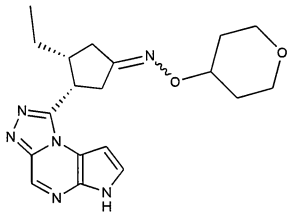
Ví dụ PPP.1.1: (3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanon *O*-xyclopropylmetyl oxim



Cho TEA (0,04 mL, 0,28 mmol) và *O*-(xyclopropylmetyl)hydroxylamin hydroclorua (0,02 g, 0,19 mmol, Huhu Technologies) vào dung dịch chứa (3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanon (0,05 g, 0,19 mmol, Ví dụ AA.1.59) trong EtOH (1 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Bổ sung thêm *O*-(xyclopropylmetyl)hydroxylamin hydroclorua (0,02 g, 0,19 mmol, Huhu Technologies). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 5 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Sắc ký nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 1-10% MeOH trong DCM thu được *(3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentanon O-xyclopropylmetyl oxim* (0,051 g, 80%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,94 phút; MS *m/z*: 339 $(M+H)^+$.

Bảng PPP.1 Các ví dụ điều chế sử dụng PPP và (3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanon (Ví dụ AA.1.59)

Hydroxylamin	**Cấu trúc**	**Ví dụ**	**R_t phút (Bảng 1 phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
O-(2-(metylsulfonyl)etyl) hydroxylamin (Huhu Technologies)		PPP.1.2	1,63 (**a**)	391
O-(xyclobutylmetyl)hydroxylamin (Huhu Technologies)		PPP.1.3	2,15-2,12 (**a**)	353

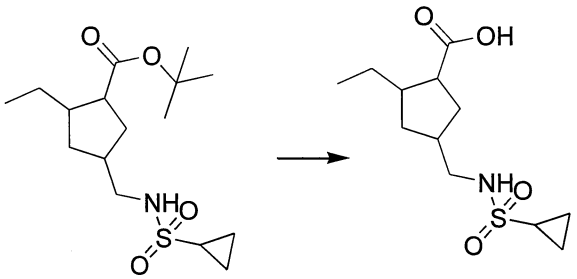
Hydroxylamin	Cấu trúc	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1 phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
O-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)hydroxylamin (Huhu Technologies)		PPP.1.4	1,72 (**a**)	369

Quy trình tổng quát QQQ: Chuyển hóa qua trung gian axit *t*-butyl este thành axit carboxylic bằng TFA

Cho TFA (từ 10-400 đương lượng, tốt hơn là 200-250 đương lượng) vào *t*-butyl este (tốt hơn là 1 đương lượng). Duy trì phản ứng này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20-60 °C (tốt hơn là khoảng 25 °C) trong khoảng từ 0,5-16 giờ (tốt hơn là khoảng 1 giờ). Trong trường hợp bất kỳ trong đó có mặt nhóm không bền axit bổ sung (ví dụ, nhóm Boc) nhóm này có thể cũng được phân giải trong phản ứng này. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được có thể được sử dụng không cần tinh chế tiếp hoặc hòa tan trong dung môi hữu cơ như DCM hoặc EtOAc (tốt hơn là DCM) và được rửa bằng dung dịch nước bazơ vô cơ như $NaHCO_3$ hoặc Na_2CO_3 (tốt hơn là dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa). Tùy ý rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô qua $MgSO_4$ khan hoặc Na_2SO_4, và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất mong muốn.

Minh họa Quy trình tổng quát QQQ

Ví dụ điều chế QQQ.1: axit 4-(xyclopropansulfonamidometyl)-2-etylxyclopentancarboxylic



Khuấy *tert*-butyl 4-(xyclopropansulfonamidometyl)-2-etylxyclopentancarboxylat (0,080 g, 0,241 mmol, được điều chế sử dụng **K** từ Ví dụ điều chế 21 và xyclopropylsulfonyl clorua) trong TFA (4 mL, 51,9 mmol) ở nhiệt độ khoảng 25°C

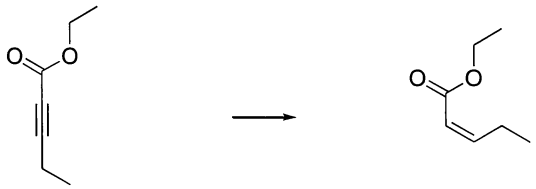
trong khoảng 1 giờ. Loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm thu được *axit 4-(xyclopropansulfonamidometyl)-2-etylxyclopentancarboxylic* thô (0,066 g, 100%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,81 phút; MS *m/z:* 276 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát RRR: Khử alkyn thành alken

Cho vào bình đáy tròn đã được nạp chất xúc tác hydro hóa (tốt hơn là chất xúc tác Lindlar) (từ 0,001 đến 1 đương lượng, tốt hơn là 0,01 đương lượng) dung môi (tốt hơn là THF) và chất phụ gia để ngăn ngừa sự khử quá mức (như pyridin hoặc quinolin, tốt hơn là pyridin) với tỷ lệ từ 5:1 đến 20:1 (tốt hơn là 10:1) sau đó đến alkyn (1 đương lượng). Sục khí hydro vào hỗn hợp phản ứng trong khoảng từ 5-30 phút (tốt hơn là khoảng 10 phút) và duy trì bầu khí hydro thông qua khí cầu. Sau khoảng từ 1-40 giờ (tốt hơn là khoảng 15 giờ) lọc hỗn hợp phản ứng, pha loãng bằng dung môi hữu cơ (tốt hơn là Et_2O) và rửa bằng dung dịch $CuSO_4$ bão hòa, sau đó đến nước. Tách riêng lớp hữu cơ, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát RRR

Ví dụ điều chế RRR.1: (Z)-etyl pent-2-enoat



Cho etyl pent-2-ynoat (5,22 mL, 39,6 mmol) vào bột nhão chứa chất xúc tác Lindlar (0,844 g, 0,396 mmol) trong THF (100 mL) và pyridin (10,00 mL). Sục khí hydro vào hỗn hợp phản ứng trong khoảng 10 phút và duy trì khí hydro thông qua khí cầu. Sau khoảng 15 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng đệm Celite®, pha loãng bằng Et_2O (30 mL) và rửa bằng dung dịch $CuSO_4$ bão hòa (40 mL), sau đó đến nước (40 mL). Tách riêng lớp hữu cơ, làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc trong chân không thu được *(Z)-etyl pent-2-enoat* dạng thô (5 g, 98%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,05 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 2,65 (m, 2H), 4,18 (q, 2 H), 5,72 (m, 1H), 6,21 (m, 1H).

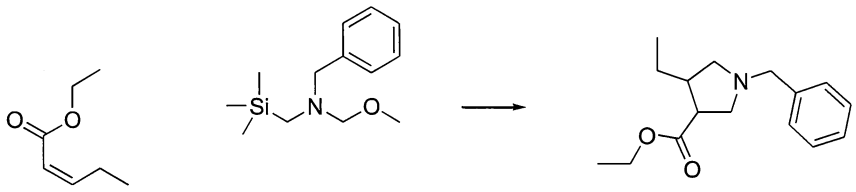
Quy trình tổng quát SSS: Thêm vòng 1,3-lưỡng cực để tạo ra pyrolidin

Cho axit (tốt hơn là TFA) (từ 0,001-1 đương lượng, tốt hơn là 0,01 đương lượng) vào dung dịch chứa tiền chất 1,3-dipol (từ 0,5-3 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng) và dipolarophil (từ 0,5-3 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (tốt hơn là DCM) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0-45°C (tốt hơn là nhiệt độ trong

phòng). Sau khoảng từ 1-60 giờ (tốt hơn là khoảng 48 giờ) cô đặc hỗn hợp này trong chân không thu được sản phẩm cộng-xyclo thô.

Minh họa Quy trình tổng quát SSS

Ví dụ điều chế SSS.1: *cis*-etyl 1-benzyl-4-etylpyrolidin-3-carboxylat



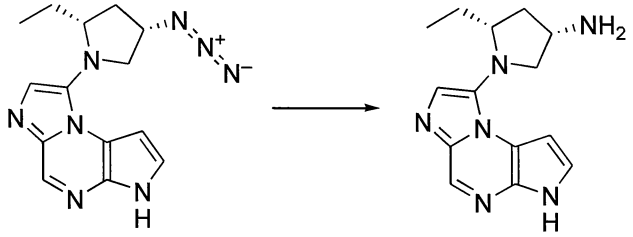
Cho TFA (0,030 mL, 0,390 mmol) vào dung dịch chứa *N*-benzyl-1-metoxy-*N*-((trimetylsilyl)metyl)metanamin (9,98 mL, 39,0 mmol,) và (*Z*)-etyl pent-2-enoat (5 g, 39,0 mmol, Ví dụ điều chế RRR.1) trong DCM (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khoảng 2 ngày, cô đặc hỗn hợp phản ứng này trong chân không thu được *cis-etyl 1-benzyl-4-etylpyrolidin-3-carboxylat dạng* thô (9,8 g, 96%) là dầu. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 0,51 phút; MS *m/z*: 262 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát TTT: Sự hydro hóa azit thành amin

Cho chất xúc tác như 20% trọng lượng paladi hydroxit trên cacbon hoặc 10% trọng lượng paladi trên cacbon (tốt hơn là paladi hydroxit trên cacbon, từ 0,05-0,5 đương lượng, tốt hơn là 0,15 đương lượng) vào azit (tốt hơn là 1 đương lượng) trong EtOH, MeOH, EtOAc hoặc THF (tốt hơn là EtOH) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường dưới áp suất khí quyển hydro trong từ 1-24 giờ, tốt hơn là khoảng 2 giờ. Loại bỏ chất xúc tác này bằng cách lọc qua miếng đệm Celite® và cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được sản phẩm mong muốn.

Minh họa Quy trình tổng quát TTT

Ví dụ điều chế TTT.1: (3*S*,5R)-*5*-etyl-1-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)pyrolidin-3-amin



Cho 20% paladi hydroxit trên cacbon (0,05 g, 0,071 mmol) vào dung dịch chứa 8-((2*R*,4*S*)-4-azido-2-etylpyrolidin-1-yl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (0,136 g, 0,459 mmol, được điều chế sử dụng **S** từ ví dụ 3 Bước E và *tert*-butyl bromaxetat, **E**

bằng HCl, **H** bằng (2*R*,4*S*)-4-azido-2-metylpyrolidin (được điều chế từ (2*R*,4*S*)-tert-butyl 4-azido-2-metylpyrolidin-1-carboxylat như được mô tả chi tiết trong Rosen, T.; Chu, D. T. W.; Lico, I. M.; Fernandes, P. B.; Marsh, K.;Shen, L.; Cepa, V. G.; Pernet, A. G. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1598-1611, sau đó E bằng HCl), **OO**, **D** bằng NaOH) trong EtOH (15 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng dưới áp suất khí quyển hydro trong 2 giờ. Loại bỏ chất xúc tác này bằng cách lọc qua miếng đệm Celite® và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm thu được *(3S,5R)-5-etyl-1-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)pyrolidin-3-amin* (0,11 g, 89%) là chất rắn vô định hình màu trắng đục. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,00 phút; MS *m/z* 271 $(M+H)^+$.

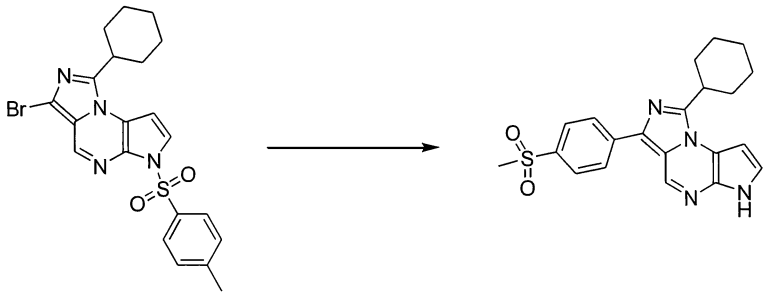
Quy trình tổng quát UUU: Phản ứng của aryl hoặc heteroaryl halogenua với axit boronic hoặc boronat este sau khi loại bỏ bảo vệ tosyl

Cho chất xúc tác palađi (ví dụ tris(benzylideneaxeton)dipaladi(0), tetrakis (triphenylphosphin)paladi(0), bis(axetato)triphenylphosphinpaladi(II), FibreCat ™ 1032 liên kết polyme, phức hệ (1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)diclopaladi(II) với DCM, hoặc diclobis(triphenylphosphin)paladi(II); tốt hơn là diclobis(triphenylphosphin) paladi(II) (từ 0,01-0,20 đương lượng, tốt hơn là 0,1 đương lượng)) vào hỗn hợp chứa aryl halogenua (tốt hơn là 1 đương lượng), axit boronic hoặc boronat este (từ 1-1,75 đương lượng, tốt hơn là 1,1 đương lượng), và bazơ vô cơ (ví dụ, kali florua, natri cacbonat hoặc xesi cacbonat, tốt hơn là xesi cacbonat (từ 2-16 đương lượng, tốt hơn là 2,5 đương lượng) trong dung môi (ví dụ THF, DME, DMF, 1,4-dioxan, DME/nước, 1,4-dioxan/nước, toluen/EtOH/nước, 1,4-dioxan/EtOH/nước, nước; tốt hơn là 1,4-dioxan/EtOH/nước). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40-120°C (tốt hơn là khoảng 60°C) trong khoảng từ 1-24 giờ (tốt hơn là khoảng 6 giờ), hoặc gia nhiệt nóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100-200 °C (tốt hơn là khoảng 120°C trong khoảng từ 5-60 phút (tốt hơn là khoảng 20 phút) trong vi sóng (tốt hơn là thời gian biến đổi 5 phút, công suất tối đa 300 oát, áp suất tối đa 250psi). Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và được tiến hành sử dụng một trong số các phương pháp sau. Phương pháp 1. Đối với các phản ứng chứa nước, hỗn hợp phản ứng này có thể được pha loãng bằng dung môi hữu cơ (như DCM hoặc EtOAc). Tách riêng các lớp này, dung dịch hữu cơ này tùy ý được rửa bằng nước và/hoặc nước muối, làm khô qua $MgSO_4$ khan hoặc Na_2SO_4, lọc, và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm thu được chất trung gian. Phương pháp 2. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm

và tùy ý tinh chế sử dụng một hoặc nhiều phương pháp tinh chế được mô tả trên đây thu được chất trung gian. Cho vào chất trung gian này dung môi hữu cơ (như 1,4-dioxan, MeOH, hoặc THF/MeOH, tốt hơn là 1,4-dioxan) và bazơ chứa nước (như dung dịch Na_2CO_3 hoặc dung dịch nước NaOH, từ 1-30 đương lượng, tốt hơn là từ 2-3 đương lượng cho dung dịch nước NaOH, tốt hơn là từ 15-20 cho dung dịch Na_2CO_3). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25-100 °C (tốt hơn là khoảng 60°C) trong khoảng từ 1-72 giờ (tốt hơn là khoảng 1-16 giờ) hoặc ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80-200 °C (tốt hơn là khoảng 100 °C) trong khoảng từ 10-60 phút (tốt hơn là khoảng 15 phút) trong vi sóng (tốt hơn là thời gian biến đổi 5 phút, công suất tối đa 300 oát, áp suất tối đa 250psi). Trong các trường hợp trong đó phản ứng này không được tiến hành hoàn toàn như được theo dõi bằng TLC, LC/MS, hoặc HPLC, bổ sung tiếp bazơ chứa nước (như dung dịch nước Na_2CO_3, từ 10-20 đương lượng, tốt hơn là 10 đương lượng hoặc dung dịch nước NaOH, từ 1-5 đương lượng, tốt hơn là từ 1-2 đương lượng) và/hoặc đồng dung môi (như EtOH). Tiếp tục phản ứng này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25-100°C (tốt hơn là khoảng 60 °C) trong khoảng từ 0,25-3 giờ (tốt hơn là khoảng 1-2 giờ) hoặc ở nhiệt độ khoảng từ 80-100°C (tốt hơn là khoảng 100 °C) trong khoảng từ 10-60 phút (tốt hơn là khoảng 15 phút) trong vi sóng. Trong trường hợp bất kỳ trong đó có mặt nhóm không bền với bazơ bổ sung (ví dụ, nhóm este hoặc xyano), nhóm này có thể cũng được thủy phân tiếp. Tiếp tục phản ứng này sử dụng một trong số các phương pháp sau. Phương pháp 1. Tùy ý loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm và trung hòa dung dịch nước này bằng việc bổ sung dung dịch axit thích hợp (như dung dịch HCl). Bổ sung dung môi hữu cơ thích hợp (như EtOAc hoặc DCM) và nước, tách riêng các lớp này, và làm khô dung dịch hữu cơ qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc đến khô dưới áp suất giảm thu được hợp chất mong muốn. Phương pháp 2. Tùy ý loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm, bổ sung dung môi hữu cơ thích hợp (như EtOAc hoặc DCM) và nước, tách riêng các lớp này, và làm khô dung dịch hữu cơ qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc đến khô dưới áp suất giảm thu được hợp chất mong muốn. Phương pháp 3. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm và tinh chế trực tiếp bằng một trong số các phương pháp sau thu được hợp chất mong muốn.

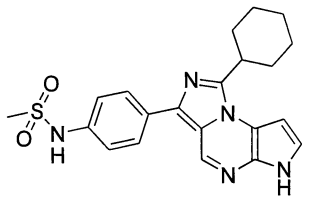
Minh họa Quy trình tổng quát UUU

Ví dụ UUU.1: 1-xyclohexyl-3-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin



Nạp vào lọ vi sóng 3-brom-1-xyclohexyl-6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (0,050 g, 0,11 mmol, Ví dụ điều chế MM,1), axit 4-(metylsulfonyl)phenylbonic (0,023 g, 0,12 mmol, Acros), xesi cacbonat (0,086 g, 0,26 mmol), diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,0066 g, 0,0000094 mmol), và 1,4-dioxan (0,42 mL), EtOH (0,42 mL), và nước (0,21 mL). Đóng nắp lọ này và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ khoảng 120°C trong khoảng 20 phút (thời gian biến đổi 5 phút, công suất tối đa 300 oát, áp suất tối đa 250psi) trong vi sóng. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm thu được chất rắn hòa tan trong 1,4-dioxan (1,0 mL) và chuyển vào lọ vi sóng. Bổ sung dung dịch NaOH 2 N (0,11 mL, 0,21 mmol) và đóng nắp lọ này. Gia nhiệt dung dịch này đến nhiệt độ khoảng 100°C trong khoảng 15 phút trong vi sóng (công suất tối đa 300W, áp suất tối đa 250psi, thời gian biến đổi 5 phút). Bổ sung DCM (10 mL) và dung dịch NH_4Cl bão hòa (5 mL) vào dung dịch phản ứng này. Tách riêng các lớp và chiết dung dịch nước này bằng DCM bổ sung (5 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc đến khô dưới áp suất giảm thu được chất rắn màu nâu sáng. Khi bổ sung DCM (1 mL), tạo thành kết tủa màu vàng thu được bằng lọc chân không và làm khô qua đêm trên phễu Buchner thu được *1-xyclohexyl-3-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin* (0,017 g, 41%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,39 phút; MS *m/z*: 395 $(M+H)^+$.

Bảng UUU.1 Các ví dụ được điều chế từ 3-brom-1-xyclohexyl-6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (Ví dụ điều chế MM.1) sử dụng Quy trình tổng quát UUU

Axit boronic hoặc boronat este	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)phenyl)metansulfonamit		UUU.1.1	2,25 (**a**)	410

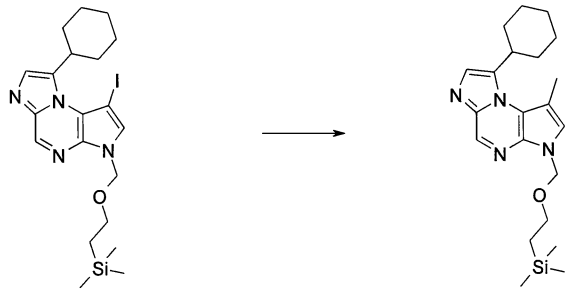
Quy trình tổng quát VVV: Phản ứng của aryl hoặc heteroaryl halogenua với axit boronic hoặc boronat este

Cho chất xúc tác paladi (ví dụ tris(benzylideneaxeton)dipaladi(0), tetrakis (triphenylphosphin)paladi(0), bis(axetato)triphenylphosphinpaladi(II), FibreCat ™ 1032 được liên kết polyme, phức hệ (1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)diclopaladi(II) với DCM, hoặc diclobis(triphenylphosphin)paladi(II); tốt hơn là tris(benzylideneaxeton) dipaladi(0), từ 0,01-0,20 đương lượng, tốt hơn là 0,1 đương lượng) vào hỗn hợp chứa aryl halogenua (tốt hơn là 1 đương lượng), axit boronic hoặc boronat este (từ 1-1,75 đương lượng, tốt hơn là 1,1 đương lượng), và bazơ vô cơ (ví dụ, kali florua, natri cacbonat hoặc xesi cacbonat, tốt hơn là xesi cacbonat) (từ 1,1-16 đương lượng, tốt hơn là 2 đương lượng) trong dung môi (ví dụ THF, DME, DMF, 1,4-dioxan, DME/nước, 1,4-dioxan/nước, toluen/EtOH/nước, 1,4-dioxan/EtOH/nước hoặc nước; tốt hơn là 1,4-dioxan) và tùy ý bổ sung (ví dụ trixyclohexylphosphin, tri-*t*-butyl-phosphan; tốt hơn là trixyclohexylphosphin (từ 0,01-1,0 đương lượng, tốt hơn là 0,16 đương lượng)). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40-120°C (tốt hơn là khoảng 85°C) trong khoảng 1-24 giờ (tốt hơn là khoảng 2 giờ), hoặc ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100-200 °C (tốt hơn là khoảng 120 °C) trong khoảng 5-60 phút (tốt hơn là khoảng 20 phút) trong vi sóng (tốt hơn là thời gian biến đổi 5 phút, công suất tối đa 300 oát, áp suất tối đa 250psi). Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và được tiến hành sử dụng một trong số các phương pháp sau. Phương pháp 1. Cho các phản ứng chứa nước, hỗn hợp phản ứng có thể được pha loãng bằng dung môi hữu cơ (như DCM hoặc EtOAc). Tách riêng các lớp này, dung dịch hữu cơ tùy ý được rửa bằng nước

và/hoặc nước muối, làm khô qua $MgSO_4$ hoặc Na_2SO_4 khan, lọc, và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm thu được hợp chất mong muốn. Phương pháp 2. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm và tùy ý tinh chế sử dụng một hoặc nhiều phương pháp tinh chế được mô tả trên đây thu được hợp chất mong muốn. Phương pháp 3. Loại bỏ chất xúc tác này bằng cách lọc và cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát VVV

Ví dụ điều chế VVV.1: 8-xyclohexyl-1-metyl-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin



Cho xesi cacbonat (0,131 g, 0,403 mmol), trixyclohexylphosphin (20% trọng lượng dung dịch trong toluen, 0,045 g, 0,032 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,018 g, 0,020 mmol) và trimetylborat (0,033 g, 0,262 mmol) vào dung dịch chứa 8-xyclohexyl-1-iodo-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (0,100 g, 0,201 mmol, được điều chế sử dụng **GGG** bằng 8-xyclohexyl-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin [WO2009152133A1], **KK**) trong 1,4-dioxan (1 mL). Loại bỏ khí hỗn hợp này và gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 85 °C trong khoảng 2 giờ. Lọc bỏ chất xúc tác. Cô đặc dịch lọc và tinh chế bằng RP-HPLC (Bảng 1, Phương pháp **s**) thu được *8-xyclohexyl-1-metyl-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin* (0,032 g, 41%) là dầu trong: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 3,41 phút; MS *m/z*: 385 $(M+H)^+$.

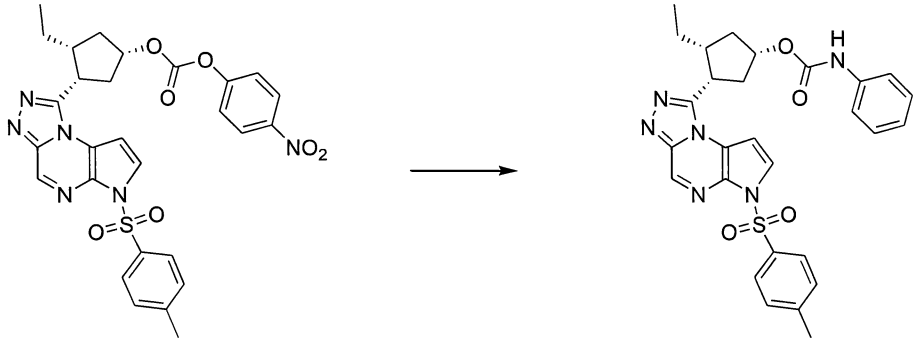
Quy trình tổng quát WWW: Tạo ra carbamat

Cho cacbonat hoặc dung dịch chứa cacbonat (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như THF hoặc 1,4 dioxan, tốt hơn là 1,4-dioxan) vào amin (từ 2-10 đương lượng, tốt hơn là 5 đương lượng) và DMAP (0-5 đương lượng, tốt hơn là 2 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như THF hoặc 1,4-dioxan, tốt hơn là 1,4-dioxan) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 80°C (tốt hơn là khoảng 40°C). Sau khoảng từ 1-16 giờ (tốt hơn là khoảng 2 giờ), hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm

hoặc tùy ý pha loãng bằng dung môi hữu cơ (như Et_2O, EtOAc hoặc DCM, tốt hơn là EtOAc), rửa bằng nước và bazơ chứa nước (như Na_2CO_3 bão hòa hoặc $NaHCO_3$ và nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát WWW

Ví dụ điều chế WWW.1: (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl phenylcarbamat



Cho dung dịch chứa (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo [4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl 4-nitrophenyl cacbonat (0,080 g, 0,135 mmol, được điều chế từ Ví dụ 42 Bước N) trong 1,4-dioxan (1 mL) vào anilin (0,063 g, 0,677 mmol) và DMAP (0,033 g, 0,271 mmol) trong 1,4-dioxan (1 mL) ở nhiệt độ khoảng 40°C. Sau khoảng 2 giờ, loại bỏ dung môi và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel (12 g) rửa giải bằng từ 0-40% EtOAc trong DCM thu được *(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl phenylcarbamat* (0,0468 g, 63%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,58 phút; MS *m/z*: 545 $(M+H)^+$.

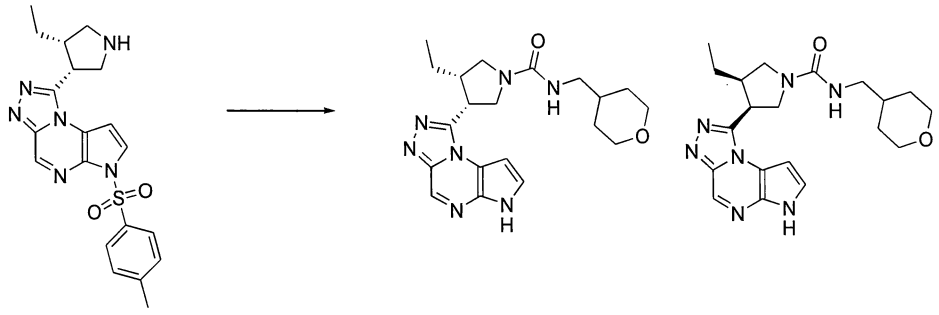
Quy trình tổng quát XXX: Sự tạo thành ure có sự mất nhóm bảo vệ

Cho bazơ hữu cơ, như TEA, DIEA, pyridin (tốt hơn là DIEA) (từ 1-10 đương lượng, tốt hơn là từ 1-5 đương lượng) sau đó đến CDI (từ 1- 5 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng) vào dung dịch hoặc bột nhão chứa amin hoặc muối amin (từ 1-3 đương lượng, tốt hơn là từ 1-2 đương lượng) trong dung môi hữu cơ như DCM, THF, hoặc DMF (tốt hơn là THF) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 – 80°C (tốt hơn là khoảng 20°C). Sau khoảng từ 0,5-24 giờ (tốt hơn là khoảng từ 1-3 giờ), bổ sung amin bậc hai hoặc muối amin (từ 1-10 đương lượng, tốt hơn là từ 1-3 đương lượng) dạng nguyên chất hoặc là dung dịch hoặc bột nhão trong dung môi hữu cơ như DCM, THF, hoặc DMF (tốt hơn là THF). Giữ phản ứng này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 – 80°C trong khoảng từ 2 – 24 giờ (tốt hơn là khoảng 16 giờ). Nếu phản ứng này chưa hoàn thành, có thể gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40- 80°C (tốt hơn là 55°C).

Ngoài ra, có thể bổ sung tiếp amin hoặc muối amin (từ 1- 50 đương lượng, tốt hơn là 20 đương lượng), và/hoặc DMAP (từ 1-10 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng). Giữ phản ứng này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20- 80 °C trong khoảng từ 24-96 giờ (tốt hơn là 72 giờ). Bước này có thể được lặp lại nếu phản ứng này chưa hoàn thành bằng TLC, LC/MS, hoặc HPLC. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường. Tùy ý phân chia hỗn hợp phản ứng này giữa dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM) và bazơ chứa nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa hoặc dung dịch Na_2CO_3 bão hòa, tốt hơn là dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa). Theo cách khác, cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm và phân chia phần còn lại như trên. Trong trường hợp, lớp nước này sau đó tùy ý được chiết bằng dung môi hữu cơ bổ sung như EtOAc hoặc DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp có thể tùy ý được rửa bằng nước muối và cô đặc trong chân không hoặc làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan và sau đó gạn hoặc lọc trước khi cô đặc dưới áp suất giảm. Tùy ý là, cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm và tinh chế trực tiếp phần còn lại này.

Minh họa Quy trình tổng quát XXX

Ví dụ điều chế XXX.1: (*cis*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)-*N*-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metyl)pyrolidin-1-carboxamit

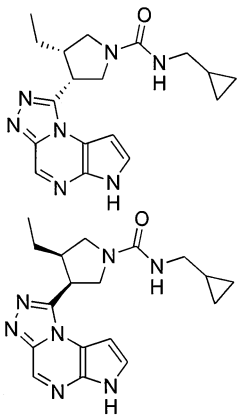


CIS

Cho DIEA (0,150 mL, 0,861 mmol) và CDI (0,027 g, 0,168 mmol) vào dung dịch chứa 1-((cis)-4-etylpyrolidin-3-yl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin · hydroclorua (0,075 g, 0,168 mmol, Ví dụ 36, bước F) trong THF (1,00 mL). Sau khoảng 1 giờ, bổ sung 4-aminometyltetrahydropyran (0,020 g, 0,17 mmol, Acros) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 55°C trong khoảng 24 giờ. Bổ sung DMAP (0,021 g, 0,168 mmol) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ khoảng 55°C trong khoảng 48 giờ. Bổ sung 4-aminometyltetrahydropyran (0,400 g, 3,47 mmol, Acros) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ

khoảng 55°C trong khoảng 24 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Sắc ký nguyên liệu thô bằng RP-HPLC (Bảng 1, Phương pháp **m**) thu được (*cis*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)-*N*-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metyl)pyrolidin-1-carboxamit (0,007 g, 10%) là sản phẩm: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,32 phút; MS *m/z*: 398 $(M+H)^+$.

Bảng XXX.1 Tạo thành ure bị mất nhóm bảo vệ (được điều chế từ Ví dụ 36, bước F) sử dụng Quy trình tổng quát XXX

Nguyên liệu ban đầu amin	**Sản phẩm**	**Ví dụ**	**R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
xyclopropylmetanamin		XXX.1	1,62 (**a**)	354

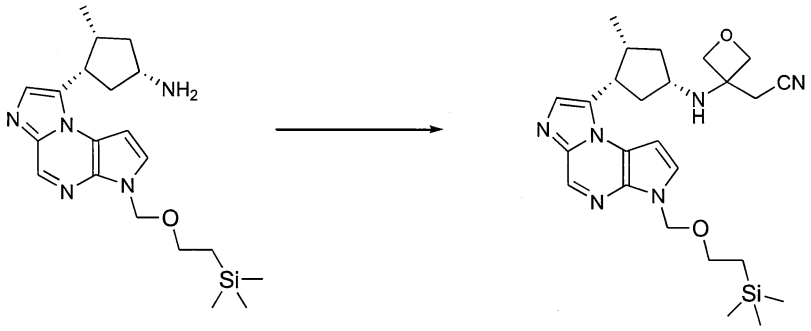
Quy trình tổng quát YYY: Phản ứng cộng Michael

Cho tùy ý bazơ hữu cơ (như TEA, DIEA, hoặc DBU, tốt hơn là DBU, từ 1-5 đương lượng, tốt hơn là từ 1-2 đương lượng) vào hỗn hợp chứa chất ái nhân (như amin hoặc rượu, tốt hơn là 1 đương lượng) và chất nhận Michael (từ 0,5-30 đương lượng, tốt hơn là từ 2-5 đương lượng) tùy ý trong dung môi hữu cơ (như DMF, EtOH hoặc MeCN, tốt hơn là DMF). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 - 120 °C (tốt hơn là khoảng 80 °C) trong khoảng từ 2 – 60 giờ (tốt hơn là khoảng từ 12-16 giờ). Tùy ý bổ sung tiếp chất nhận Michael (từ 0,5-30 đương lượng, tốt hơn là từ 2-5 đương lượng) sau đó bổ sung tùy ý bazơ hữu cơ (như TEA, DIEA, hoặc DBU, tốt hơn là DBU, từ 1-5 đương lượng, tốt hơn là từ 1-2 đương lượng) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 - 120°C (tốt hơn là khoảng 80 °C) trong khoảng từ 2 – 60 giờ (tốt hơn là khoảng từ 2-5 giờ). Trong các trường hợp trong đó phản ứng này không tiến hành hoàn toàn như được theo dõi bằng TLC, LC/MS, hoặc HPLC, đưa lại hỗn hợp phản ứng này vào các điều kiện được mô tả trước đó. Sau đó hỗn hợp phản

ứng này được làm mát đến nhiệt độ môi trường. Tùy ý, bổ sung DCM và lọc huyền phù này. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này hoặc dịch lọc tùy ý dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát YYY

Ví dụ điều chế YYY.1: 2-(3-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentylamino)oxetan-3-yl)axetonitril



Cho 2-(oxetan-3-ylidene)axetonitril (0,298 g, 3,14 mmol, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*(8), 3227) vào dung dịch chứa (1*S*,3*R*,4*S*)-3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl) etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentanamin (0,605 g, 1,569 mmol, được điều chế sử dụng **FFFFF** từ Ví dụ điều chế 33, **GGGGG** bằng Ví dụ điều chế E.1.1, **KKKK** bằng PFPAA, **D** bằng NaOH, **KK**, **Y**) trong DMF (6 mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 15 giờ. Bổ sung 2-(oxetan-3-yliden)axetonitril (0,149 g, 1,569 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 3,5 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, cô đặc trong chân không và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng từ 0% đến 10% MeOH trong DCM. Tinh chế lần hai bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng từ 50% đến 100% EtOAc trong heptan sau đó bằng 10% MeOH trong DCM thu được *2-(3-((1S,3S,4R)-3-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentylamino)oxetan-3-yl)axetonitril* (0,262 g, 33%) là chất rắn nhầy màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0.75 phút; MS *m/z* 481 $(M+H)^+$.

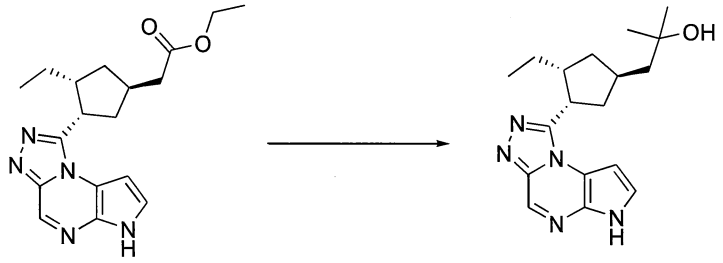
Quy trình tổng quát ZZZ: Phản ứng cộng Grignard hoặc alkyl lithi vào hợp chất chứa carbonyl

Dung dịch chứa hợp chất chứa carbonyl (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như THF, 1,4-dioxan, Et_2O, tốt hơn là THF) được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78 °C-50°C (tốt hơn là khoảng 0°C), sau đó bổ sung tùy ý chất phụ gia như như lithi clorua (từ 1-10 đương lượng, tốt hơn là 4 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như THF hoặc Et_2O, tốt hơn là THF). Cho vào dung dịch phản ứng

này dung dịch chứa chất phản ứng Grignard hoặc alkyl lithi trong dung môi hữu cơ (như THF hoặc Et_2O, tốt hơn là Et_2O) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78 °C-50°C trong khoảng từ 15 phút-2 giờ (tốt hơn là khoảng 0°C trong khoảng 20 phút) và sau đó tùy ý làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng 2-16 giờ (tốt hơn là khoảng 4 giờ). Trong các trường hợp, trong đó phản ứng này đã chưa được hoàn thành, bổ sung thêm một phần hoặc các phần dung dịch chứa chất phản ứng Grignard hoặc alkyl lithi trong dung môi hữu cơ (như THF hoặc Et_2O, tốt hơn là Et_2O) để điều khiển phản ứng này hoàn thành. Sau đó tùy ý làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78 °C-0°C (tốt hơn là khoảng -78°C) và dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa. Tùy ý khuấy hỗn hợp này trong khoảng từ 5-30 phút (tốt hơn là khoảng 5 phút) sau đó bổ sung dung môi hữu cơ (như EtOAc hoặc DCM). Tách riêng các lớp này và làm khô dung dịch hữu cơ qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát ZZZ

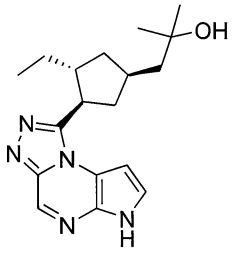
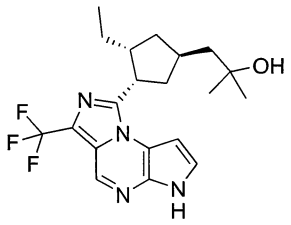
Ví dụ ZZZ.1: 1-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-metylpropan-2-ol



Cho lithi clorua trong THF (0,5 M, 3,9 mL) sau đó đến metyl magie bromua trong Et_2O (3,0 M, 0,65 mL) vào dung dịch chứa etyl 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetat (0,166 g, 0,486 mmol, Ví dụ 38, Bước H) trong THF (4 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Sau khoảng 20 phút làm ấm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng. Sau khoảng 4 giờ làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng78°C và bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (khoảng 5 mL). Sau khoảng 5 phút, làm ấm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và bổ sung EtOAc (khoảng 10 mL). Tách riêng các lớp và dung dịch hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sắc ký nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc/MeOH thu được *1-((1R,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-2-metylpropan-2-ol*

(0,118 g, 74 %) ở dạng bọt : LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,64 phút; MS *m/z* 328 $(M+H)^+$.

Bảng ZZZ.1 Các ví dụ điều chế sử dụng Quy trình tổng quát ZZZ bằng metylmagie bromua

Este	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
etyl 2-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetat (được điều chế từ Ví dụ điều chế BBBB.1*, sử dụng **W.1**, từ Ví dụ điều chế BBBB.1, **AA**, Bảng 2, phương pháp 3)		ZZZ.1.1*	1,63 (**a**)	328
etyl 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(3-(triflometyl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetat (Ví dụ BBBB.1.1*)		ZZZ.1.2*	2,33 (**a**)	395

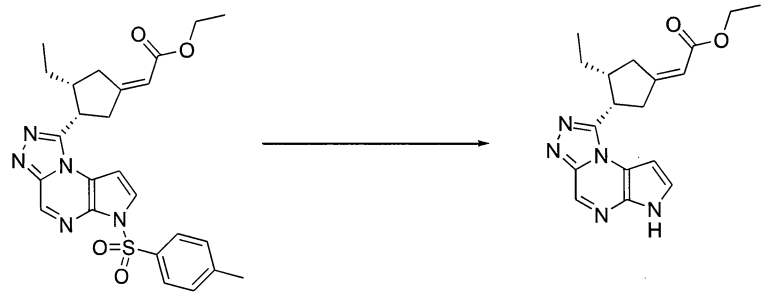
Quy trình tổng quát AAAA: Sự loại bỏ bảo vệ sulfonamit bằng DBU

Cho DBU (từ 1-30 đương lượng, tốt hơn là từ 5-6 đương lượng) vào bình chứa sulfonamit, ví dụ, pyrol được bảo vệ sulfonyl, (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như 1,4-dioxan, MeOH, hoặc THF/MeOH, MeCN, tốt hơn là MeCN). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20-100°C (tốt hơn là khoảng nhiệt độ trong phòng) trong khoảng từ 1-72 giờ (tốt hơn là khoảng 24 giờ). Trong các trường hợp trong đó phản ứng này không tiến hành hoàn toàn như được theo dõi bằng TLC, LC/MS, hoặc HPLC, gia nhiệt phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30-100°C (tốt hơn là khoảng 45°C) trong khoảng từ 1-48 giờ (tốt hơn là khoảng từ 12-24 giờ). Trong các trường hợp trong đó phản ứng này không được tiến hành hoàn toàn như được theo dõi bằng TLC, LC/MS, hoặc HPLC, bổ sung tiếp DBU (từ 1-20 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng). Bước này có thể được lặp lại nếu phản ứng này chưa hoàn thành bằng TLC, LC/MS, hoặc HPLC. Làm mát phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và tiếp tục

tiến hành sử dụng một trong số các phương pháp sau. Phương pháp 1. Tùy ý loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm, bổ sung dung môi hữu cơ thích hợp (như EtOAc hoặc DCM) và nước hoặc nước muối, tách riêng các lớp này, và làm khô dung dịch hữu cơ qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc đến khô dưới áp suất giảm thu được hợp chất mong muốn. Phương pháp 2. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm và tinh chế trực tiếp bằng một trong số các phương pháp sau.

Minh họa Quy trình tổng quát AAAA

Ví dụ điều chế AAAA.1: (*E*/*Z*)-etyl 2-((3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyliden)axetat



Cho DBU (3,70 mL, 24,51 mmol) vào dung dịch chứa (*E*/*Z*)-etyl 2-((3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyliden)axetat (2,00 g, 4,05 mmol, Ví dụ điều chế III.1) trong MeCN (20 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 16 giờ. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiêt độ khoảng 45°C trong khoảng 24 giờ. Bổ sung DBU (1,00 mL, 6,63 mmol) và tiếp tục gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 45°C trong khoảng 24 giờ. Bổ sung tiếp DBU (1,00 mL, 6,63 mmol) và tiếp tục gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 45°C trong khoảng 24 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô thông qua sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% MeOH trong DCM thu được *(E/Z)-etyl 2-((3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyliden)axetat* (0,70 g, 51%) dạng bọt màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,90-1,95 phút; MS *m/z*: 340 $(M+H)^+$.

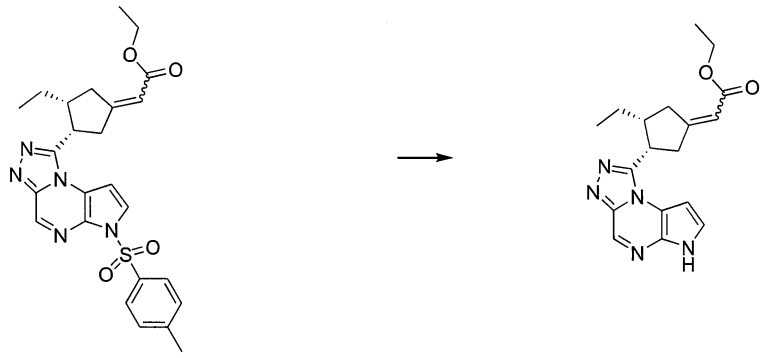
Quy trình tổng quát BBBB: Sự loại bỏ bảo vệ sulfonamit bằng TBAF

Cho TBAF (từ 1-10 đương lượng, tốt hơn là 3 đương lượng) vào dung dịch chứa sulfonamit (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (tốt hơn là THF) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -30 đến 65 °C (tốt hơn là 0°C). Có thể bổ sung tiếp TBAF (từ 1-10 đương lượng, tốt hơn là 3 đương lượng) để điều khiển phản ứng này hoàn thành.

Ngay khi phản ứng này đã được tiến hành đến mức chấp nhận, phân chia hỗn hợp phản ứng này giữa dung môi hữu cơ (như DCM hoặc EtOAc, tốt hơn là EtOAc) và pha chứa nước (như nước hoặc nước muối). Tách riêng lớp hữu cơ và tùy ý rửa bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, và/hoặc lọc trước khi cô đặc dưới áp suất giảm.

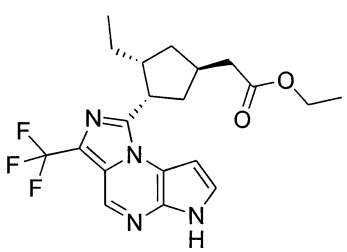
Minh họa Quy trình tổng quát BBBB

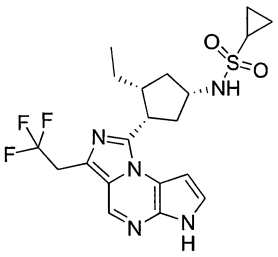
Ví dụ điều chế BBBB.1*: Etyl 2-((3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyliden)axetat



Cho dung dịch chứa TBAF (11,55 mL, 11,55 mmol, 1M trong THF) vào dung dịch chứa etyl 2-((3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyliden)axetat (1,9 g, 3,85 mmol, Ví dụ điều chế III.1) trong THF (30 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Sau khoảng 30 phút, bổ sung tiếp TBAF (7,70 mL, 7,70 mmol, 1M trong THF). Sau khoảng 1 giờ, bổ sung EtOAc và nước muối vào hỗn hợp phản ứng này. Tách riêng lớp hữu cơ, cô đặc trong chân không và tinh chế bằng sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc thu được *etyl 2-((3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyliden)axetat* (1,3 g, 100 %) là hỗn hợp chứa chất đồng phân lập thể. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,86 và 1,90 phút.; MS *m/z*: 340 $(M+H)^+$.

Bảng BBBB.1 Các ví dụ điều chế sử dụng Quy trình tổng quát BBBB

Sulfonamit	**Sản phẩm**	**Ví dụ**	**R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
etyl 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-3-(triflometyl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetat (được điều chế sử dụng **H** với Ví dụ điều chế 32, Ví dụ điều chế		BBBB.1.1	2,62 (**a**)	409

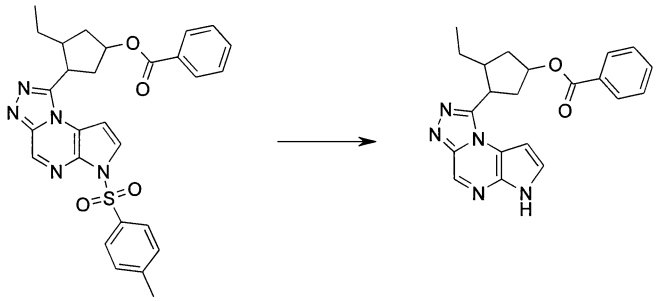
Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
31 HATU, và DIEA, và **OO**)				
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-3-(2,2,2-trifloetyl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (được điều chế sử dụng **H** với Ví dụ điều chế 30 và Ví dụ điều chế Z.1, và **OO**)		BBBB.1.X	2,04 (**a**)	456

Quy trình tổng quát CCCC: Sự loại bỏ bảo vệ sulfonamit bằng KCN

Cho KCN (từ 1-3 đương lượng, tốt hơn là 2,2 đương lượng) ở dạng dung dịch trong dung môi hữu cơ (như 1,4-dioxan, MeOH, hoặc THF, tốt hơn là MeOH) hoặc ở dạng chất rắn vào bình chứa sulfonamit, ví dụ, pyrol được bảo vệ sulfonyl, (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như 1,4-dioxan, MeOH, hoặc THF, tốt hơn là MeOH). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1-18 giờ (tốt hơn là khoảng 16 giờ). Tùy ý loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm và bổ sung dung môi hữu cơ thích hợp (như EtOAc hoặc DCM) và nước. Tách riêng các lớp này và làm khô dung dịch hữu cơ qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc hoặc gạn, và cô đặc đến khô dưới áp suất giảm và tinh chế trực tiếp bằng một trong số các phương pháp sau.

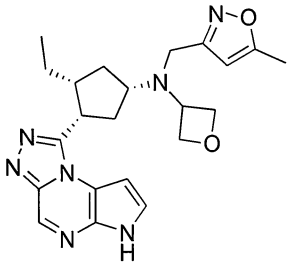
Minh họa Quy trình tổng quát CCCC

Ví dụ điều chế CCCC.1: 3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl benzoat



Cho dung dịch chứa kali xyanua (0,74 mL, 17 mmol) trong MeOH (16 mL) vào hỗn hợp chứa 3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl benzoat (5,00 g, 7,84 mmol, được điều chế sử dụng **II** từ ví dụ 4 Bước J bằng axit benzoic và **B**) trong MeOH (16 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm thu được phần còn lại. Phân chia phần còn lại giữa nước (20 mL) và DCM (20 mL). Tách riêng các lớp và chiết lớp nước bằng DCM (3 x 10 mL). Sau đó rửa phần chiết này bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được dầu thô. Sắc ký nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% MeOH trong DCM thu được *3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl benzoat* (2,30 g, 78%) là chất rắn. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,08 phút; MS *m/z*: 376 $(M+H)^+$.

Bảng CCCC.1 Các ví dụ điều chế sử dụng Quy trình tổng quát D bằng KCN

Sulfonamit	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
N-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)-*N*-((5-metylisoxazol-3-yl)metyl)oxetan-3-amin (được điều chế sử dụng **X** từ ví dụ 8 Bước M với oxetan-3-on [PharmaBlock], và **X** với 5-metylisoxazol-3-carbaldehyt)		CCCC.1.1*	1,57 (**a**)	422

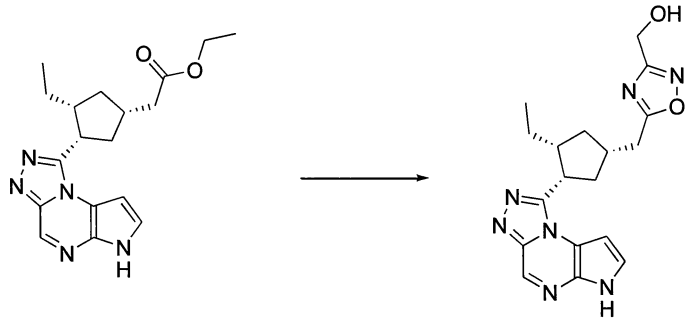
Quy trình tổng quát DDDD: Tạo ra oxadiazol

Cho bazơ (như K_2CO_3 hoặc Cs_2CO_3, từ 2 – 10 đương lượng, tốt hơn là từ 2- 4 đương lượng) và axetimidamit (từ 1-20 đương lượng, tốt hơn là từ 4- 10 đương lượng) vào dung dịch chứa carboxylic este (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như DMF, NMP, THF, MeOH/toluen, p-dioxan, hoặc MeOH, tốt hơn là MeOH/toluen). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 100-160°C (tốt hơn là khoảng 130°C) trong khoảng từ 15 phút đến 2 giờ (tốt hơn là khoảng 45 phút) dưới sự chiếu vi sóng. Trong các trường hợp trong đó phản ứng này không được tiến hành hoàn toàn như được theo dõi bằng TLC, LC/MS, hoặc HPLC, có thể bổ sung tiếp

axetimidamit (từ 1-20 đương lượng, tốt hơn là từ 3- 10 đương lượng) và/hoặc bazơ (như K_2CO_3 hoặc Cs_2CO_3, từ 2 – 10 đương lượng, tốt hơn là từ 2- 4 đương lượng). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100-160°C (tốt hơn là nằm trong khoảng từ 130 -140°C) trong khoảng từ 15 phút đến 2 giờ (tốt hơn là khoảng 45 phút) trong điều kiện chiếu tia vi sóng. Gia nhiệt tiếp có hoặc không bổ sung axetimidamit và/hoặc bazơ tùy ý được lặp lại. Theo cách khác, dung dịch chứa axetimidamit (từ 1-20 đương lượng, tốt hơn là từ 4- 10 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như THF hoặc p-dioxan, tốt hơn là THF) được bổ sung bazơ (như NaH, từ 1-5 đương lượng, tốt hơn là 3 đương lượng). Sau khoảng từ 0,5- 2 giờ (tốt hơn là khoảng 0,5 giờ), bổ sung carboxylic este (tốt hơn là 1 đương lượng). Sau khoảng từ 0,25 – 3 giờ (tốt hơn là khoảng 0,25 giờ), gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 – 120 °C (tốt hơn là khoảng 70 °C) trong khoảng từ 1-48 giờ (tốt hơn là khoảng 4 giờ). Nếu gia nhiệt phản ứng, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường. Tiếp tục phản ứng này sử dụng một trong số các phương pháp sau. Phương pháp 1. Tùy ý loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm, dung môi hữu cơ thích hợp (như EtOAc hoặc DCM) và bổ sung nước, nước muối hoặc NH_4Cl bão hòa, tách các lớp này. Rửa dung dịch hữu cơ này bằng nước, nước muối hoặc NH_4Cl bão hòa và làm khô dung dịch hữu cơ qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc đến khô dưới áp suất giảm thu được hợp chất mong muốn. Phương pháp 2. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm và tinh chế trực tiếp.

Minh họa Quy trình tổng quát DDDD

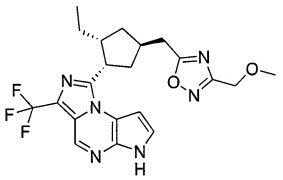
Ví dụ điều chế DDDD.1: (5-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metanol



Cho (*Z*)-*N*',2-dihydroxyaxetimidamit (0,515 g, 5,71 mmol, Tyger) và K_2CO_3 (0,195 g, 1,41 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetat (0,195 g, 0,571 mmol, Ví dụ 38,

Bước H) trong toluen (1,00 mL) và MeOH (1,000 mL). Gia nhiệt phản ứng này trong vi sóng CEM ở nhiệt độ khoảng 130°C hai lần mỗi lần khoảng 45 phút (áp suất tối đa 250psi, độ biến đổi 1 phút, tối đa 300 oát). Bổ sung (*Z*)-*N*',2-dihydroxyaxetimidamit (0,200 g, 2,22 mmol, Tyger) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này trong vi sóng CEM ở nhiệt độ khoảng 140°C trong khoảng 45 phút (áp suất tối đa 250psi, độ biến đổi 1 phút, tối đa 300 oát). Bổ sung (*Z*)-*N*',2-dihydroxyaxetimidamit (0,200 g, 2,22 mmol, Tyger) và K_2CO_3 (0,100 g, 0,725 mmol), và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này trong vi sóng CEM ở nhiệt độ khoảng 140 °C trong khoảng 45 phút (áp suất tối đa 250psi, độ biến đổi 1 phút, tối đa 300 oát). Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại bằng nước (20 mL) và EtOAc (50 mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (5 x 50 mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc thu được phần còn lại màu vàng. Tinh chế nguyên liệu thô thông qua sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% MeOH trong EtOAc thu được *(5-(((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metanol* (0.042 g, 20%) là chất rắn màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,67 phút; MS *m/z*: 368 $(M+H)^+$.

Bảng DDDD.1 Các ví dụ điều chế sử dụng Quy trình tổng quát DDDD bằng (*Z*)-*N*'-hydroxy-metoxyaxetimidamit

Este	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 1, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
etyl 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-3-(triflometyl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetat (Ví dụ BBBB.1.1*)		DDDD.1.1*	2,41 (**a**)	449

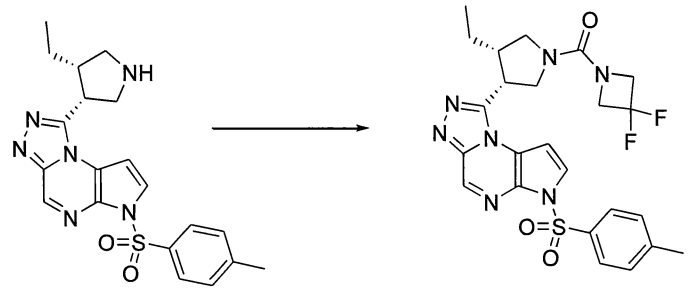
Quy trình tổng quát EEEE: Tạo ra ure sử dụng phosgen

Cho dung dịch hoặc bột nhão chứa amin hoặc muối amin (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như DCM, THF, hoặc 1,4-dioxan, tốt hơn là DCM) và bazơ hữu cơ (như TEA, DIEA, pyridin, từ 1-10 đương lượng, tốt hơn là 5 đương lượng, tốt hơn là TEA) vào dung dịch chứa phosgen (từ 1-1,5 đương lượng, tốt hơn là 1,2 đương lượng, dung dịch 20 % trong toluen) trong dung dịch hữu cơ (như DCM), dưới

khí trơ ở nhiệt độ khoảng 0 °C. Sau khoảng từ 0,5-24 giờ (tốt hơn là khoảng 40 phút) ở nhiệt độ khoảng 0°C, amin hoặc muối amin thứ hai (từ 1-10 đương lượng, tốt hơn là từ 1-3 đương lượng) được bổ sung nguyên chất hoặc ở dạng dung dịch hoặc bột nhão trong dung môi hữu cơ (như DCM, THF, hoặc DMF, tốt hơn là DCM) và bazơ hữu cơ (như TEA, DIEA, pyridin, 1-10 đương lượng, tốt hơn là 5 đương lượng, tốt hơn là TEA). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 0 °C trong từ 0,5 – 24 giờ (tốt hơn là 45 phút). Bổ sung bazơ chứa nước (như dung dịch NH_4OH hoặc dung dịch Na_2CO_3 bão hòa) có sự bổ sung tùy ý dung môi hữu cơ như EtOAc hoặc DCM. Sau đó tùy ý chiết lớp nước bằng dung môi hữu cơ bổ sung (như EtOAc hoặc DCM). Có thể tùy ý rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước hoặc nước muối và cô đặc trong chân không hoặc làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan và sau đó gạn hoặc lọc trước khi cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất mong muốn.

Minh họa Quy trình tổng quát EEEE

Ví dụ điều chế EEEE.1: (3,3-difloazetidin-1-yl)((*cis*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-yl)metanon



Cho dung dịch chứa 1-((*cis*)-4-etylpyrolidin-3-yl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (0,250 g, 0,609 mmol, Ví dụ 36, bước F) trong DCM (5,0 mL) và TEA (0,430 mL, 3,08 mmol) vào dung dịch chứa phosgen (0,400 mL, 0,761 mmol, 20% trong toluen) trong DCM (1,5 mL) dưới khí cầu N_2 ở nhiệt độ khoảng 0°C. Sau khoảng 40 phút, ở nhiệt độ khoảng 0°C, dung dịch chứa 3,3-difloazetidin · hydroclorua (0,095 g, 0,731 mmol, Matrix) và TEA (0,430 mL, 3,08 mmol) trong DCM (5.0 mL) được bổ sung nhỏ giọt và khuấy ở nhiệt độ khoảng 0°C trong khoảng 45 phút. Bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa (2 mL) và tách riêng các lớp. Chiết lớp nước bằng DCM (2 x 30 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (25 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc thu được phần còn lại màu nâu. Tinh chế nguyên liệu thô thông qua sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% MeOH trong DCM thu được *(3,3-difloazetidin-1-yl)((cis)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-*

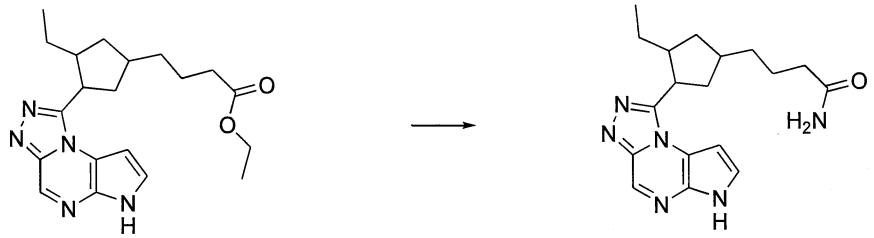
e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)pyrolidin-1-yl)metanon (0.208 g, 65%) là phần còn lại màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,17 phút; MS *m/z*: 530 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát FFFF: Sự tạo ra amit từ este

Cho dung dịch chứa amoniac trong dung môi nhận proton (như etanol, metanol hoặc nước, tốt hơn là metanol) vào bình phản ứng áp suất được nạp este (tốt hơn là 1 đương lượng). Đậy kín bình phản ứng này và duy trì nhiệt độ ở khoảng nhiệt độ môi trường đến 200 °C (tốt hơn là khoảng 85°C). Sau khoảng từ 1 đến 10 ngày (tốt hơn là khoảng 2 ngày) làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc hỗn hợp phản ứng này trong chân không thu được amit thô.

Minh họa Quy trình tổng quát FFFF

Ví dụ FFFF.1: 4-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)butanamit



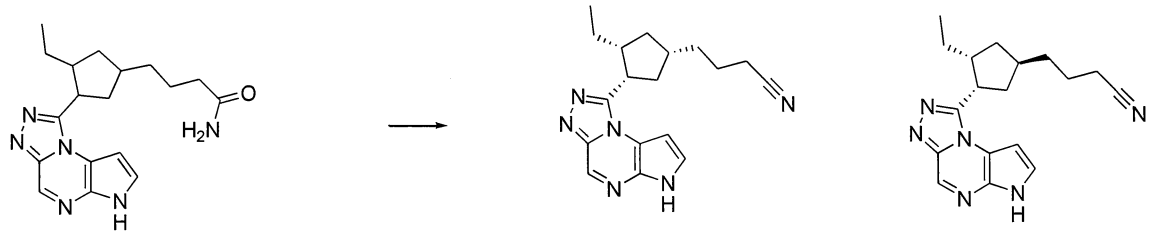
Cho vào bình phản ứng etyl 4-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)butanoat (0,080 g, 0,217 mmol, được điều chế sử dụng **III** từ Ví dụ điều chế 25 và (*E*)-etyl 4-(dietoxyphosphoryl)but-2-enoat, **W**) và amoniac (7 N trong MeOH, 6,2 mL, 43,3 mmol). Hàn kín bình phản ứng này và gia nhiệt đến nhiệt độ khoảng 85°C. Sau khoảng 2 ngày, làm mát ống này đến nhiệt dộ trong phòng và cô đặc hỗn hợp phản ứng này trong chân không thu được *4-((3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)butanamit* (0,074 g, 100%) là chất rắn được sử dụng không cần tinh chế tiếp: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 0.50 min.; MS *m/z*: 341 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát GGGG: Sự tạo ra a nitril từ amit bậc một

Cho chất phản ứng khử nước (như TFAA hoặc $SOCl_2$, tốt hơn là TFAA) (từ 1-20 đương lượng, tốt hơn là 10 đương lượng) vào dung dịch chứa amit bậc một (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như DCM, THF, DCE, tốt hơn là DCM). Sau khoảng từ 1-20 giờ (tốt hơn là khoảng 4 giờ) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 60°C (tốt hơn là nhiệt độ môi trường) cô đặc hỗn hợp phản ứng này trong chân không.

Minh họa Quy trình tổng quát GGGG

Ví dụ GGGG.1: 4-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)butannitril và 4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)butannitril



Cho TFAA (0,373 mL, 2,64 mmol) vào dung dịch chứa 4-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)butanamit (0,090 g, 0,264 mmol, Ví dụ FFFF.1) trong DCM (3 mL). Sau khoảng 4 giờ ở nhiệt độ môi trường, cô đặc hỗn hợp phản ứng này trong chân không và tinh chế bằng HPLC điều chế không đối xứng (Bảng 2, Phương pháp **33**) thu được *4-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)butannitril* (0,013 g, 15%) (rt = 16,1 phút, hoặc = âm) LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,79 phút; MS *m/z*: 323 $(M+H)^+$ và *4-((1R,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)butannitril* (0,010 g, 12%) (rt = 13,7 phút, hoặc = âm) LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,79 phút; MS *m/z*: 323 $(M+H)^+$ là các chất rắn.

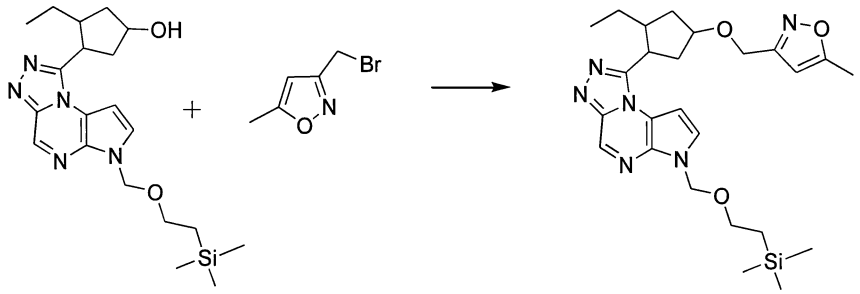
Quy trình tổng quát HHHH: *O*-alkyl hóa bằng KOH hoặc NaOH và TBAB

Cho vào rượu (tốt hơn là 1 đương lượng) bazơ chứa nước (như 50% trọng lượng/thể tích KOH hoặc 50% trọng lượng/thể tích NaOH, từ 1-60 đương lượng, tốt hơn là từ 11-24 đương lượng) và dung môi (như 1,4-dioxan hoặc THF, tốt hơn là 1,4-dioxan) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45-100°C (tốt hơn là khoảng 70°C). Cho vào hỗn hợp phản ứng này alkyl halogenua hoặc mesylat (từ 1-30 đương lượng, tốt hơn là từ 8-16 đương lượng), và TBAB (từ 0,05-2 đương lượng, tốt hơn là từ 0,08-1,6 đương lượng) và khuấy trong khoảng từ 8-48 giờ (tốt hơn là khoảng 24 giờ). Theo cách khác, trật tự bổ sung có thể được đảo lộn. Trong các trường hợp, trong đó phản ứng này không được tiến hành hoàn toàn như được theo dõi bằng TLC, LC/MS, hoặc HPLC, có thể đưa lại phản ứng này gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25-100°C (tốt hơn là khoảng 70°C) trong khoảng từ 2-48 giờ (tốt hơn là khoảng từ 8-24 giờ) có sự bổ sung tùy ý nhiều bazơ hơn (như 50% thể tích dung dịch KOH hoặc 50% thể tích dung dịch NaOH, từ 1-60 đương lượng, tốt hơn là từ 11-24

đương lượng), dung môi (như 1,4-dioxan hoặc THF tốt hơn là 1,4-dioxan), alkyl halogenua hoặc mesylat (từ 1-30 đương lượng, tốt hơn là từ 8-16 đương lượng), và/hoặc TBAB (từ 0,05-2 đương lượng, tốt hơn là từ 0,08-1,5 đương lượng). Quá trình này lặp lại cho tới khi phản ứng không xảy ra nữa. Sau khi làm mát đến nhiệt độ môi trường, tiếp tục phản ứng này sử dụng một trong số các phương pháp sau. Phương pháp 1: Bổ sung dung môi hữu cơ như EtOAc hoặc DCM có sự bổ sung tùy ý nước hoặc nước muối và tách riêng các lớp này. Sau đó tùy ý chiết lớp nước bằng dung môi hữu cơ bổ sung như EtOAc hoặc DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp tùy ý được rửa bằng nước muối hoặc nước, làm khô qua $MgSO_4$ khan hoặc Na_2SO_4, lọc hoặc gạn, và cô đặc dưới áp suất giảm. Phương pháp 2: Hỗn hợp phản ứng chứa chất kết tủa có thể được lọc. Cho vào dịch lọc này dung môi hữu cơ như EtOAc hoặc DCM có sự bổ sung tùy ý nước hoặc nước muối và tách riêng các lớp này. Sau đó tùy ý chiết lớp nước bằng dung môi hữu cơ bổ sung như EtOAc hoặc DCM. Các lớp hữu cơ tùy ý được rửa bằng nước muối hoặc nước, làm khô qua $MgSO_4$ hoặc Na_2SO_4 khan, lọc hoặc gạn, và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát HHHH

Ví dụ điều chế HHHH.1: 3-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)metyl)-5-metylisoxazol



Gia nhiệt hỗn hợp chứa 3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanol (0,072 g, 0,179 mmol, Ví dụ 35, Bước H), dung dịch KOH (50% trọng lượng/thể tích 0,118 g, 2,10 mmol) và 1,4-dioxan (0,1 mL) đến nhiệt độ khoảng 70°C. Cho vào hỗn hợp phản ứng này 3-(brommetyl)-5-metylisoxazol (0,063 g, 0,359 mmol, Maybridge) và TBAB (0,004 g, 0,01 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 24 giờ. Cho vào hỗn hợp phản ứng này 3-(brommetyl)-5-metylisoxazol (0,063 g, 0,36 mmol, Maybridge) và dung dịch KOH (50% trọng lượng/thể tích 0,118 g, 2,10 mmol) và liên tục khuấy trong khoảng 24

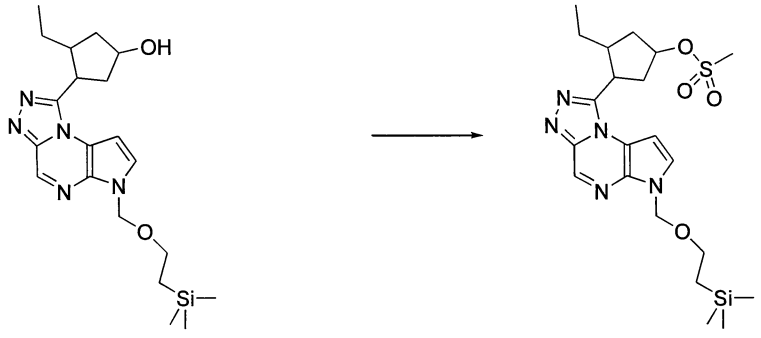
giờ. Làm mát phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và bổ sung EtOAc (10 mL) và nước (5 mL). Tách riêng các lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (10 mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sắc ký nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-5% MeOH trong DCM thu được *3-(((1R,3R,4S)-3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4] triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)metyl)-5-metylisoxazol* (0,064 g, 72%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,58 phút; MS *m/z*: 497 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát IIII: Tạo ra mesylat

Cho bazơ hữu cơ như TEA hoặc bazơ Hunig (từ 1-4 đương lượng, tốt hơn là 2 đương lượng) vào dung dịch chứa rượu (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ như DCM ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0-40 °C (tốt hơn là nhiệt độ trong phòng) sau bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ này mesyl clorua (từ 1-2 đương lượng, tốt hơn là 1,1 đương lượng). Trong các trường hợp trong đó làm mát hỗn hợp phản ứng này đến dưới nhiệt độ trong phòng, khuấy ở nhiệt độ này trong khoảng từ 1-3 giờ (tốt hơn là khoảng 2 giờ) và sau đó tùy ý làm ấm đến nhiệt độ môi trường trong khi khuấy qua đêm. Sản phẩm này có thể được tiếp hành bằng một trong số các phương pháp sau. 1) Cô đặc hỗn hợp phản ứng. 2) Rửa hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc.

Minh họa Quy trình tổng quát IIII

Ví dụ điều chế IIII.1: 3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl metansulfonat



Mesyl clorua (0,067 mL, 0,866 mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanon (0,316 g, 0,787 mmol, Ví dụ 35 Bước H) và TEA (0,219 mL, 1,57 mmol) trong DCM (8 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng sắc

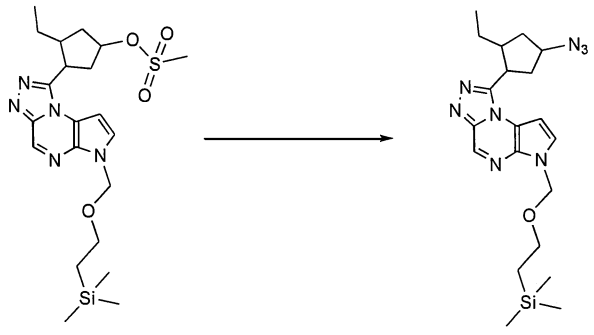
ký cột silicagel (từ 0 đến 60 % EtOAc trong DCM) thu được *3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl metansulfonat* (0,29 g, 77%) là chất rắn vô định hình màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,53 phút; MS *m/z* 480 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát JJJJ: Sự thay thế alkyl mesylat, tosylat, hoặc halogenua bằng tác nhân ái nhân

Nạp vào trong bình đáy tròn alkyl mesylat, tosylat, hoặc halogenua (tốt hơn là 1 đương lượng) và dung môi hữu cơ như DMF, DMA, NMP hoặc DMSO (tốt hơn là DMF). Cho vào bình phản ứng này muối natri hoặc kali (tốt hơn là muối natri) của tác nhân ái nhân này như, nhưng không chỉ giới hạn ở, azit, xyanua, thioaxetat, pyrazol và triazol (từ 1-10 đương lượng, tốt hơn là 5,0 đương lượng) theo các phần. Khi tác nhân ái nhân này không phải là muối natri hoặc kali, bổ sung bazơ như 60% NaH trong dầu khoáng (từ 1-10 đương lượng, tốt hơn là khối lượng tương đương mol với tác nhân ái nhân được sử dụng). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10-100°C (tốt hơn là nhiệt độ môi trường) trong khoảng từ 1-24 giờ (tốt hơn là khoảng 20 giờ). Nếu phản ứng này không được hoàn thành như được theo dõi bằng HPLC, LC/MS, hoặc TLC, tác nhân ái nhân và/hoặc bazơ được sử dụng thêm (từ 5-300% khối lượng ban đầu được sử dụng, tốt hơn là 10%) có thể được thêm vào và tiếp tục phản ứng này trong khoảng từ 0,5– 24 giờ (tốt hơn là khoảng 2 giờ). Phản ứng này được phân chia giữa dung môi hữu cơ như EtOAc hoặc DCM (tốt hơn là EtOAc) và nước. Tách riêng các lớp này và làm khô dung dịch hữu cơ qua $MgSO_4$ hoặc Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm tạo nên hợp chất mong muốn.

Minh họa Quy trình tổng quát JJJJ

Ví dụ điều chế JJJJ.1: 1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-azido-2-etylxyclopentyl)-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin



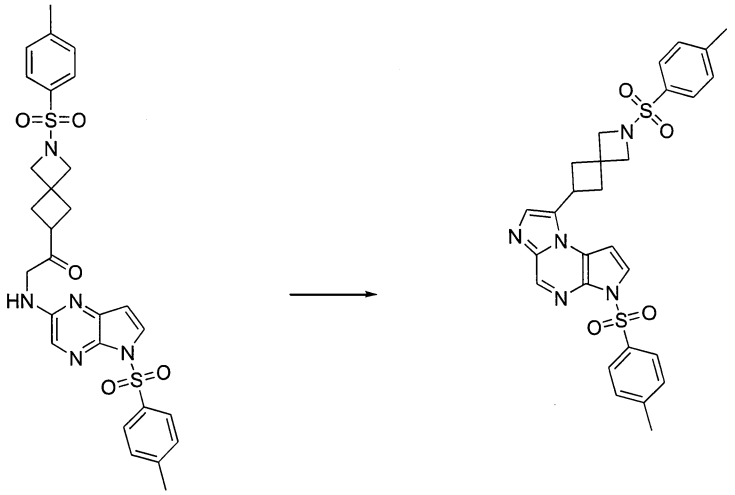
Nạp vào trong bình đáy tròn 3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl metansulfonat (0,83 g, 1,7 mmol, Ví dụ điều chế IIII.1) và DMF (7,0 mL). Cho vào bình phản ứng này natri azit (0,56 g, 8,6 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 20 giờ. Cho phần khác natri azit (0,056 g, 0,86 mmol) và khuấy phản ứng này trong khoảng 2 giờ. Phân chia phản ứng này giữa EtOAc (20 mL) và nước (20 mL). Tách riêng các lớp và làm khô dung dịch hữu cơ này qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *1-(-4-azido-2-etylxyclopentyl)-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin* (,65 g, 88%) là dầu màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp b) R_t = 2,85 phút; MS *m/z*: 427 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát KKKK: Sự tạo vòng keton sử dụng TFAA hoặc PFPAA

Cho TFA/TFAA (2-100 đương lượng/từ 10-60 đương lượng, tốt hơn là 2 đương lượng/10 đương lượng) hoặc PFPAA (từ 2-30 đương lượng, tốt hơn là 10 đương lượng) hoặc axit 2,2,3,3,3-pentaflopropanoic/PFPAA (từ 1-10 đương lượng/từ 5-50 đương lượng, tốt hơn là 2 đương lượng/10 đương lượng) vào keton (tốt hơn là 1 đương lượng) được hòa tan tùy ý trong dung môi hữu cơ như axetonitril hoặc DCM (tốt hơn là axetonitril) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C (tốt hơn là nhiệt độ môi trường). Làm ấm phản ứng này và khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 80°C (tốt hơn là khoảng 60°C) trong khoảng từ 0,5-48 giờ (tốt hơn là khoảng từ 2-4 giờ). Có thể bổ sung tiếp TFAA hoặc PFPAA (từ 2-10 đương lượng) để hoàn thành phản ứng này. Tùy ý bổ sung MeOH để dừng phản ứng này. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Theo cách khác, có thể tùy ý cô đặc hỗn hợp thô này trước khi phân chia giữa dung dịch bazơ vô cơ (ví dụ dung dịch $NaHCO_3$ hoặc K_2CO_3) và dung môi hữu cơ (ví dụ EtOAc hoặc DCM). Tách riêng các lớp này và chiết lớp chứa nước này tiếp bằng dung môi hữu cơ (như EtOAc và/hoặc DCM). Các lớp hữu cơ kết hợp tùy ý được rửa bằng nước muối, làm khô qua $MgSO_4$ khan hoặc Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khô dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát KKKK

Ví dụ điều chế KKKK.1: 3-Tosyl-8-(2-tosyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin



Cho PFPAA (2,15 mL, 10,9 mmol) vào dung dịch chứa 2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-ylamino)-1-(2-tosyl-2-azaspiro[3,3]heptan-6-yl)etanon (0,631 g, 1,089 mmol, được điều chế sử dụng **R** bằng axit 2-tosyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-carboxylic [được bào chế như được mô tả trong *J. Org .Chem*, **2010**, *75*, 5941] và trimetylsilyl diazometan, **S** bằng Ví dụ 3 Bước E, **E** bằng TFA) trong MeCN (5 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 2 giờ. Phân chia hỗn hợp phản ứng này giữa DCM (30 mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (50 mL). Tách riêng các lớp và chiết tiếp lớp nước bằng DCM (2 x 30 mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc đến khô dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô sử dụng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradient từ 50-100% EtOAc trong heptan thu được *3-tosyl-8-(2-tosyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin* (0,467 g, 76%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,53 phút; MS *m/z* 562 $(M+H)^+$.

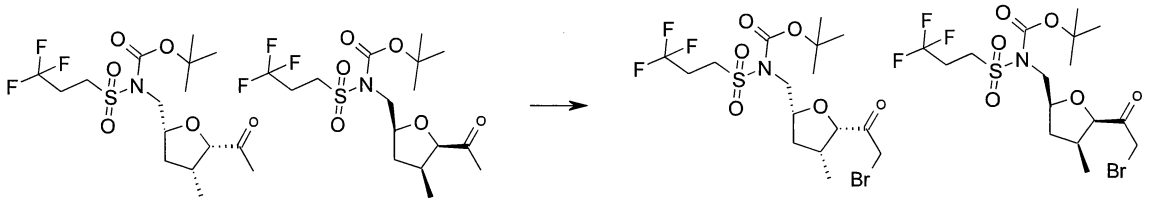
Quy trình tổng quát LLLL: Sự tạo ra bromketon từ keton hoặc aldehyt

Cho bazơ hữu cơ như TEA hoặc DIEA (tốt hơn là DIEA, từ 1-20 đương lượng, tốt hơn là từ 5-10 đương lượng) sau đó bổ sung trimetylsilyl triflometansulfonat (từ 1- 8 đương lượng, tốt hơn là 4,5 đương lượng) vào keton hoặc aldehyt (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (DCM hoặc DCE, tốt hơn là DCM) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20 đến 20°C (tốt hơn là khoảng 0°C). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ này trong khoảng từ 0,5 đến 6 giờ (tốt hơn là khoảng 1 giờ). Tùy ý bổ sung dung môi hữu cơ thích

hợp (như EtOAc hoặc DCM). Bổ sung dung dịch nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa hoặc nước). Tách riêng các lớp này, tùy ý chiết lớp chứa nước này bằng dung dung môi hữu cơ bổ sung (như EtOAc hoặc DCM) và làm khô lớp hữu cơ này hoặc các lớp hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được chất trung gian enol được bảo vệ bằng TMS. Hòa tan chất trung gian này trong dung môi hữu cơ (DCM hoặc DCE, tốt hơn là DCM) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20 đến 60°C (tốt hơn là nhiệt độ trong phòng) và bổ sung bazơ vô cơ như $NaHCO_3$ hoặc Na_2CO_3 (tốt hơn là $NaHCO_3$, từ 1-20 đương lượng, tốt hơn là 4 đương lượng) và NBS (từ 1-3 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ này trong khoảng từ 1 - 48 giờ (tốt hơn là khoảng 18 giờ). Dung môi hữu cơ thích hợp (như EtOAc hoặc DCM) và bổ sung dung dịch nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa hoặc water), tách riêng các lớp này, và làm khô dung dịch hữu cơ qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát LLLL

Ví dụ điều chế LLLL.1: *t*-butyl-(*cis*-5-(2-bromaxetyl)-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)metyl(3,3,3-triflopropylsulfonyl)carbamat



Cho DIEA (2,03 mL, 11,6 mmol) và trimetylsilyl triflometansulfonat (1,06 mL, 5,82 mmol) vào dung dịch chứa *t*-butyl (*cis*-5-axetyl-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)metyl(3,3,3-triflopropylsulfonyl)carbamat (0,54 g, 1,3 mmol, được điều chế sử dụng **M.1** từ Ví dụ điều chế MMMM.1) trong DCM (5 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 0°C trong khoảng 1 giờ. Bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL) và tách riêng các lớp. Chiết lớp nước bằng DCM (2 x 10 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại trong DCM (5 mL) và bổ sung $NaHCO_3$ (0,435 g, 5,17 mmol) và NBS (0,230 g, 1,294 mmol). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 18 giờ. Phân chia hỗn hợp phản ứng này giữa nước (30 mL) và DCM (30 mL). Chiết lớp nước bằng DCM (2 x 30 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm

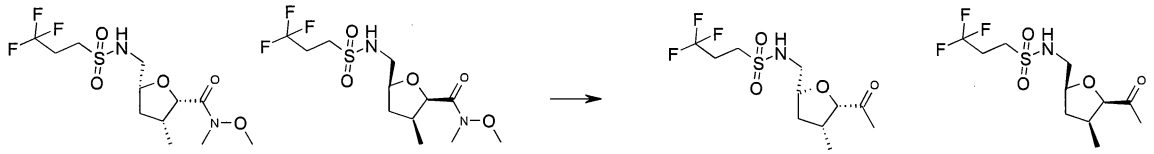
khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-30% EtOAc trong heptan thu được *t-butyl-(cis-5-(2-bromaxetyl)-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)metyl(3,3,3-triflopropylsulfonyl)carbamat* (0,472 g, 73%) là chất rắn màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,76 phút; MS *m/z*: 494, 496 $(M-H)^-$.

Quy trình tổng quát MMMM: Sự tạo ra keton từ amit Weinreb

Cho chất phản ứng Grignard hoặc alkyl lithi (từ 1-10,0 đương lượng, tốt hơn là 6 đương lượng) vào amit Weinreb (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (ví dụ DCM, MeCN, 1,4-dioxan hoặc THF, tốt hơn là THF) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -30 đến 40 °C (tốt hơn là khoảng -10 °C). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -30 đến 40 °C (tốt hơn là khoảng -10 °C) trong khoảng từ 1-24 giờ (tốt hơn là khoảng 5 giờ). Dừng hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch axit (như dung dịch HCl) và sau đó đến nước, phân đoạn giữa dung môi hữu cơ (như Et_2O, EtOAc hoặc DCM) và nước. Tách riêng các lớp này và chiết lớp nước bằng dung môi hữu cơ bổ sung và có thể tùy ý rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối. Lớp hữu cơ này tùy ý được làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, và sau đó gạn hoặc lọc trước khi cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát MMMM

Ví dụ điều chế MMMM.1: *N*-((*cis*-5-axetyl-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)metyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit



Bổ sung nhỏ giọt metylmagie bromua (3 N trong Et_2O, 3,86 mL, 11,6 mmol) vào dung dịch chứa *cis-N*-metoxy-*N*,3-dimetyl-5-((3,3,3-triflopropylsulfonamido) metyl)tetrahydrofuran-2-carboxamit (0,70 g, 1,9 mmol, được điều chế sử dụng **E** từ Ví dụ điều chế 43 bằng HCl, **K** bằng 3,3,3-triflopropan-1-sulfonyl clorua (Matrix), **Z** bằng NaOH, **H** bằng axit *N,O*-dimetylhydroxylamin clohydric) trong THF (5 mL) ở nhiệt độ khoảng -10 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng -10 °C trong khoảng 5 giờ. Bổ sung dung dịch HCl (1 N, 9,66 mL, 9,66 mmol) để dừng phản ứng này. Phân chia

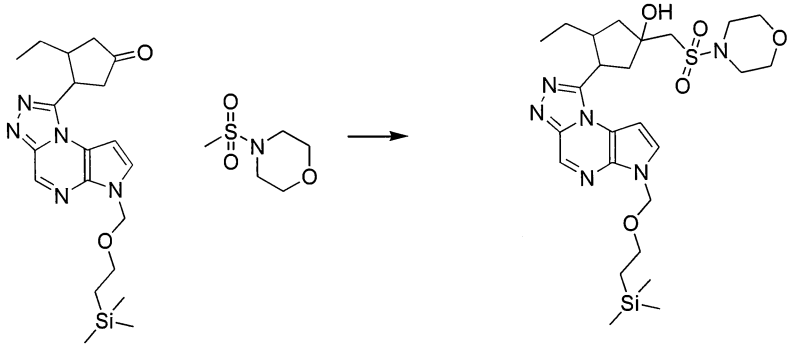
hỗn hợp phản ứng này giữa nước (10 mL) và DCM (20 mL). Tách riêng các lớp và chiết lớp nước bằng DCM (2 x 20 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-100% EtOAc trong heptan thu được *N-((cis-5-axetyl-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)metyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit* (0,57 g, 93%) là dầu trong: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,02 phút; MS *m/z*: 318 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát NNNN: Sự tạo ra β-hydroxysulfonamit từ keton

Cho chất phản ứng alkyl lithi (ví dụ *n*-BuLi, *t*-BuLi hoặc LDA (tốt hơn là *n*-BuLi, từ 1-20 đương lượng, tốt hơn là 1- 2 đương lượng) vào metyl sulfonamit được thế tùy ý (từ 1- 8 đương lượng, tốt hơn là 1,5 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (DCM hoặc THF, tốt hơn là THF) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20 đến 20 °C (tốt hơn là khoảng 0 °C). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20 đến 20°C (tốt hơn là khoảng 0°C) trong khoảng từ 0,5 – 72 giờ (tốt hơn là khoảng 1 giờ). Dung dịch thu được được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa keton (tốt hơn là 1,0 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (DCM hoặc THF, tốt hơn là THF) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20 đến 20 °C (tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0-5°C). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20 đến 20°C (tốt hơn là nằm trong từ khoảng 0-5°C) trong khoảng 1 - 72 giờ (tốt hơn là khoảng 48 giờ). Dung môi hữu cơ thích hợp (như EtOAc hoặc DCM) và bổ sung dung dịch nước (như dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa hoặc nước), tách riêng các lớp này, và làm khô dung dịch hữu cơ qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát NNNN

Ví dụ điều chế NNNN.1: 3-Etyl-1-(morpholinosulfonylmetyl)-4-(6-((2-(trimetylsilyl) etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl) xyclopentanol



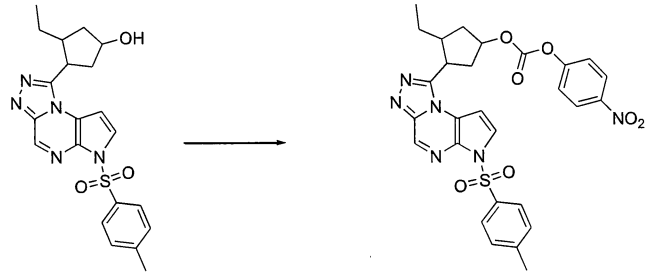
Cho *n*-BuLi (2,5 M trong hexan, 0,53 mL, 1,3 mmol) vào dung dịch chứa 4-(metylsulfonyl)morpholin (0,217 g, 1,314 mmol, Ví dụ điều chế 41) trong THF (4 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 0°C trong khoảng 1 giờ. Dung dịch thu được được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanon (0,350 g, 0,876 mmol, Ví dụ 35 Bước G) trong THF (4 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Duy trì hỗn hợp phản ứng này ở khoảng 4°C trong tủ lạnh trong khoảng 48 giờ. Phân chia hỗn hợp phản ứng này giữa nước (5 mL) và DCM (5 mL). Tách riêng các lớp và chiết dung dịch nước này bằng DCM (2 x 5 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-2% MeOH/DCM, sau đó RP-HPLC (Bảng 1, Phương pháp **l**) thu được *3-etyl-1-(morpholinosulfonylmetyl)-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6H-pyrolo [2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentanol*
(0,17 g, 34%) là chất rắn màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2.32 & 2.42 phút; MS *m/z*: 565 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát OOOO: Sự tạo ra cacbonat

Cho DMAP (từ 0,1 – 5 đương lượng, tốt hơn là 0,3 đương lượng) và cloformat (từ 1-10 đương lượng, tốt hơn là 2 đương lượng) vào rượu (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (tốt hơn là pyridin) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến 80°C (tốt hơn là nhiệt độ môi trường). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20 °C đến 80°C (tốt hơn là nhiệt độ môi trường) trong khoảng từ 1-16 giờ (tốt hơn là khoảng 1 giờ). Cô đặc hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm hoặc tùy ý lọc, pha loãng bằng dung môi hữu cơ (tốt hơn là EtOAc), rửa bằng nước và bazơ chứa nước (như dung dịch Na_2CO_3 hoặc $NaHCO_3$ bão hòa) hoặc nước muối bão hòa, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát OOOO

Ví dụ điều chế OOOO.1: (1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl 4-nitrophenyl cacbonat

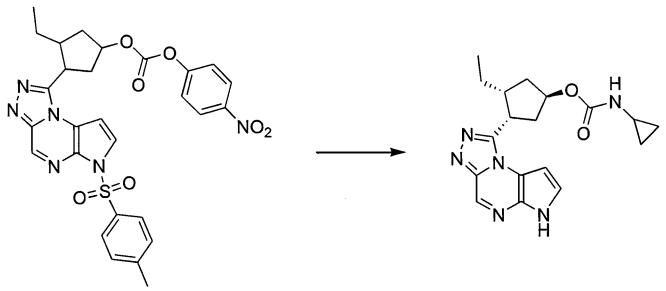


Cho DMAP (0,103 g, 0,846 mmol) và 4-nitrophenyl cloformat (0,853 g, 4,23 mmol) vào hỗn hợp scalemic được làm giàu (1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanol (1,20 g, 2,82 mmol, Ví dụ 41, Bước N) trong pyridin (10 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này và tinh chế sử dụng sắc ký silicagel, rửa giải bằng từ 0-30% EtOAc trong DCM thu được hỗn hợp scalemic được làm giàu *(1R,3R,4S)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl 4-nitrophenyl cacbonat* (0,72 g. 43%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,64 phút; MS *m/z*: 591 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát PPPP: Sự tạo ra carbamat tiếp theo là thủy phân sulfonamit

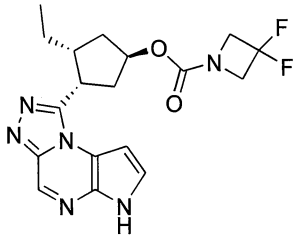
Cho amin (từ 2-10 đương lượng, tốt hơn là 5 đương lượng) và tùy ý DMAP (từ 0-5 đương lượng, tốt hơn là 0 đương lượng) vào cacbonat (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (tốt hơn là 1,4-dioxan) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20 đến 60 °C (tốt hơn là ở nhiệt độ môi trường). Sau khoảng từ 1-16 giờ (tốt hơn là khoảng 1 giờ), bổ sung dung dịch natri hydroxit (từ 1-2 N, tốt hơn là 1 N; từ 1-10 đương lượng, tốt hơn là 4 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25-100 °C (tốt hơn là khoảng 60 °C) trong khoảng 10 phút-5 giờ (tốt hơn là khoảng 30 phút) và, nếu gia nhiệt phản ứng này, làm mát đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc dưới áp suất giảm hoặc tách riêng các lớp này và chiết lớp nước bằng dung môi hữu cơ (tốt hơn là DCM). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, bazơ chứa nước (như dung dịch Na_2CO_3 hoặc $NaHCO_3$ bão hòa), hoặc nước muối bão hòa, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm.

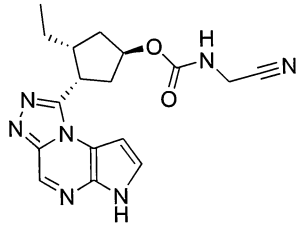
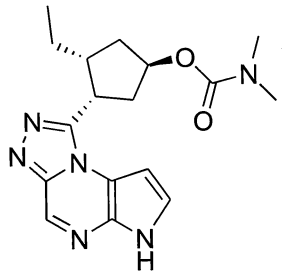
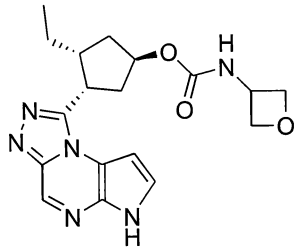
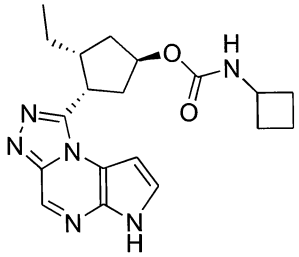
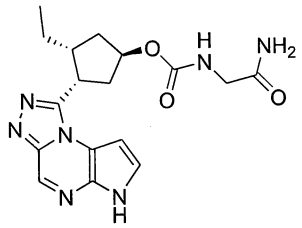
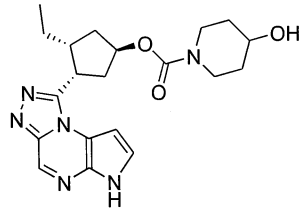
Ví dụ điều chế PPPP.1: (1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl xyclopropylcarbamat

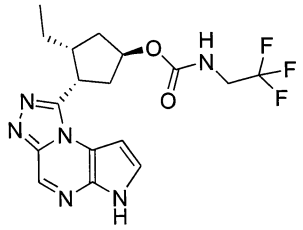


Cho xyclopropylamin (0,102 g, 1,79 mmol) vào hỗn hợp scalemic được làm giàu (1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl 4-nitrophenyl cacbonat (Ví dụ 41 Bước O, 0,211 g, 0,357 mmol) trong 1,4-dioxan (1,5 mL). Sau khoảng 1 giờ, bổ sung dung dịch natri hydroxit 1N (1,5 mL, 1,5 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 30 phút sau đó làm mát đến nhiệt độ môi trường. Tách riêng các lớp và chiết lớp nước bằng DCM (3 x 5 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng từ 0-10% MeOH trong EtOAc thu được *(1R,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl xyclopropylcarbamat* (0,085 g, 67%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,73 phút; MS *m/z*: 355 $(M+H)^+$.

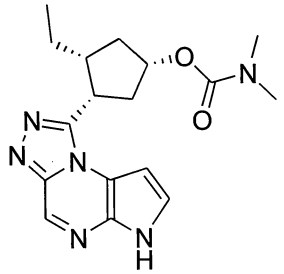
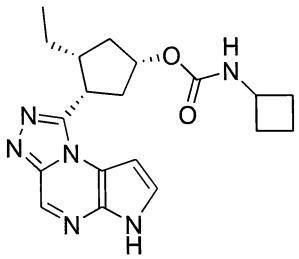
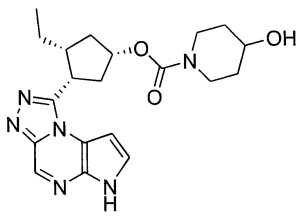
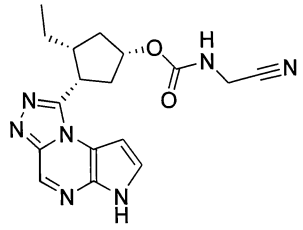
Bảng PPPP.1 Các ví dụ được điều chế từ hỗn hợp scalemic được làm giàu (1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl 4-nitrophenyl cacbonat (Ví dụ 41 Bước O)

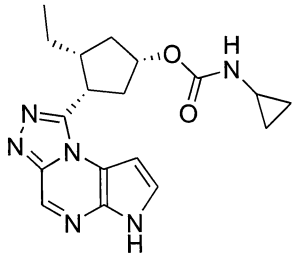
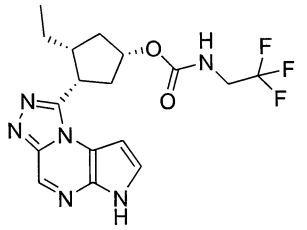
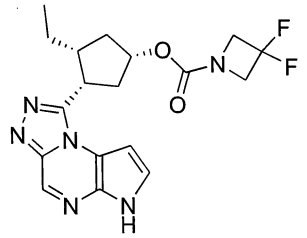
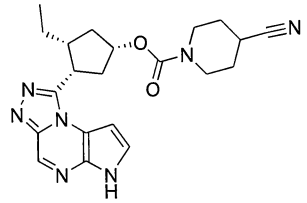
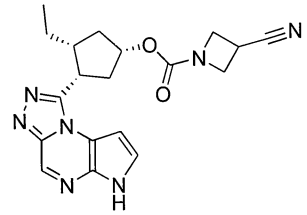
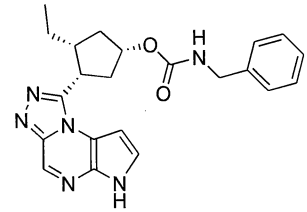
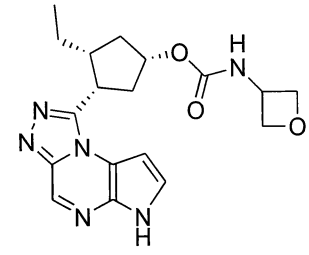
Amin	**Sản phẩm**	**Ví dụ**	**R_t phút (Bảng 2, Phương pháp)**	***m/z* ESI+ $(M+H)^+$**
3,3-difloazetidin hydroclorua [Matrix]		PPPP.1.1	1,94 (**b**)	391

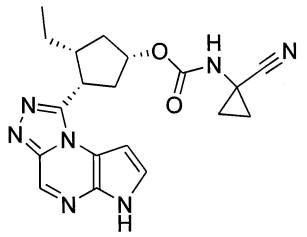
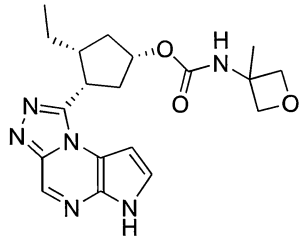
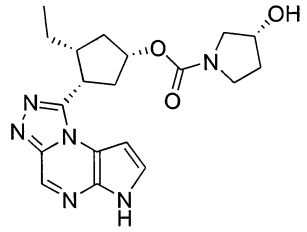
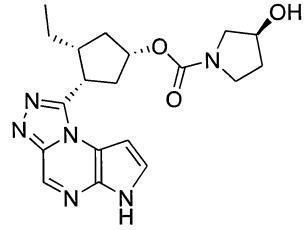
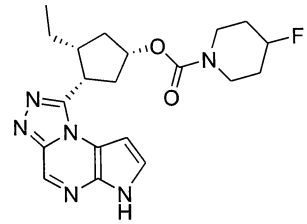
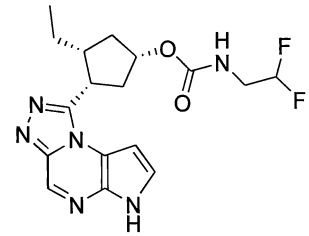
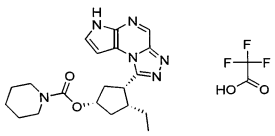
Amin	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 2, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2-aminoaxetonitril		PPPP.1.2	1,64 (**b**)	354
dimetylamin		PPPP.1.3	1,75 (**b**)	343
oxetan-3-amin		PPPP.1.4	1,54 (**b**)	371
xyclobutanamin		PPPP.1.5	1,89 (**b**)	369
2-aminoaxetonitril		PPPP.1.6	1,42 (**b**)	372
piperidin-4-ol		PPPP.1.7	1,39 (**b**)	399

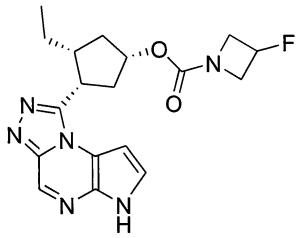
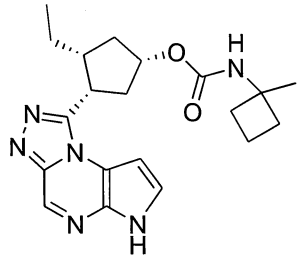
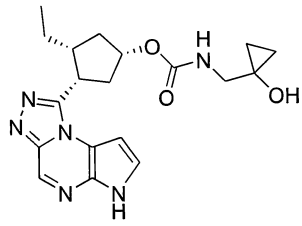
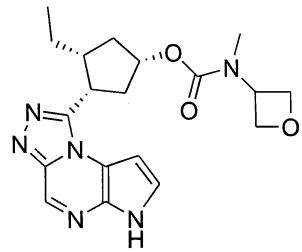
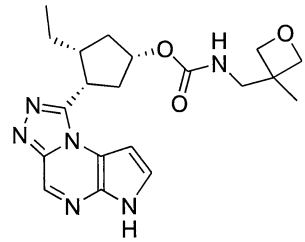
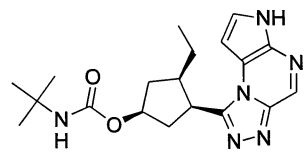
Amin	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 2, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2,2,2-trifloethanamin		PPPP.1.8	1,80 (**b**)	397

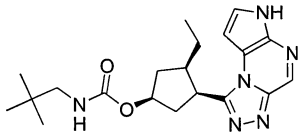
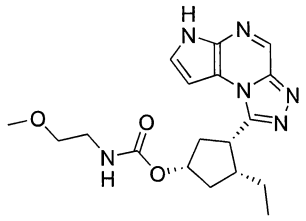
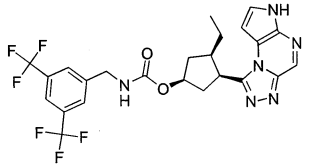
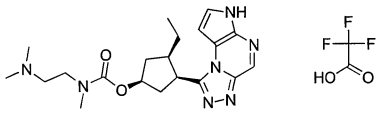
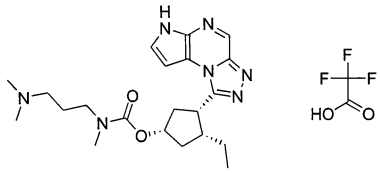
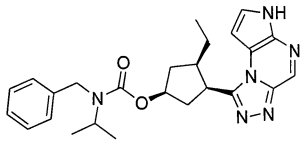
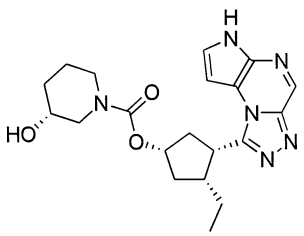
Bảng PPPP.2 Các ví dụ được điều chế từ hỗn hợp scalemic được làm giàu (1*S*,3*R*,4*S*)- 3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl xyclobutylcarbamat (Ví dụ 42 Bước N)

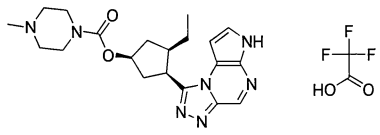
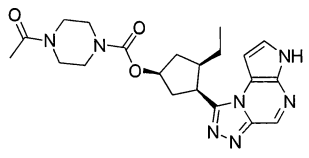
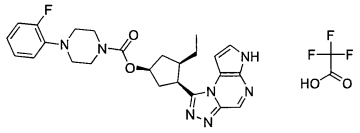
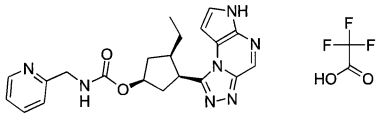
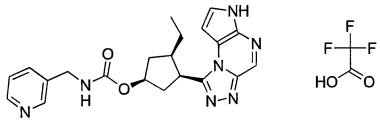
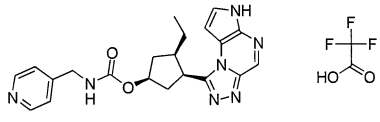
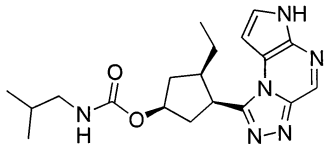
Amin	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 2, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
dimetylamin		PPPP.2.1	1,66 (**b**)	343
xyclobutanamin		PPPP.2.2	1,17 (**c**)	369
piperidin-4-ol		PPPP.2.3	1,63 (**b**)	399
2-aminoaxetonitril		PPPP.2.4	1,67 (**b**)	354

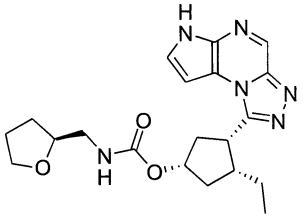
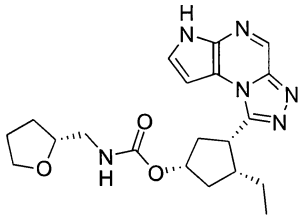
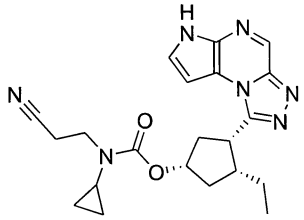
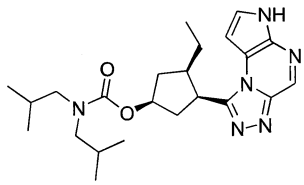
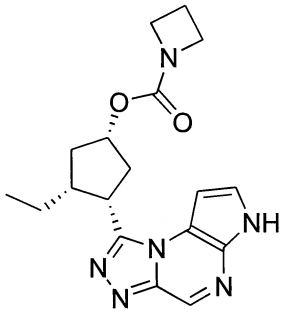
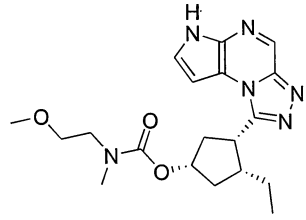
Amin	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 2, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
xyclopropanamin		PPPP.2.5	1,75 (**b**)	355
2,2,2-trifloethanamin		PPPP.2.6	1,90 (**b**)	397
3,3-difloazetidin hydroclorua [Matrix]		PPPP.2.7	1,91 (**b**)	391
piperidin-4-carbonitril		PPPP.2.8	1,81(**b**)	408
azetidin-3-carbonitril hydroclorua [Astatech]		PPPP.2.9	1,76 (**b**)	380
phenylmetanamin		PPPP.2.10	2,01 (**b**)	405
oxetan-3-amin		PPPP.2.11	1,62 (**b**)	371

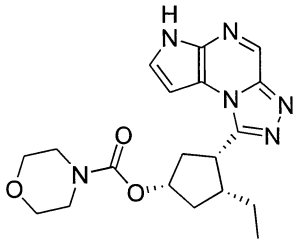
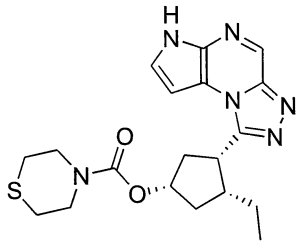
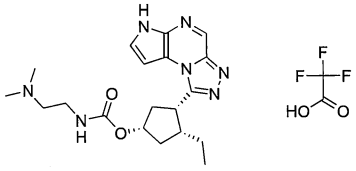
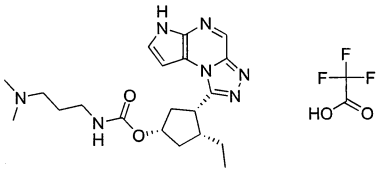
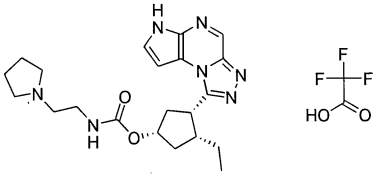
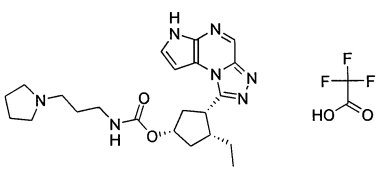
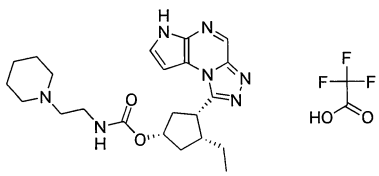
Amin	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 2, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
1-aminoxyclopropan carbonitril hydroclorua [Astatech]		PPPP.2.12	1,77 (**b**)	380
3-metyloxetan-3-amin [Synthonix]		PPPP.2.13	1,69 (**b**)	385
(*R*)-pyrolidin-3-ol		PPPP.2.14	1,62 (**b**)	385
(S)-pyrolidin-3-ol		PPPP.2.15	1,61 (**b**)	385
4-flopiperidin hydroclorua		PPPP.2.16	1,92 (**b**)	401
2,2-difloethanamin [Matrix]		PPPP.2.17	1,82 (**b**)	379
piperidin		PPPP.2.18	1,41 (**v**)	383

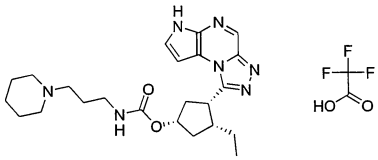
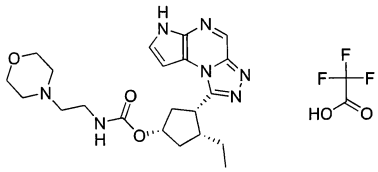
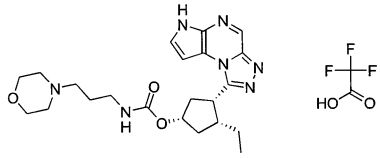
Amin	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 2, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
3-floazetidin hydroclorua [Acesys]		PPPP.2.19	1,81 (**b**)	373
1-metylxyclobutanamin [Matrix]		PPPP.2.20	1,98 (**b**)	383
1-(aminometyl)xyclopropanol [ChemPacific]		PPPP.2.21	1,72 (**b**)	385
N-metyloxetan-3-amin [Synthonix]		PPPP.2.22	1,68 (**b**)	385
(3-metyloxetan-3-yl)metanamin [Synthonix]		PPPP.2.23	1,68 (**b**)	399
2-metylpropan-2-amin		PPPP.2.24	0,81 (**u**)	371

Amin	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 2, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
2,2-dimetylpropan-1-amin		PPPP.2.25	0,84 (**u**)	385
2-metoxyethanamin		PPPP.2.26	0,66 (**u**)	373
(3,5-bis(triflometyl)phenyl)metanamin		PPPP.2.27	0,96 (**u**)	541
*N*1,*N*1,*N*2-trimetyletan-1,2-diamin		PPPP.2.28	0,56 (**u**)	400
*N*1,*N*1,*N*3-trimetylpropan-1,3-diamin		PPPP.2.29	0,59 (**u**)	414
N-benzylpropan-2-amin		PPPP.2.30	0,92 (**u**)	447
(*R*)-piperidin-3-ol		PPPP.2.31	0,70 (**u**)	399

Amin	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 2, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
1-metylpiperazin		PPPP.2.32	0,53 (**u**)	398
1-(piperazin-1-yl)etanon		PPPP.2.33	0,66 (**u**)	426
1-(2-flophenyl)piperazin		PPPP.2.34	0,89 (**u**)	478
pyridin-2-ylmetanamin		PPPP.2.35	0,54 (**u**)	406
pyridin-3-ylmetanamin		PPPP.2.36	0,54 (**u**)	406
pyridin-4-ylmetanamin		PPPP.2.37	0,54 (**u**)	406
2-metylpropan-1-amin		PPPP.2.38	0,80 (**u**)	371

Amin	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 2, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
(*S*)-(tetrahydrofuran-2-yl)metanamin		PPPP.2.39	0,71 (**u**)	399
(*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)metanamin		PPPP.2.40	0,71 (**u**)	399
3-(xyclopropylamino)propannitril		PPPP.2.41	0,72 (**u**)	408
diisobutylamin		PPPP.2.42	0,97 (**u**)	427
azetidin		PPPP.2.43	0,72 (**u**)	355
2-metoxy-*N*-metylethanamin		PPPP.2.44	0,72 (**u**)	387

Amin	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 2, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
morpholin		PPPP.2.45	0,70 (**u**)	385
thiomorpholin		PPPP.2.46	0,78 (**u**)	401
*N*1,*N*1-dimetyletan-1,2-diamin		PPPP.2.47	0,53 (**u**)	386
*N*1,*N*1-dimetylpropan-1,3-diamin		PPPP.2.48	0,54 (**u**)	400
2-(pyrolidin-1-yl)ethanamin		PPPP.2.49	0,55 (**u**)	412
3-(pyrolidin-1-yl)propan-1-amin		PPPP.2.50	0,56 (**u**)	426
2-(piperidin-1-yl)ethanamin		PPPP.2.51	0,57 (**u**)	426

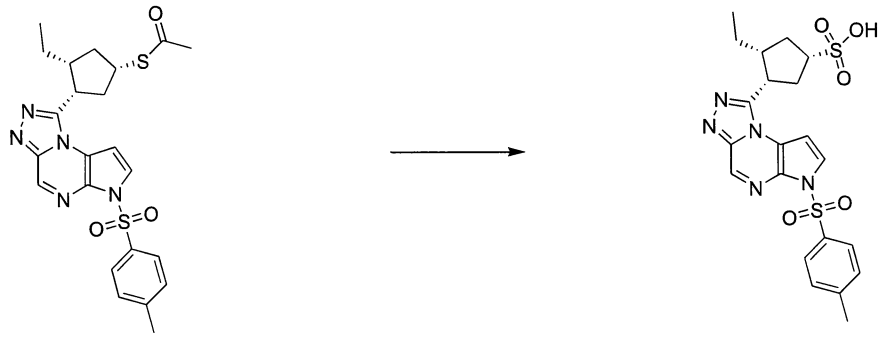
Amin	Sản phẩm	Ví dụ	R_t phút (Bảng 2, Phương pháp)	*m/z* ESI+ $(M+H)^+$
3-(piperidin-1-yl)propan-1-amin		PPPP.2.52	0,58 (**u**)	440
2-morpholinoethanamin		PPPP.2.53	0,54 (**u**)	428
3-morpholinopropan-1-amin		PPPP.2.54	0,55 (**u**)	442

Quy trình tổng quát QQQQ: oxy hóa alkyl thioaxetat thành axit alkyl sulfonic

Axit formic (từ 30-100 đương lượng, tốt hơn là 36 đương lượng) và dung dịch H_2O_2 (~30%, 3-10 đương lượng, tốt hơn là 5 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp chứa alkyl thioaxetat (tốt hơn là 1 đương lượng). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1-8 giờ (tốt hơn là khoảng 2 giờ). Dừng phản ứng này bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa và chiết bằng dung môi hữu cơ như DCM. Phần chiết hữu cơ này được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tùy ý phân chia giữa dung môi hữu cơ như EtOAc và nước muối. Phần chiết chứa nước được cô đặc dưới áp suất giảm và tùy ý nghiền phần còn lại thu được này trong dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp gồm các dung môi hữu cơ như MeOH, DCM hoặc MeOH/DCM (tốt hơn là MeOH/DCM) và lọc. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm và tùy ý tinh chế.

Minh họa Quy trình tổng quát QQQQ

Ví dụ điều chế QQQQ.1: axit (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentan-1-sulfonic



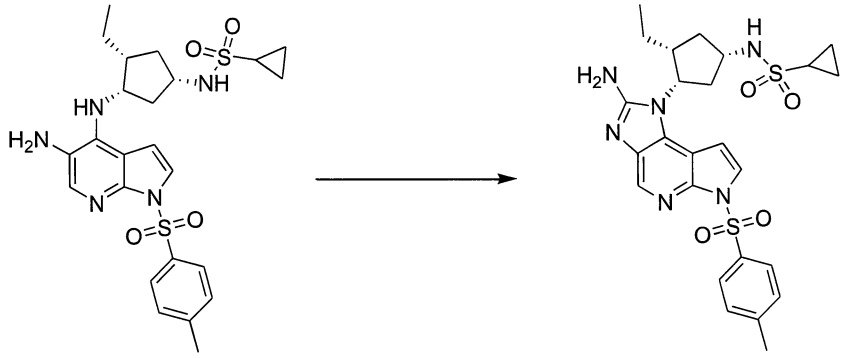
Cho nhỏ giọt dung dịch H_2O_2 (~30%, 0,30 mL, 2,9 mmol) vào hỗn hợp chứa *S*-(1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl etanthioat (0,28 g, 0,58 mmol, được điều chế sử dụng **P** từ Ví dụ điều chế 25, Bước E và DIBAL-H; **IIII,** và **JJJJ** bằng kali thioaxetat) và axit formic (0,80 mL, 20,8 mmol). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ. Dừng phản ứng này bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa (25 mL) và chiết bằng DCM (2 x 25 mL). Các phần chiết kết hợp được cô đặc dưới áp suất giảm. Phân chia phần còn lại thu được giữa EtOAc và nước muối (mỗi dung dịch 25mL). Phần chiết chứa nước được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được này được hòa tan một phần trong MeOH/ DCM (1:1, 50 mL), lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng RP-HPLC (Bảng 1, Phương pháp **y**) thu được *axit (1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentan-1-sulfonic* (0,058 g, 20 %) là chất rắn màu trắng đục: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,60 phút; MS *m/z*: 490 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát RRRR: Sự tạo vòng diamin bằng xyanogen bromua

Hỗn hợp chứa diamin được thế (1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (ví dụ, MeOH hoặc EtOH, tốt hơn là MeOH) được bổ sung xyanogen bromua hoặc xyanogen bromua trong MeCN (1-10 đương lượng, tốt hơn là 8,0 đương lượng). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1-24 giờ (tốt hơn là khoảng 16 giờ) và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát RRRR

Ví dụ điều chế RRRR.1*: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2-amino-6-tosylimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1(6*H*)-yl)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit



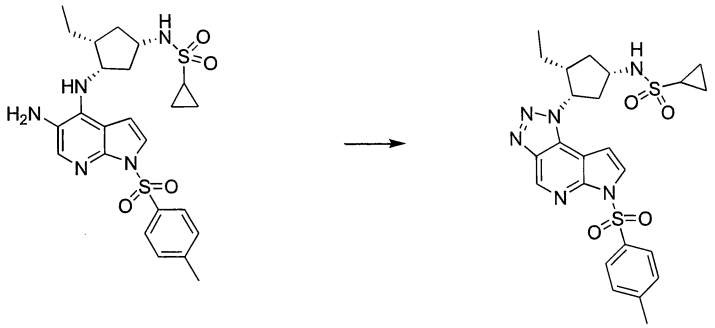
Bổ sung nhỏ giọt xyanogen bromua (5 M trong MeCN, 0,482 mL, 2,41 mmol) vào dung dịch chứa *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(5-amino-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-ylamino)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit (0,200 g, 0,301 mmol, Ví dụ 23 Bước I) trong MeOH (3,0 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% MeOH trong DCM để thu được *N-((1S,3S,4R)-3-(2-amino-6-tosylimidazo[4,5-d]pyrolo[2,3-b]pyridin-1(6H)-yl)-4-etylxyclopentyl)xyclopropan-sulfonamit* (0,11 g, 67%) là chất rắn màu nâu.: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,00 phút; MS *m/z*: 543 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát SSSS: Sự tạo vòng diamin bằng $NaNO_2$

Hỗn hợp chứa diamin (tốt hơn là 1 đương lượng) và dung dịch axit (như HCl 6M trong nước) được làm lạnh đến nhiệt độ khoảng 0°C. Sau đó bổ sung dung dịch chứa $NaNO_2$ (1-5 đương lượng, tốt hơn là 1-2 đương lượng) và duy trì phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 0°C trong khoảng 1-6 giờ (tốt hơn là khoảng 2-3 giờ) và sau đó làm ấm chậm đến nhiệt độ trong phòng hoặc được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng ngay sau khi bổ sung. Sau khoảng 1-18 giờ (tốt hơn là khoảng 12-16 giờ), lọc phản ứng này, trong khi rửa bằng nước, thu được chất rắn.

Minh họa Quy trình tổng quát SSSS

Ví dụ điều chế SSSS.1*: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosylpyrolo[2,3-*b*][1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyridin-1(6*H*)-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit



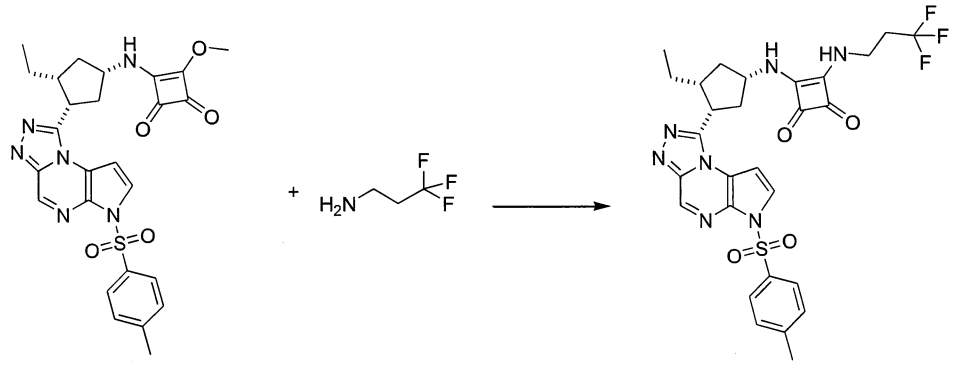
Hỗn hợp chứa *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(5-amino-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-ylamino)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit (0,15 g, 0,23 mmol, Ví dụ 23 Bước I) và dung dịch HCl (6 N, 1,0 mL, 6,00 mmol) được làm lạnh đến nhiệt độ khoảng 0 °C, Bổ sung dung dịch chứa $NaNO_2$ (0,022 g, 0,32 mmol) trong nước (0,2 mL) và khuấy phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 0°C. Sau khoảng 3 giờ, làm ấm phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng. Sau khoảng 15,5 giờ, lọc phản ứng này để thu được chất rắn màu vàng bằng cách lọc chân không, trong khi rửa bằng nước (10 mL). Tinh chế chất rắn thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng 0-20% EtOAc trong DCM thu được *N-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6-tosylpyrolo[2,3-b][1,2,3]triazolo[4,5-d]pyridin-1(6H)-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit* (0,088 g, 74%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,44 phút; MS *m/z*: 529 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát TTTT: Tạo ra squaramit

Hỗn hợp chứa 3-amino-4-metoxyxyclobut-3-en-1,2-dion (tốt hơn là 1 đương lượng), amin (1-5 đương lượng, tốt hơn là 2 đương lượng), bazơ hữu cơ như DIEA hoặc TEA (1-10 đương lượng, tốt hơn là 5-6 đương lượng DIEA), và dung môi hữu cơ thích hợp như MeOH hoặc DCE (tốt hơn là MeOH) được gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 40 đến 65 °C (tốt hơn là khoảng 50°C). Sau khoảng 1-24 giờ (tốt hơn là khoảng 12-18 giờ), lọc phản ứng này, trong khi rửa bằng nước, thu được chất rắn này.

Minh họa Quy trình tổng quát TTTT

Ví dụ điều chế TTTT.1*: 3-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)-4-(3,3,3-triflopropylamino)xyclobut-3-en-1,2-dion



Hỗn hợp chứa 3-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)-4-metoxyxyclobut-3-en-1,2-dion (0,090 g, 0,17 mmol, Ví dụ điều chế 29), 3,3,3-triflopropan-1-amin hydroclorua (0,050 g, 0,337 mmol, Flochem Limited), DIEA (0,18 mL, 1,0 mmol) và MeOH (1,2 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 50 °C. Sau khoảng 18 giờ, làm lạnh phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng. Thu chất rắn thông qua lọc trong chân không, trong khi rửa bằng MeOH (khoảng từ 3-5 mL), và sau đó làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ khoảng 60°C thu được *3-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)-4-(3,3,3-triflopropylamino)xyclobut-3-en-1,2-dion* (0,083 g, 79%) là chất rắn màu trắng đục: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,27 phút; MS *m/z*: 616 $(M+H)^+$.

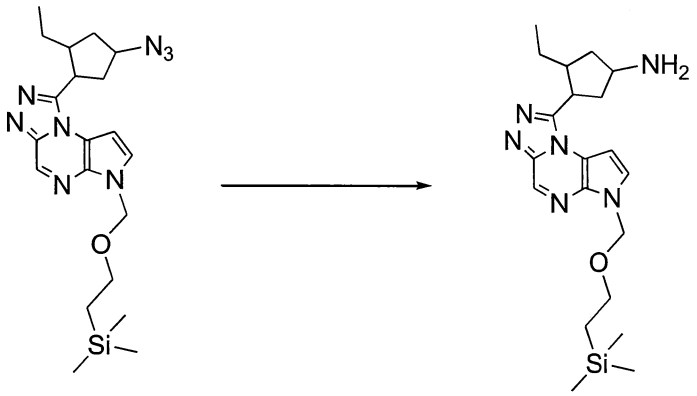
Quy trình tổng quát UUUU: Khử azit thành amin

Cho triphenylphosphin (1-2 đương lượng, tốt hơn là 1,2 đương lượng) vào dung dịch chứa azit (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ thích hợp (như THF hoặc 1,4-dioxan, tốt hơn là THF) và nước. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 80 °C (tốt hơn là khoảng 45°C) trong khoảng 1-24 (tốt hơn là khoảng 7 giờ). Nếu gia nhiệt, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Tiến hành tiếp hỗn hợp phản ứng này sử dụng một trong số các phương pháp sau. Phương pháp 1. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này trong dung môi hữu cơ (như DCM hoặc EtOAc) và bổ sung nước. Tách riêng các lớp này và tùy ý rửa dung dịch hữu cơ này bằng nước và/hoặc nước muối, làm khô qua $MgSO_4$ khan hoặc Na_2SO_4, lọc, và

loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Phương pháp 2. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát UUUU

Ví dụ điều chế UUUU.1: 3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin



Nạp vào trong bình đáy tròn 1-(-4-azido-2-etylxyclopentyl)-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (0,650 g, 1,52 mmol, được điều chế sử dụng **D** từ Ví dụ điều chế 25 bằng NaOH, **KK**, **P** bằng $NaBH_4$, **IIII**, **JJJJ** bằng NaN_3), THF (8,0 mL), và nước (1,6 mL). Cho vào bình này triphenylphosphin (0,480 g, 1,83 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 45°C trong khoảng 7 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và bổ sung EtOAc (20 mL) và nước (15 mL). Tách riêng các lớp và làm khô dung dịch hữu cơ này qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được dầu hóa rắn khi để yên. Tinh chế nguyên liệu thô thông qua sắc ký silicagel nhanh, rửa giải bằng gradient từ 1-10% DCM/MeOH/DEA (900:90:10) trong DCM. Các phần chứa sản phẩm này được gom lại và cô đặc dưới áp suất giảm thu được dầu mà sau đó được làm khô trên bơm chân không qua đêm thu được *3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin* là dầu hơi dính (0,49 g, 80%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,85 phút; MS *m/z* 401 $(M+H)^+$.

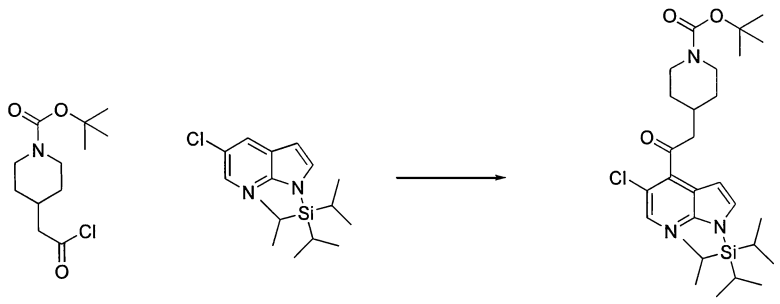
Quy trình tổng quát VVVV: Sự tạo ra keton từ heteroaryl halogenua.

Cho nhỏ giọt bazơ alkyl lithi (1-2 đương lượng) (tốt hơn là sec-butyllithi, 1,3 đương lượng) vào dung dịch chứa heteroaryl halogenua (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (ví dụ THF) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -100 °C đến 0°C (tốt hơn là khoảng - 78 °C). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -

100°C đến 0°C (tốt hơn là khoảng -78°C) trong khoảng từ 15 phút đến 5 giờ (tốt hơn là khoảng 1 giờ). Dung dịch chứa chất axylat hóa (như clorua axit, amit Weinreb hoặc axylimidazol ví dụ, tốt hơn là clorua axit, từ 1-3 đương lượng, tốt hơn là 1,5 đương lượng). Để hỗn hợp phản ứng này đạt đến nhiệt độ môi trường và bổ sung nước. Tách riêng các lớp này và lớp chứa nước sau đó được chiết bằng dung môi hữu cơ như DCM hoặc EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp sau đó được rửa bằng nước và/hoặc nước muối, làm khô qua $MgSO_4$ khan hoặc $NaSO_4$, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát VVVV:

Ví dụ điều chế VVVV.1: *tert*-butyl 4-(2-(5-clo-1-(triisopropylsilyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-2-oxoetyl)piperidin-1-carboxylat



Cho nhỏ giọt *sec*-butyllithi (1,015 mL, 1,421 mmol) vào dung dịch chứa 5-clo-1-(triisopropylsilyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin (0,338 g, 1,09 mmol, Adesis) trong THF (5,5 mL) ở nhiệt độ khoảng -78°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78°C trong khoảng 1 giờ, sau đó bổ sung huyền phù chứa *tert*-butyl 4-(2-clo-2-oxoetyl)piperidin-1-carboxylat (0,429 g, 1,64 mmol, Ví dụ điều chế WWWW.1) trong THF (2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng -78°C trong khoảng 1 giờ, sau đó để đạt đến nhiệt độ môi trường. Bổ sung nước (5 mL) và chiết sản phẩm này trong DCM (3 x 10 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sắc ký nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng từ 0-30% EtOAc trong heptan thu được *tert-butyl 4-(2-(5-clo-1-(triisopropylsilyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-2-oxoetyl)piperidin-1-carboxylat* (0,147 g, 25 %) là dầu không màu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **r**) R_t = 3,97 phút; MS *m/z*: 534/536 $(M+H)^+$

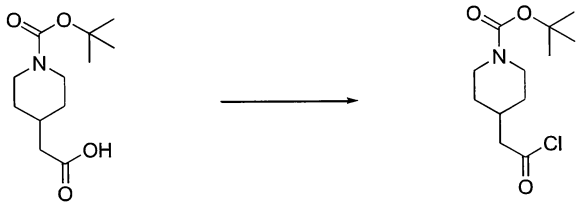
Quy trình tổng quát WWWW: Sự tạo ra clorua axit.

Cho oxalyl clorua (từ 1-5 đương lượng, tốt hơn là từ 1-2 đương lượng) và N,N-dimetylformamit (từ 0,05-0,5 đương lượng, tốt hơn là 0,1 đương lượng) vào dung dịch

chứa axit carboxylic (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (ví dụ DCM hoặc DCE, tốt hơn là DCM). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 50°C (tốt hơn là nhiệt độ môi trường) trong khoảng từ 30 phút đến 15 giờ (tốt hơn là 3 giờ). Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và sử dụng phần còn lại này trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

Minh họa Quy trình tổng quát WWWW:

Ví dụ điều chế WWWW.1: *tert*-butyl 4-(2-clo-2-oxoetyl)piperidin-1-carboxylat



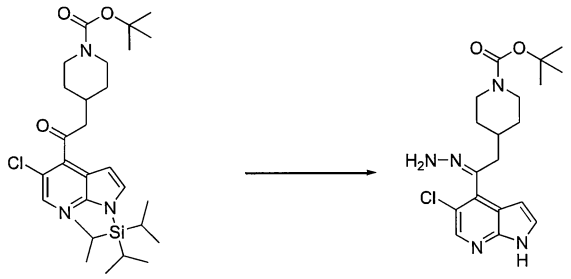
Cho oxalyl clorua (1,658 mL, 18,94 mmol) và DMF (0,115 g, 1,58 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)axetic (3,84 g, 15,78 mmol) (được điều chế sử dụng **M** từ etyl 2-(piperidin-4-yl)axetat (Oakwood), **Z**) trong DCM (79 mL) ở nhiệt độ môi trường. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 3 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm thu được *tert-butyl 4-(2-clo-2-oxoetyl)piperidin-1-carboxylat* (4,13 g, 100%) là chất rắn màu vàng nhạt. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

Quy trình tổng quát XXXX: Sự tạo ra hydrazon

Cho hydrazin (từ 5-100 đương lượng, tốt hơn là từ 45-55 đương lượng) và axit axetic (từ 1-10 đương lượng, tốt hơn là từ 4-6 đương lượng) vào hỗn hợp chứa keton (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (tốt hơn là EtOH). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường đến nhiệt độ hồi lưu (tốt hơn là ở nhiệt độ hồi lưu) trong khoảng từ 1-24 giờ (tốt hơn là khoảng 16 giờ). Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và hấp thu nguyên liệu thô này trong dung môi hữu cơ (như DCM) và làm khô qua $MgSO_4$ hoặc $NaSO_4$ khan. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát XXXX:

Ví dụ điều chế XXXX.1: *tert*-butyl 4-(2-(5-clo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-2-hydrazonoetyl)piperidin-1-carboxylat



Cho hydrazin khan (2,94 mL, 94,0 mmol) và AcOH (0,536 mL, 9,36 mmol) vào huyền phù chứa *tert*-butyl 4-(2-(5-clo-1-(triisopropylsilyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-2-oxoetyl)piperidin-1-carboxylat (1,00 g, 1,87 mmol) trong EtOH (6,4 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 16 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và hấp thu nguyên liệu thô này trong DCM và làm khô qua $MgSO_4$ khan. Loại bỏ dung môi và bổ sung DCM (3 mL). Loại bỏ chất rắn này bằng cách lọc và tinh chế dịch lọc này bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng từ 0-10% MeOH trong DCM thu được *tert-butyl 4-(2-(5-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-2-hydrazonoetyl)piperidin-1-carboxylat* (0,324 g, 44%) là chất rắn màu trắng chứa hỗn hợp 1/1 chất đồng phân *E*/*Z*: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp r) R_t = 1,46 và 1,53 phút; MS *m/z*: 392/394 và 392/394 $(M+H)^+$.

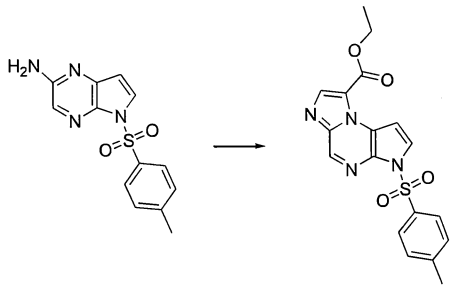
Quy trình tổng quát YYYY: Sự tạo vòng bằng α-haloaldehyt

Tùy ý cho dung môi hữu cơ như DCE, DMF, 1,4-dioxan, EtOH, *n*-butanol, hoặc toluen (tốt hơn là *n*-butanol hoặc 1,4-dioxan) có hoặc không có chất xúc tác axit như TsOH hoặc axit sulfuric (từ 0,05-0,2 đương lượng) vào α-haloaldehyt (từ 1-20 đương lượng, tốt hơn là 1,5 đương lượng) và 2-amino-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin được bảo vệ (tốt hơn là 1 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng - 150 °C (tốt hơn là khoảng 90°C) trong khoảng từ 30 phút-72 giờ (tốt hơn là khoảng 48 giờ). Tùy ý hỗn hợp phản ứng này có thể được gia nhiệt bằng vi sóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100-150°C (tốt hơn là khoảng 130°C) trong khoảng từ 30 phút-15 giờ (tốt hơn là khoảng 9 giờ). Trong các trường hợp trong đó phản ứng này không được tiến hành hoàn toàn như được theo dõi bằng TLC, LC/MS, hoặc HPLC, có thể đưa phản ứng này gia nhiệt lại ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25-

100°C (tốt hơn là khoảng 70°C) trong khoảng từ 2-48 giờ (tốt hơn là khoảng từ 8-24 giờ) có sự bổ sung tùy ý. Trong các trường hợp trong đó phản ứng này không tiến hành hoàn toàn như được theo dõi bằng TLC, LC/MS, hoặc HPLC, phần hoặc các phần bổ sung α-haloaldehyt (từ 1-20 đương lượng, tốt hơn là 2,5 đương lượng) trong dung môi hữu cơ như 1,4-dioxan có thể được bổ sung và tiếp tục phản ứng này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng - 150 °C (tốt hơn là khoảng 125 °C). Các chất dễ bay hơi có thể được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tùy ý, hỗn hợp thô này được pha loãng bằng nước, dung dịch NH_4Cl, hoặc dung dịch $NaHCO_3$. Có thể phân tách sản phẩm bằng cách lọc hoặc có thể bổ sung dung môi hữu cơ (ví dụ, EtOAc hoặc DCM). Tách các lớp này và có thể chiết tiếp lớp nước này bằng dung môi hữu cơ (như EtOAc và/hoặc DCM). Các lớp hữu cơ kết hợp tùy ý được rửa bằng các dung dịch nước bổ sung như dung dịch NH_4Cl, dung dịch $NaHCO_3$, nước, và/hoặc nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc đến khô dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát YYYY

Ví dụ điều chế YYYY.1: etyl 3-tosyl-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-carboxylat



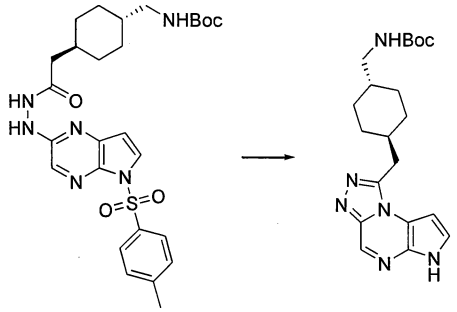
Dung dịch chứa etyl 2-clo-3-oxopropanoat (1,60 g, 7,65 mmol, được bào chế như được mô tả trong US2009005359A1) và 1,4-dioxan (10,0 mL) được bổ sung vào 5-tosyl-5*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyrazin-2-amin (1,45 g, 5,03 mmol, Ví dụ điều chế E.1.1) dưới khí nitơ. Bổ sung butan-1-ol khan (30.0 mL), gắn bộ ngưng tụ hồi lưu, và hàn kín hệ thống này. Sau khoảng 30 phút, làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ khoảng 80°C. Làm mát dung dịch này đến nhiệt độ môi trường. Bổ sung dung dịch chứa etyl 2-clo-3-oxopropanoat (2,78 g, 13,3 mmol) và 1,4-dioxan (5 mL). Sau khoảng 30 phút, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 80°C. Sau khoảng 30 phút, làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ khoảng 125 C. Sau khoảng 48 giờ, làm mát dung dịch màu nâu này đến nhiệt độ môi trường. Loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 5-50% EtOAc trong heptan thu được

etyl 3-tosyl-3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-carboxylat (1,16 g, 60%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 252 phút; MS *m/z* 385 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát ZZZZ: Sự tạo vòng bằng $SOCl_2$

Bổ sung nhỏ giọt $SOCl_2$ (từ 1,3-200 đương lượng, tốt hơn là 3 đương lượng) dạng nguyên chất hoặc là dung dịch trong dung môi hữu cơ như 1,4-dioxan, DCE, hoặc toluen vào amit, ure, hydrazit, hoặc keton (tốt hơn là 1 đương lượng), dạng nguyên chất hoặc là dung dịch trong dung môi hữu cơ như 1,4-dioxan, DCE, hoặc toluen (tốt hơn là 1,4-dioxan), tùy ý có đồng dung môi đệm như pyridin hoặc TEA (tốt hơn là TEA). Tùy ý, làm mát lọ phản ứng này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10 đến 25 °C (tốt hơn là khoảng 0 °C) trong khi bổ sung. Theo cách khác, trật tự bổ sung này có thể được đảo ngược. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 100 °C (tốt hơn là khoảng 80 °C) trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ (tốt hơn là khoảng 2 giờ). Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường. Tùy ý loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm và bổ sung dung môi hữu cơ như DCM, 1,4-dioxan, hoặc EtOAc (tốt hơn là EtOAc). Rửa lớp hữu cơ này bằng dung dịch nước như dung dịch HCl, dung dịch nước NaOH, dung dịch $NaHCO_3$, dung dịch NH_4Cl, dung dịch Na_2CO_3, hoặc nước (tốt hơn là dung dịch Na_2CO_3), với sự làm lạnh tùy ý, và phân tách sản phẩm này sử dụng một hoặc nhiều phương pháp tinh chế được mô tả ở đây. Tùy ý, loại bỏ sau đó các nhóm bảo vệ có thể được thực hiện sử dụng quy trình tổng quát được liệt kê trên đây.

Ví dụ điều chế ZZZZ.1: *tert*-butyl (*trans*-4-((6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)metyl)xyclohexyl)metylcarbamat



Thionyl clorua (0,030 mL, 0,41 mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa *tert*-butyl (*trans*-4-(2-oxo-2-(2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazinyl)etyl)xyclohexyl)metyl-carbamat (0,127 g, 0,228 mmol, được điều chế sử dụng **M** từ axit *trans*-(4-aminometylxyclohexyl)axetic hydroclorua [AstaTech], **H** từ ví dụ 1, Bước D, HATU, TEA), TEA (0,160 mL, 1,15 mmol), và 1,4-dioxan (2,3 mL) dưới khí nitơ. Gắn bộ ngưng tụ hồi lưu và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng

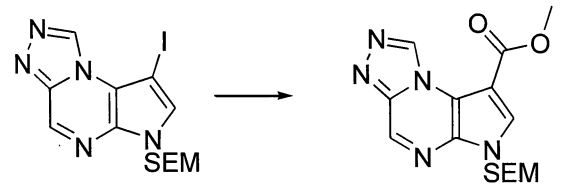
80°C. Sau khoảng 2 giờ, dung dịch này được làm mát đến nhiệt độ môi trường và bổ sung dung dịch Na_2CO_3 (2M, 3,4 mL, 6,8 mmol) và làm ấm hỗn hợp hai pha này đến nhiệt độ nằm khoảng 80°C. Sau khoảng 2 giờ, bổ sung dung dịch nước NaOH (2 M, 0,570 mL, 1,14 mmol) do tốc độ loại bỏ bảo vệ chậm. Sau khoảng 17 giờ, làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường. Dung dịch phản ứng này được pha loãng bằng nước (5 mL) và sau đó chiết bằng EtOAc (2 x 10 mL). Làm khô các chất hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 2-8% MeOH trong DCM thu được *tert-butyl (trans-4-((6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)metyl)xyclohexyl)metylcarbamat* (0,0565 g, 63%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,85 phút; MS *m/z*: 385 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát AAAAA: Tạo ra axit carboxylic hoặc este từ aryl halogenua

Aryl hoặc heteroaryl halogenua (tốt hơn là 1 đương lượng) được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong dung môi hữu cơ như DMF, 1,4-dioxan, THF, Et_2O, hoặc toluen (tốt hơn là DMF hoặc THF). Halogenua này có thể được chuyển kim loại sử dụng bazơ như *n*-, *t*- , hoặc *sec*-butyllithi (từ 1-3 đương lượng) hoặc chất phản ứng Grignard như isopropyl magie bromua (từ 1-3 đương lượng) và sau đó bẫy bằng CO_2 thu được axit carboxylic sau khi xử lý bằng axit. Theo cách khác, dung dịch chứa aryl hoặc heteroaryl halogenua có thể được xử lý bằng bazơ như Cs_2CO_3, K_2CO_3, hoặc TEA (từ 1-10 đương lượng, tốt hơn là TEA, 2 đương lượng). Tùy ý, bổ sung MeOH, (từ 1-200 đương lượng, tốt hơn là 50 đương lượng). Bổ sung nguồn paladi như sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II)-CH_2Cl_2, [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II), bis(triphenylphosphin)diclopaladi, hoặc tetrakis(triphenylphosphinpaladi(0) (từ 0,02 – 1 đương lượng, tốt hơn là sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II)-CH_2Cl_2, 0,1 đương lượng). Đặt hỗn hợp này dưới khí CO và sau đó làm ấm đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40-120°C (tốt hơn là khoảng 100°C) trong khoảng từ 0,5-24 giờ (tốt hơn là khoảng 4,5 giờ). Tùy ý dừng phản ứng này sử dụng natri metoxit hoặc dung dịch nước NaOH (từ 1-100 đương lượng) và bổ sung dung môi hữu cơ (ví dụ, EtOAc hoặc DCM). Tách riêng các lớp này và có thể chiết tiếp lớp nước này bằng dung môi hữu cơ (như EtOAc và/hoặc DCM). Các lớp hữu cơ kết hợp tùy ý được rửa bằng các dung dịch nước bổ sung như nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc đến khô dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát AAAAA

Ví dụ điều chế AAAAA.1: metyl 6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-8-carboxylat



Cho [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (0,0098 g, 0,012 mmol) vào dung dịch chứa 8-iodo-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4] triazolo[4,3-*a*]pyrazin (0,050 g, 0,12 mmol, được điều chế sử dụng **KK** từ Ví dụ điều chế GGG.1.1 và NaH), TEA (0,034 mL, 0,24 mmol), MeOH (0,25 mL, 6,2 mmol), và DMF (0,6 mL) được thổi khí nitơ. Thổi vào hỗn hợp này khí CO và gắn khí cầu CO vào bình phản ứng này. Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ khoảng 100°C. Sau khoảng 4,5 giờ, làm mát dung dịch này đến nhiệt độ môi trường. Bổ sung nước (5 mL) và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (2 x 10 mL). Làm khô các chất hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sắc ký nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 25-75% EtOAc/heptan trong 30 phút thu được *metyl 6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-8-carboxylat* (0,0311 g, 74%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,74 phút; MS *m/z*: 348 $(M+H)^+$.

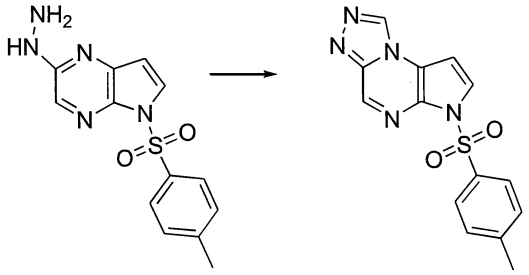
Quy trình tổng quát BBBBB: Sự tạo vòng bằng orthoeste

Cho tùy ý dung môi hữu cơ như DCE, DMF, 1,4-dioxan, hoặc toluen (tốt hơn là DMF) có hoặc không có chất xúc tác axit như TsOH hoặc TFA (từ 0,05-0,2 đương lượng) vào orthoeste (từ 1-20 đương lượng, tốt hơn là 10 đương lượng) và 2-hydrazinyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin được bảo vệ (tốt hơn là 1 đương lượng). Có thể để hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường hoặc làm ấm đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30-100°C (tốt hơn là khoảng 100°C) trong khoảng từ 0,5-24 giờ (tốt hơn là khoảng 17 giờ). Có thể loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm. Tùy ý, hỗn hợp thô này có thể được pha loãng bằng nước, dung dịch NH_4Cl, hoặc dung dịch $NaHCO_3$. Có thể phân tách sản phẩm bằng cách lọc và có thể bổ sung dung môi hữu cơ (ví dụ, EtOAc hoặc DCM). Theo cách khác, có thể bổ sung trực tiếp dung môi hữu cơ vào hỗn hợp chứa nước này. Tách riêng các lớp này và có thể chiết tiếp lớp chứa nước này bằng dung môi hữu cơ (như EtOAc và/hoặc DCM). Các lớp hữu cơ kết hợp tùy ý được rửa bằng các dung dịch nước bổ

sung như dung dịch NH_4Cl, dung dịch $NaHCO_3$, nước, và/hoặc nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc đến khô dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát BBBBB

Ví dụ điều chế BBBBB.1: 6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin



Trietyl orthoformat (76,0 mL, 456 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 2-hydrazinyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (13,8 g, 45,4 mmol, Ví dụ 1, Bước D) và DMF (45 mL) dưới khí nitơ. Gắn bộ ngưng tụ hồi lưu và làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ khoảng 100°C. Sau khoảng 17 giờ, làm mát dung dịch này đến nhiệt độ môi trường. Loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm. Tạo bột nhão phần còn lại trong nước (100 mL) và sau đó lọc, rửa bằng nước. Chiết pha nước bằng EtOAc (200 mL). Các chất hữu cơ này được làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc. Nguyên liệu này được hóa hợp với chất kết tủa này và sau đó tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-5% MeOH trong DCM thu được *6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin* (10,4 g, 73%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,59 phút; MS *m/z* 314 $(M+H)^+$.

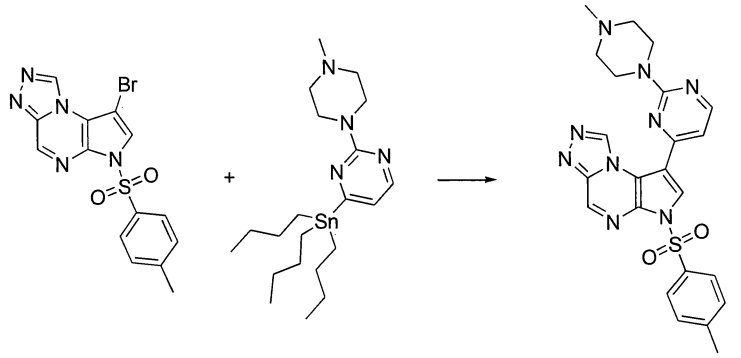
Quy trình tổng quát CCCCC: Phản ứng nối Stille aryl hoặc heteroaryl halogenua

Có thể bổ sung bazơ như Cs_2CO_3, K_2CO_3, hoặc TEA (từ 1-10 đương lượng) vào dung dịch đã được loại khí chứa aryl, heteroaryl, hoặc vinyl stannan (tốt hơn là 1,3 đương lượng) và aryl, heteroaryl hoặc alkenyl halogenua (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ như DMF, 1,4-dioxan, hoặc toluen (tốt hơn là DMF). Tùy ý, các chất phụ gia như LiCl (từ 1-10 đương lượng, tốt hơn là 3 đương lượng), CsF (từ 1-10 đương lượng, tốt hơn là 1,5 đương lượng), và/hoặc CuI (từ 0,05-0,5 đương lượng, tốt hơn là 0,2 đương lượng) có thể được bổ sung vào. Nguồn paladi(0) như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), bis(dibenzylideneaxeton)paladi hoặc nguồn paladi(II) như bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua hoặc paladi axetat được bổ sung (từ 0,01-0,2 đương lượng, tốt hơn là tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), tốt hơn là 0,1 đương lượng). Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 150°C

(tốt hơn là khoảng 80°C) bằng cách gia nhiệt hoặc sử dụng vi sóng trong khoảng từ 0,5 đến 72 giờ (tốt hơn là khoảng 4 giờ). Làm mát dung dịch này đến nhiệt độ trong phòng và có thể loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm và pha loãng hỗn hợp thô này bằng nước, dung dịch NH_4Cl, dung dịch $NaHCO_3$ và dung môi hữu cơ như EtOAc hoặc DCM. Nếu có chất rắn, lọc hỗn hợp phản ứng thu được này để loại bỏ chất rắn. Tách riêng các lớp dịch lọc thu được và có thể chiết lớp chứa nước này bằng dung môi hữu cơ bổ sung. Các lớp hữu cơ kết hợp tùy ý được rửa bằng các dung dịch nước bổ sung như nước muối, sau đó làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc đến khô dưới áp suất giảm.

Minh họa Quy trình tổng quát CCCCC

Ví dụ điều chế CCCCC.1: 8-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin



Lọ chứa 8-brom-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (0,030 g, 0,076 mmol, được điều chế sử dụng **D** từ Ví dụ điều chế BBBBB.1 và NaOH, **GGG.1** bằng NBS, **K.1** bằng TsCl và NaH), 2-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-(tributylstannyl)pyrimidin (0,054 g, 0,12 mmol, Ví dụ điều chế 39), LiCl (0,010 g, 0,24 mmol), CuI (0,003 g, 0,02 mmol), CsF (0,017 g, 0,12 mmol), và *tetrakis*(triphenylphosphin)paladi(0) (0,009 g, 0,008 mmol) dưới khí nitơ được tạo chân không và sau đó nạp lại khí nitơ. Bổ sung 1,4-dioxan (0,5 mL) và thổi khí nitơ qua hỗn hợp này trong khoảng 30 phút. Hàn kín lọ phản ứng này và làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ khoảng 80°C. Sau khoảng 4 giờ, làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước (5 mL) và EtOAc (5 mL) và sau đó lọc qua thiết bị lọc xilanh. Tách riêng các lớp và chiết pha nước bằng EtOAc (5 mL). Cô đặc các lớp hữu cơ kết hợp dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% MeOH trong DCM trong 40 phút thu được *8-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-*

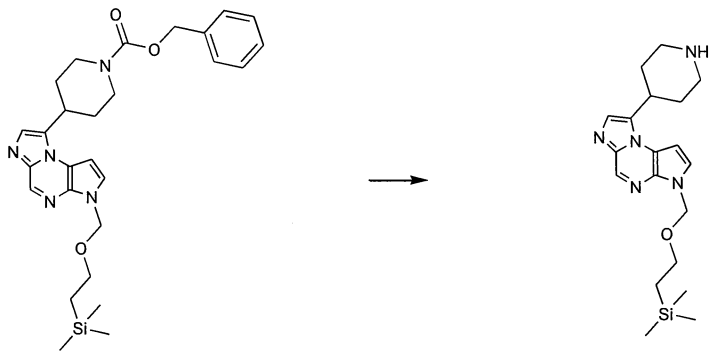
a]pyrazin (0,026 g, 69%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,56 phút; MS *m/z* 490 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát DDDDD: Sự loại bỏ bảo vệ cho amin được bảo vệ Cbz sử dụng silan

Dung dịch chứa amin được bảo vệ Cbz (tốt hơn là 1 đương lượng) và silan (ví dụ trietylsilan, *t*-$BuMe_2SiH$ (tốt hơn là trietylsilan, từ 10-500 đương lượng, tốt hơn là 100 đương lượng)) được bổ sung bazơ hữu cơ như TEA hoặc DIEA (tốt hơn là TEA, từ 0,1-10 đương lượng, tốt hơn là 0,2 đương lượng), và chất xúc tác paladi (ví dụ paladi (II) clorua, paladi (II) axetat, tris(benzylideneaxeton)dipaladi(0), bis(axetato)triphenylphosphinpaladi(II), hoặc diclobis(triphenylphosphin)paladi(II); tốt hơn là paladi (II) clorua, từ 0,01-0,20 đương lượng, tốt hơn là 0,1 đương lượng). Gia nhiệt phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 180°C (tốt hơn là khoảng 120°C) trong khoảng từ 1 đến 48 giờ (tốt hơn là khoảng 8 giờ). Loại bỏ chất xúc tác này bằng cách lọc và cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm. Tùy ý tiếp tục tiến hành hỗn hợp phản ứng này bằng cách bổ sung dung môi hữu cơ thích hợp (như EtOAc hoặc DCM) và nước. Tách riêng các lớp này, và làm khô dung dịch hữu cơ qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất mong muốn.

Minh họa Quy trình tổng quát DDDDD

Ví dụ điều chế DDDDD.1: 8-(piperidin-4-yl)-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin



Dung dịch chứa benzyl 4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-carboxylat (0,580 g, 1,15 mmol, được điều chế sử dụng **R** từ axit 1-(benzyloxycarbonyl)piperidin-4-carboxylic (Matrix), **S** từ ví dụ 3 Bước E, **E** bằng TFA, **KKKK** bằng PFPAA, **D** bằng NaOH, **KK**), TEA (0,03 mL, 0,229 mmol), paladi (II) clorua (0,020 g, 0,115 mmol) trong trietylsilan (18,3 mL, 115

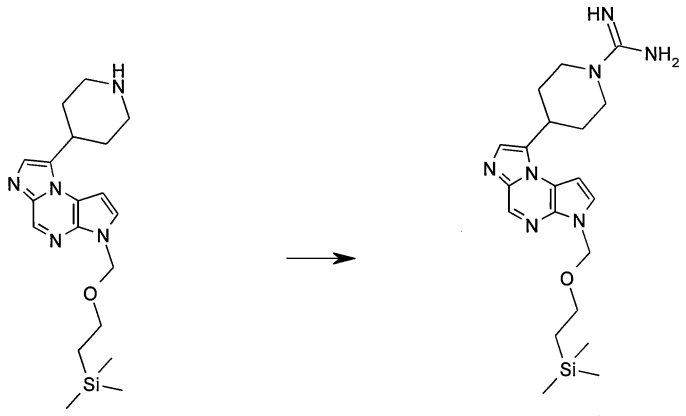
mmol) được gia nhiệt đến nhiệt độ khoảng 120°C trong khoảng 8 giờ. Loại bỏ chất xúc tác này bằng cách lọc và cô đặc dịch lọc này dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm này bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% (90:9:1) (MeOH/DCM/DEA) trong DCM thu được *8-(piperidin-4-yl)-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin* (0,234 g, 55%) là dầu màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,93 phút; MS *m/z*: 372 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát EEEEE: Sự tạo ra guanidin

Cho bazơ chứa nước (ví dụ dung dịch Na_2CO_3, NaOH, K_2CO_3 hoặc $NaHCO_3$; (tốt hơn là Na_2CO_3, từ 2-20 đương lượng, tốt hơn là từ 2-10 đương lượng)) hoặc bazơ hữu cơ như TEA hoặc DIEA (tốt hơn là DIEA, từ 1-5 đương lượng, tốt hơn là 4 đương lượng) vào amin (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (ví dụ DMF, MeCN, 1,4-dioxan hoặc THF, tốt hơn là DMF) và bổ sung 1*H*-pyrazol-1-carboximidamit hydroclorua (từ 1-10,0 đương lượng, tốt hơn là 3 đương lượng). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10-40 °C (tốt hơn là nhiệt độ trong phòng) trong khoảng từ 2- 90 giờ (tốt hơn là khoảng 72 giờ) và tiếp tục tiến hành sử dụng một trong số các phương pháp sau. Phương pháp 1: Bổ sung dung môi hữu cơ (như Et_2O, EtOAc hoặc DCM) và nước và tách riêng các lớp này. Chiết lớp nước bằng dung môi hữu cơ bổ sung và các lớp hữu cơ kết hợp có thể tùy ý được rửa bằng nước muối, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, và sau đó gạn hoặc lọc trước khi cô đặc dưới áp suất giảm. Phương pháp 2: Tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng này.

Minh họa Quy trình tổng quát EEEEE

Ví dụ điều chế EEEEE.1: 4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-carboximidamit



Khuấy dung dịch chứa 8-(piperidin-4-yl)-3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (0,100 g, 0,269 mmol, Ví dụ điều chế DDDDD,1),

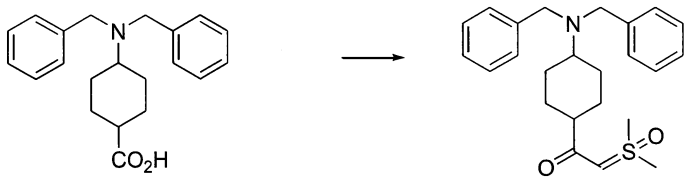
1*H*-pyrazol-1-carboximidamit, hydroclorua (0,118 g, 0,807 mmol) và DIEA (0,188 mL, 1,08 mmol) trong DMF (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 72 giờ. Tinh chế hỗn hợp phản ứng này bằng RP-HPLC (Bảng 1, Phương pháp **l**) thu được *4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)piperidin-1-carboximidamit* (0,037 g, 33%) là dầu màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,82 phút; MS *m/z*: 414 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát FFFFF: Tạo ra sulfoxonium ylide

Cho bazơ hữu cơ như bazơ Hunig hoặc TEA (tốt hơn là TEA) (từ 1,2-3,5 đương lượng, tốt hơn là 3,5 đương lượng) và chất hoạt hóa như DCC hoặc HATU (tốt hơn là HATU) (từ 1-1,5 đương lượng, tốt hơn là 1,01 đương lượng) vào huyền phù chứa axit carboxylic (tốt hơn là 1 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như THF, 2-metyl tetrahydrofuran, hoặc MTBE, tốt hơn là THF). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 40°C tốt hơn là nhiệt độ môi trường trong khoảng từ 1-20 giờ (tốt hơn là khoảng 1-2 giờ). Trong bình tách biệt, bổ sung trimetylsulfoxonium clorua (từ 1,25-5 đương lượng, tốt hơn là 3 đương lượng) vào huyền phù chứa bazơ như natri *tert*-butoxit hoặc kali *tert*-butoxit (từ 3-5 đương lượng, tốt hơn là 3,15 đương lượng) trong dung môi hữu cơ (như THF, 2-metyl tetrahydrofuran, hoặc MTBE, tốt hơn là THF). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 70°C (tốt hơn là 65°C) trong khoảng từ 2-4 giờ (tốt hơn là khoảng 3 giờ). Làm lạnh huyền phù này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5 đến 5°C và dung dịch este được hoạt hóa trên được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng từ 20-60 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5 đến 5 °C trong khoảng từ 1-20 giờ (tốt hơn là khoảng 1-2 giờ). Dừng hỗn hợp phản ứng này bằng nước nhỏ giọt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 40°C (tốt hơn là nhiệt độ môi trường) trong khoảng thời gian từ 2-50 phút và khuấy trong khoảng từ 0,2-20 giờ (tốt hơn là khoảng 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Phản ứng này có thể được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ các chất dễ bay hơi và sau đó phân chia giữa dung môi hữu cơ (như EtOAc) và nước. Lớp chứa này có thể tùy ý chiết bằng dung môi hữu cơ bổ sung như EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, làm khô qua Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan, lọc, cô đặc dưới áp suất giảm thu được hợp chất mong muốn.

Minh họa Quy trình tổng quát FFFFF

Ví dụ điều chế FFFFF.1: 2-(4-(Dibenzylamino)xyclohexyl)-dimetylsulfoxonium-2-oxo-etylit



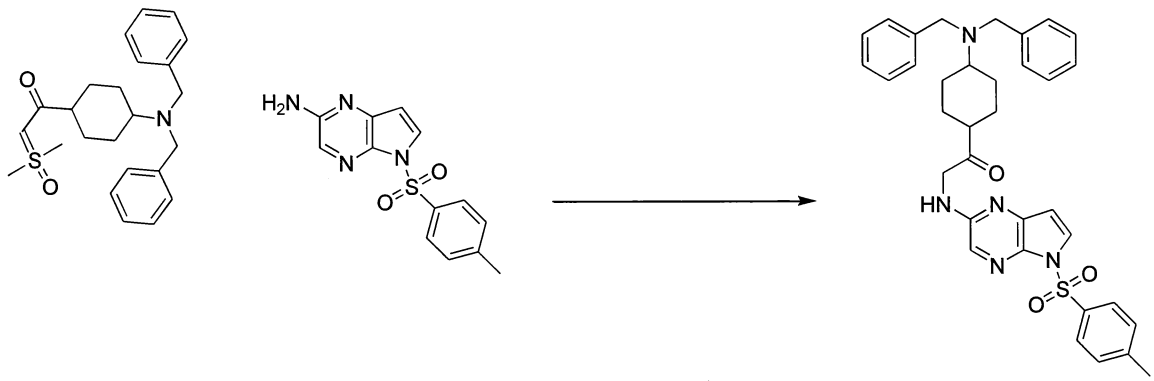
Cho vào bình 250 mL, axit 4-(dibenzylamino)xyclohexancarboxylic (5,6 g, 17,3 mmol), HATU (6,75 g, 17,4 mmol) và TEA (8,45 mL, 60,6 mmol) trong THF (60 mL) thu được huyền phù màu trắng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 giờ. Cho vào bình 500 mL, trimetylsulfoxonium clorua (6,82 g, 51,9 mmol) và kali *tert*-butoxit (6,44 g, 54,5 mmol) trong THF (60 mL) thu được huyền phù trắng khác. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 65°C trong khoảng 3 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ khoảng 5°C. Dung dịch este hoạt hóa trên đây được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng 50 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0-5°C trong khoảng 90 phút. Dừng hỗn hợp phản ứng này bằng cách bổ sung nhỏ giọt nước (120 mL) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0-5°C trong khoảng 25 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0-5°C trong khoảng 30 phút, sau đó ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 18 giờ. Cô đặc hỗn hợp này dưới áp suất giảm thu được huyền phù màu trắng. Phân chia huyền phù này giữa EtOAc (300 mL) và nước (200 mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50 mL) và nước muối (3 x 40 mL). Làm khô lớp hữu cơ này qua Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại trong MeOH nóng (100 mL) và cô đặc dưới áp suất giảm. Hòa tan dầu này trong MeOH nóng (60 mL) và cô đặc thu được chất rắn màu trắng. Hòa tan chất rắn này trong MeOH (36 mL) và nước (12 mL) ở nhiệt độ khoảng 55°C. Dung dịch này được làm mát đến nhiệt độ môi trường, sau đó đến khoảng 5°C. Bổ sung tiếp MeOH/nước theo tỷ lệ 3:1 (40 mL) vào huyền phù này. Lọc huyền phù này, rửa bằng MeOH/nước theo tỷ lệ 1:1 (20 mL) sau đó bằng heptan (20 mL). Làm khô bánh ướt thu được trong lò chân không được gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 72 giờ thu được *2-(4-(dibenzylamino)xyclohexyl)-dimetylsulfoxonium-2-oxo-etylit* (5,44 g, 79%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,42, 1,45 phút; MS *m/z* 398 $(M+H)^+$.

Quy trình tổng quát GGGGG: Phản ứng của sulfoxonium ylide với amin

Cho chất xúc tác (như $[Ir(COD)Cl]_2$, $[(COD)Ir(OMe)]_2$, (COD)Ir(acac), $Ir(COD)_2BF_4$, $Ir(COD)_2BArF$, $Rh_2(OAc)_2$, $Rh_2(TFA)_4$, $[Ru(cym)Cl_2]_2$, $RuCl_2(PPh_3)_3$, $RuCl_2(DMSO)_4$, tốt hơn là $[Ir(COD)Cl]_2$ (từ 0,01-0,1 đương lượng, tốt hơn là 0,04 đương lượng)) vào hỗn hợp chứa sulfoxonium ylide (tốt hơn là 1 đương lượng) và amin (từ 0,7-2 đương lượng, tốt hơn là 1,2 đương lượng). Bổ sung dung môi hữu cơ đã được loại khí (như DCM, DCE, MeCN, THF, 2-metyl tetrahydrofuran, $CHCl_3$, toluen, hoặc DMF, tốt hơn là DCE). Phản ứng này được sục khí N_2 trong khoảng từ 10-20 phút và khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20-90°C (tốt hơn là khoảng 70°C) trong khoảng từ 1-96 giờ (tốt hơn là khoảng 3-6 giờ). Tùy ý, chất xúc tác bổ sung (tốt hơn là $[Ir(COD)Cl]_2$ đương lượng) có thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này trong các trường hợp trong đó phản ứng này không được tiến hành hoàn toàn như được theo dõi bằng TLC, LC/MS, hoặc HPLC. Ngay khi phản ứng này đã tiến hành đến mức có thể chấp nhận, hỗn hợp phản ứng này có thể được cô đặc trong chân không thu được sản phẩm này.

Minh họa Quy trình tổng quát GGGGG

Ví dụ điều chế GGGGG.1: 1-(4-(dibenzylamino)xyclohexyl)-2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-ylamino)etanon



Cho vào bình đáy tròn 2 cổ, thể tích 100mL, *2-(4-(dibenzylamino)xyclohexyl)-dimetylsulfoxonium-2-oxo-etylit* (5,4 g, 13,6 mmol, Ví dụ điều chế FFFFF.1), 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-amin (4,7 g, 16,3 mmol, Ví dụ điều chế E.1.1), và $[Ir(COD)Cl]_2$ (0,365 g, 0,543 mmol, Alfa Aesar). Sục vào bình phản ứng này khí N_2 trong khoảng 10 phút. Cho vào bình phản ứng này, DCE đã được loại khí (25 mL) thông qua xi lanh. Sục vào hỗn hợp phản ứng này khí N_2 trong khoảng 10 phút và khuấy dưới khí N_2 ở nhiệt độ khoảng 70°C trong khoảng 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng

này ở nhiệt độ môi trường. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradient từ 5-70% EtOAc trong heptan thu được *1-(4-(dibenzylamino)xyclohexyl)-2-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-ylamino)etanon* (5.8 g, 65%) là chất rắn như thủy tinh: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 3.24 và 3.26 phút; MS *m/z* 608 $(M+H)^+$.

Ví dụ 1:

Ví dụ 1.1: *N*,*N*-dietyl-1-((1*S*,3*R*,4*R*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metansulfonamit,

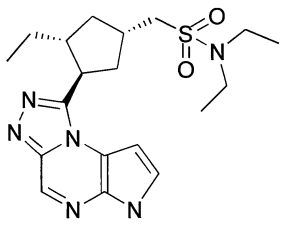
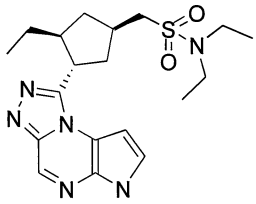
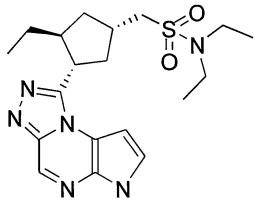
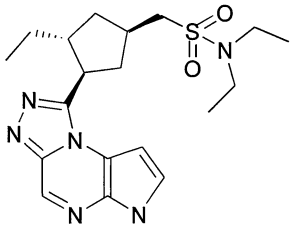
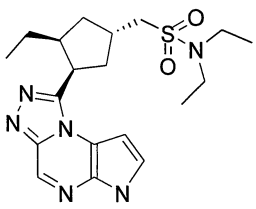
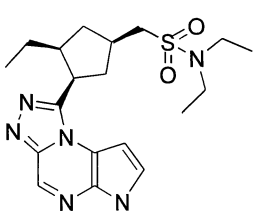
Ví dụ 1.2: *N*,*N*-dietyl-1-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metansulfonamit,

Ví dụ 1.3: *N*,*N*-dietyl-1-((1*S*,3*S*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metansulfonamit,

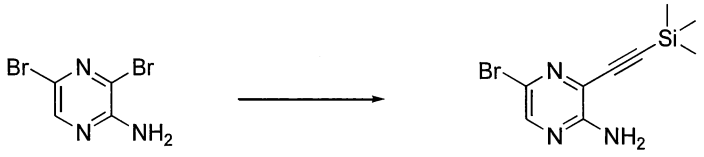
Ví dụ 1.4: *N*,*N*-dietyl-1-((1*R*,3*R*,4*R*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metansulfonamit,

Ví dụ 1.5: *N*,*N*-dietyl-1-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metansulfonamit, và

Ví dụ 1.6: *N*,*N*-dietyl-1-((1*R*,3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metansulfonamit

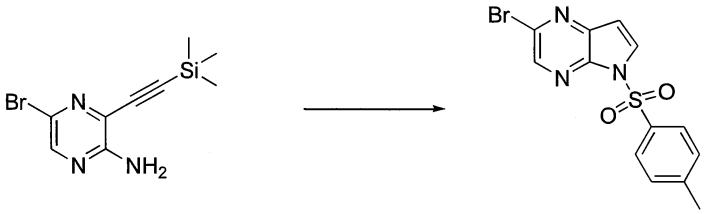







Bước A: 5-brom-3-((trimetylsilyl)ethynyl)pyrazin-2-amin



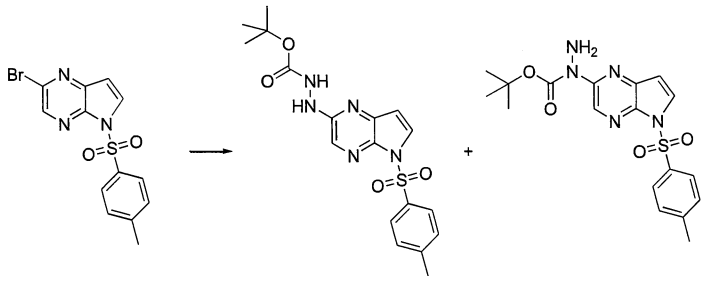
Cho $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3,47 g, 4,94 mmol) vào dung dịch chứa 3,5-dibrompyrazin-2-amin (125 g, 494 mmol), TEA (207,0 mL, 1483 mmol), và đồng (I) iođua (0,941 g, 4,94 mmol) trong THF (1255 mL). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5-0°C và dung dịch chứa (trimetylsilyl)axetylen (65,0 mL, 470 mmol) trong THF (157 mL) được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng 15 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5-0°C trong khoảng 1,5 giờ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng này qua miếng đệm Celite® và rửa bằng THF cho tới khi sản phẩm không rửa giải ra nữa. Cô đặc dịch lọc này dưới áp suất giảm thu được chất rắn màu cam-nâu. Nghiền chất rắn này và phá vỡ bằng siêu âm với ete dầu mỏ ấm (b.p. 30-60 °C, 400 mL), làm mát đến nhiệt độ trong phòng, thu gom lại, rửa bằng ete dầu mỏ (b.p. 30-60 °C; 2 x 60 mL), và làm khô thu được *5-brom-3-((trimetylsilyl)ethynyl)pyrazin-2-amin* (124 g, 93%, độ tinh khiết 93%) là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,51 phút; MS *m/z*: 270, 272 $(M+H)^+$.

Bước B: 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin



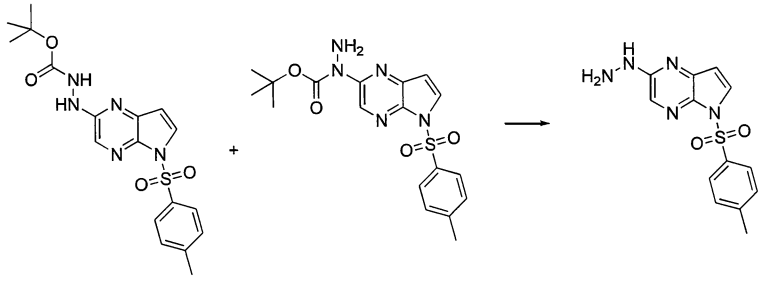
Cho NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,577 g, 14,4 mmol) theo ba phần vào dung dịch chứa 5-brom-3-((trimetylsilyl)ethynyl)pyrazin-2-amin (3,00 g, 11,1 mmol) trong DMF (60 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Sau khoảng 15 phút, bổ sung *p*-toluensulfonyl clorua (2,75 g, 14,4 mmol) và làm ấm chậm phản ứng này đến nhiệt độ môi trường. Sau khoảng 16 giờ, rót hỗn hợp phản ứng này lên trên nước đá lạnh (120 mL) và thu kết tủa bằng lọc chân không. Hòa tan chất rắn này trong DCM (15 mL) và tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng DCM thu được *2-brom-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* (2,16 g, 52%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,58 phút; MS *m/z*: 352, 354 $(M+H)^+$.

Bước C: *tert*-butyl 2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat và *tert*-butyl 1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat



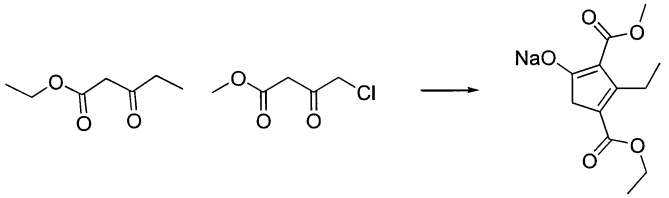
Cho vào bình $Pd_2(dba)_3$ (3,90 g, 4,26 mmol), di-*tert*-butyl-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphan (3,62 g, 8,52 mmol), và 1,4-dioxan (453 mL). Loại bỏ khí hỗn hợp chất xúc tác-phối tử thông qua sục khí nitơ/chân không (3 lần) và gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 80 °C trong khoảng 10 phút và làm mát đến nhiệt độ môi trường. Sau đó bổ sung 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (30,0 g, 85 mmol), *tert*-butyl hydrazincarboxylat (16,9 g, 128 mmol), và NaO*t*-Bu (12,28 g, 128 mmol). Sau khi sục nitơ/chân không bổ sung, gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 80°C. Sau khoảng 50 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và lọc qua miếng đệm silicagel (chiều cao 6 cm x đường kính 6 cm), được đặt ở trên Celite® (chiều cao 1 cm x đường kính 6 cm), trong khi rửa bằng EtOAc (3 x 150 mL). Bổ sung nước (300 mL) vào dịch lọc này và tách riêng lớp hữu cơ. Chiết lớp nước bằng EtOAc bổ sung (3 x 200 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, và nước muối (mỗi dung dịch 400 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được dầu màu nâu tối (45 g). Hòa tan dầu màu nâu này trong DCM (250 mL), bổ sung silicagel (200 g), và cô đặc hỗn hợp này dưới áp suất giảm. Tinh chế hỗn hợp silic ôxit thu được sử dụng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 25-65% EtOAc trong heptan thu được hỗn hợp chứa *tert-butyl 2-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat* [chất đồng phân vị trí chủ yếu (major regioisomer)] và *tert-butyl 1-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat* [chất đồng phân vị trí thứ yếu (minor regioisomer)] (18,8 g, 50%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,47 phút; MS *m/z*: 404 $(M+H)^+$.

Bước D: 2-hydrazinyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin



Cho HCl (4 M trong 1,4-dioxan, 226 mL, 902 mmol) vào hỗn hợp chứa *tert*-butyl 2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat và *tert*-butyl 1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat (49,2 g, 122 mmol) trong 1,4-dioxan (290 mL). Gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 2,5 giờ và sau đó làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15-20°C. Thu chất rắn này bằng cách lọc chân không, rửa bằng EtOAc (3 x 50 mL), và sau đó nghiền với Et_2O (60 mL), thu bằng cách lọc chân không và làm khô đến khối lượng không đổi dưới chân không thu được 35,6 g chất rắn. Khuấy chất rắn này với hỗn hợp chứa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc (1:1, 400 mL). Sau khoảng 1 giờ, thu chất rắn này bằng cách lọc chân không, rửa bằng nước đá lạnh (3 x 30 mL) và EtOAc (3 x 30 mL), và làm khô trong lò chân không đến khối lượng không đổi thu được *2-hydrazinyl-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* là chất rắn màu nâu vàng (21,2 g, 57%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,88 phút; MS *m/z*: 304 $(M+H)^+$.

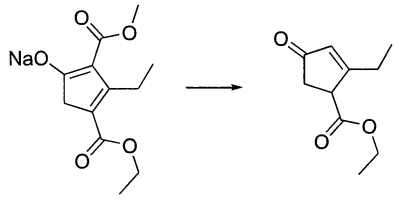
Bước E: natri 4-(etoxycarbonyl)-3-etyl-2-(metoxycarbonyl)xyclopenta-1,3-dienolat



Nạp vào trong bình đáy tròn THF (1,5 L) sau đó bổ sung cẩn thận từng phần NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 70,0 g, 1,75 mol). Bổ sung tiếp THF (500 mL) và làm lạnh hỗn hợp thu được đến nhiệt độ khoảng −10°C và etyl propionylaxetat (250 mL, 1,80 mol) được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng 1 giờ để giữ nhiệt độ bên trong dưới khoảng 10°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 0,5 giờ thu được dung dịch màu vàng trong, và metyl 4-cloaxetoaxetat (100 mL, 0,88 mol) được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng 5 phút. Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ khoảng 50°C trong khoảng 19 giờ thu được huyền phù màu da cam hơi đỏ. Làm mát hỗn hợp phản

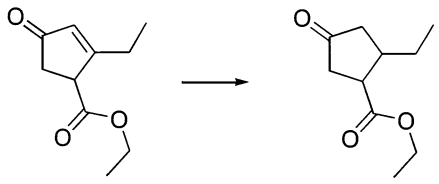
ứng đến nhiệt độ môi trường, cô đặc dưới áp suất giảm và chuyển dịch lỏng thu được vào một cái cốc và pha loãng bằng nước (350 mL). Khuấy hỗn hợp này trong bể đá trong khoảng 2 giờ. Thu chất rắn này bằng cách lọc chân không và rửa bánh lọc bằng nước (150 mL) và làm khô dưới chân không trong khoảng 1 giờ. Tạo huyền phù chất rắn này trong Et_2O (1,5 L), lọc, rửa bằng Et_2O (1,5 L), và làm khô đưới chân không. Đồng sôi chất rắn thu được bằng toluen (1 L) thu được chất rắn mà được tái tạo huyền phù trong Et_2O (1 L) và thu bằng lọc chân không. Rửa bánh lọc bằng Et_2O (500 mL) và làm khô dưới chân không để thu được *natri 4-(etoxycarbonyl)-3-etyl-2-(metoxycarbonyl)xyclopenta-1,3-dienolat* (204,2 g, 89%) là chất rắn màu be: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,94 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,04 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,66 (s, 2H), 1,13 (t, *J*=7,1 Hz, 3H), 0,99 (t, *J*=7,3 Hz, 3H).

Bước F: etyl 2-etyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat



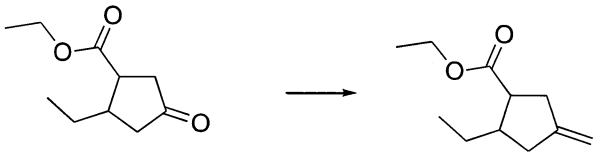
Nạp vào trong bình đáy tròn 5 lit natri 4-(etoxycarbonyl)-3-etyl-2-(metoxycarbonyl)xyclopenta-1,3-dienolat (316 g, 1205 mmol), KCl (126 g, 1687 mmol, JT-Baker), AcOH (241 mL, 4218 mmol, JT-Baker), toluen (1850 mL) và nước (130 mL). Gia nhiệt phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 6 giờ, sau đó làm mát đến nhiệt độ môi trường và được bổ sung nhỏ giọt vào $NaHCO_3$ (dung dịch 8%, 3,5 L). Chiết hỗn hợp hai pha thu được bằng MTBE (2 x 1,5 L). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (1 L), làm khô qua $MgSO_4$ khan và cô đặc dưới áp suất giảm thu được 191 g nguyên liệu thô được tinh chế bằng chưng cất chân không (97-99 °C, 0,600 mm Hg) thu được *etyl 2-etyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat* (160 g, 69%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6,04 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 2H), 3,76-3,69 (m, 1H), 2,75-2,57 (m, 2H), 2,56-2,44 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 3H), 1,23-1,18 (m, 3H).

Bước G: etyl 2-etyl-4-oxoxyclopentancarboxylat



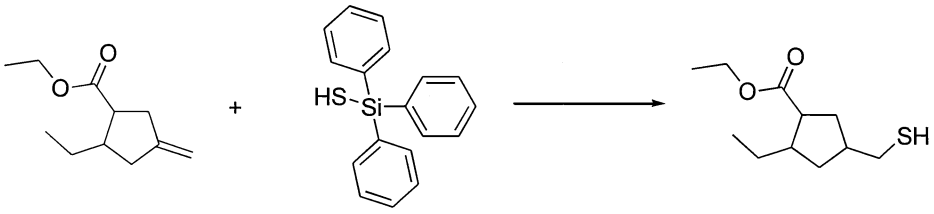
Nạp vào trong bình đáy tròn 10% trọng lượng Pd/C (10 g, 9,4 mmol). Làm lạnh bình này đến nhiệt độ khoảng 0°C và bổ sung EtOAc (400 mL) dưới khí nitơ. Loại bỏ bể làm lạnh và bổ sung etyl 2-etyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat (47,8 g, 263 mmol). Thổi khí hydro qua phản ứng trong khoảng 5 phút và sau đó khuấy hỗn hợp này dưới khí hydro trong khoảng 48 giờ. Loại bỏ nguồn hydro và thổi khí nitơ vào hỗn hợp trong khoảng 5 phút và lọc qua miếng đệm Celite®. Rửa bánh lọc bằng EtOAc (400 mL). Cô đặc dịch lọc này dưới áp suất giảm thu được *etyl 2-etyl-4-oxoxyclopentancarboxylat* (hỗn hợp khoảng *cis:trans* 9:1) (48,0 g, 99%) là dịch lỏng màu vàng: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4,23-4,10 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,44-2,28 (m, 3H), 2,26-2,16 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,41-1,30 (m, 1H), 1,30-1,23 (m, 3H), 1,02-0,91 (m, 3H).

Bước H: etyl 2-etyl-4-metylenxyclopentancarboxylat



Dung dịch chứa KOt-Bu (3,65 g, 32,6 mmol) và metyltriphenylphosphonium bromua (11,6 g, 32,6 mmol) trong THF (69,5 mL) được làm lạnh đến nhiệt độ khoảng -10 °C, Dung dịch chứa etyl 2-etyl-4-oxoxyclopentancarboxylat (4,00 g, 21,7 mmol) trong THF (17,4 mL) được bổ sung nhỏ giọt trong khi giữ ở nhiệt độ này khoảng 0°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng 16 giờ. Loại bỏ chất rắn không tan này bằng cách lọc. Cô đặc dịch lọc này dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thu được này bằng sắc ký silicagel (120 g), rửa giải bằng gradient từ 0-20% EtOAc trong heptan thu được *etyl 2-etyl-4-metylenxyclopentancarboxylat* (2,55 g, 64%) là chất lỏng không màu: ^{1}H NMR (*d*-DMSO) δ 4,88 – 4,78 (m, 2H), 4,16 – 3,96 (m, 2H), 2,66 – 2,31 (m, 4H), 2,24 – 1,82 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,35 – 1,22 (m, 1H), 1,18 (t, 3H), 0,85 (m, 3H).

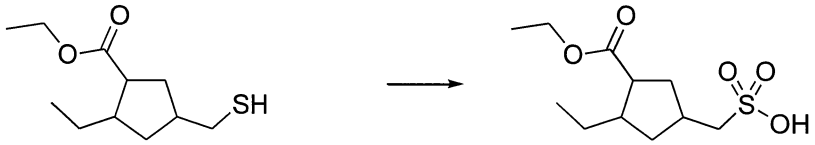
Bước I: etyl 2-etyl-4-(mercaptometyl)xyclopentancarboxylat



Etyl 2-etyl-4-metylenxyclopentancarboxylat (0,720 g, 3,95 mmol), triphenylsilanthiol (1,329 g, 4,54 mmol) và 2,2'-azobis(2-metylpropionitril) (0,195 g,

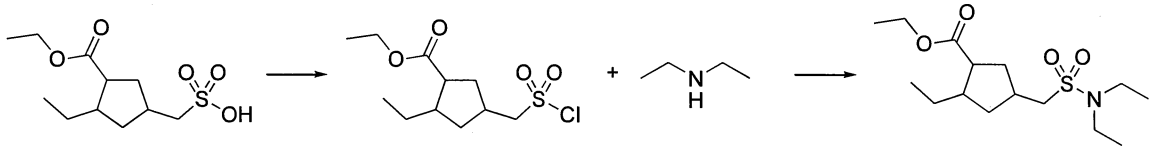
1,185 mmol) trong toluen (3,95 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 6 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu này bằng sắc ký silicagel (40g), rửa giải bằng gradient từ 0-10% EtOAc trong heptan thu được dầu không màu. Hòa tan dầu thu được trong DCM (4 mL) và bổ sung TFA (1,52 mL, 19,7 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1giờ, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu này bằng sắc ký silicagel (40 g), rửa giải bằng gradient từ 0-15% EtOAc trong heptan thu được *etyl 2-etyl-4-(mercaptometyl)xyclopentancarboxylat* (0,620 g, 72%) là dầu không màu: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4,13 – 4,01 (m, 2H), 2,50 – 2,30 (m, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,15 – 1,87 (m, 3H), 1,66 – 1,54 (m, 1H), 1,50 – 1,37 (m, 2H), 1,31 – 1,23 (m, 2H), 1,17 (t, 3H), 0,83 (m, 3H).

Bước J: axit (3-(etoxycarbonyl)-4-etylxyclopentyl)metansulfonic



Cho nhỏ giọt axit etanperoxoic (7,29 mL, 34,7 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 2-etyl-4-(mercaptometyl)xyclopentancarboxylat (2,50 g, 11,6 mmol) trong DCM (50,7 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng 16 giờ. Cô đặc dung dịch này dưới áp suất giảm thu được *axit (3-(etoxycarbonyl)-4-etylxyclopentyl)metansulfonic thô* (3,18 g, 104%) là dầu màu nâu tối: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,39 phút; MS *m/z*: 265 $(M+H)^+$.

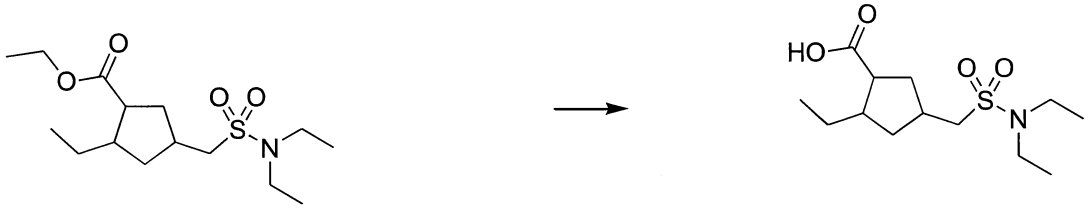
Bước K: etyl 4-((*N*,*N*-dietylsulfamoyl)metyl)-2-etylxyclopentancarboxylat



Dung dịch chứa axit (3-(etoxycarbonyl)-4-etylxyclopentyl)metansulfonic (3,18 g, 12,03 mmol) trong DCM (10 mL) và DMF (10 mL) được làm lạnh đến nhiệt độ khoảng 0°C, Oxalyl clorua (24,1 mL, 48,1 mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong khi giữ nhiệt độ này ở khoảng 0°C. Sau khi bổ sung xong, làm ấm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng 1 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại trong DMF (10 mL) và sau đó được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa TEA (2,51 mL, 18,03 mmol) và dietylamin (0,937 mL, 9,02 mmol) trong DMF (10 mL)

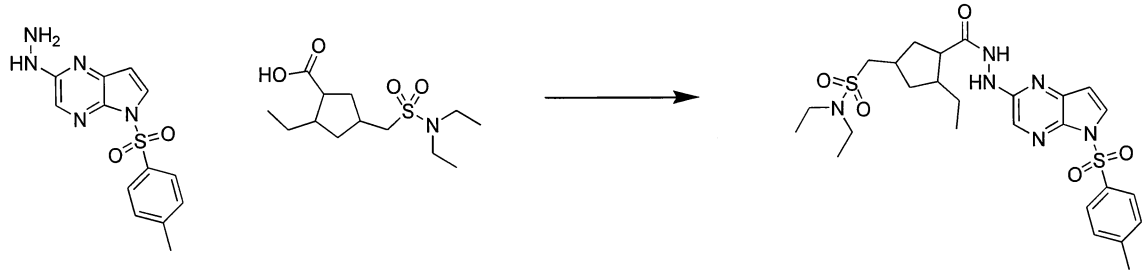
ở nhiệt độ khoảng 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu này bằng sắc ký silicagel (120 g), rửa giải bằng gradient từ 10-60% EtOAc trong heptan thu được *etyl 4-((N,N-dietylsulfamoyl)metyl)-2-etylxyclopentancarboxylat* (0,570 g, 30%) là chất rắn màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,60 phút; MS *m/z*: 320 $(M+H)^+$.

Bước L: axit 4-((*N*,*N*-dietylsulfamoyl)metyl)-2-etylxyclopentancarboxylic



Khuấy hỗn hợp chứa etyl 4-((*N*,*N*-dietylsulfamoyl)metyl)-2-etylxyclopentancarboxylat (0,570 g, 1,784 mmol) trong NaOH (dung dịch 1N, 10 mL, 10 mmol) ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 72 giờ. Phân chia hỗn hợp này bằng DCM (10 mL). Axit hóa pha nước đến khoảng độ pH = 4 bằng cách bổ sung dung dịch HCl 6 N. Phân chia dung dịch này bằng DCM (10 mL). Rửa pha chứa nước bằng DCM (2 x 10 mL). Gom các lớp hữu cơ, làm khô qua $MgSO_4$ khan, và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *axit 4-((N,N-dietylsulfamoyl)metyl)-2-etylxyclopentancarboxylic* (0,375 g, 72%) là dầu màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,95 phút; MS *m/z*: 292 $(M+H)^+$.

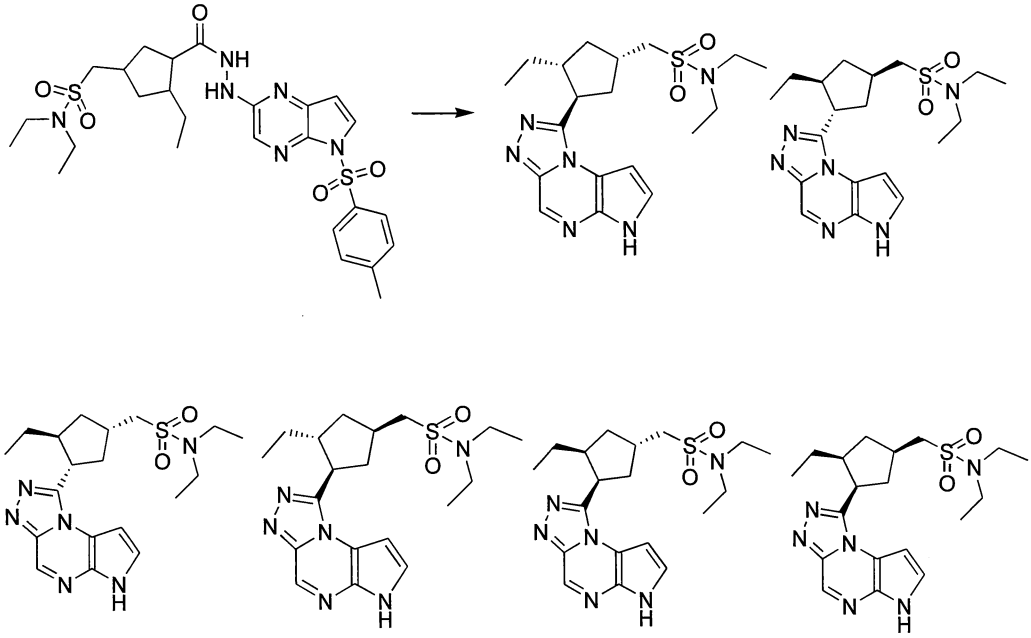
Bước M: *N*,*N*-dietyl-1-(3-etyl-4-(2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarbonyl)xyclopentyl)metansulfonamit



Cho TEA (0,538 mL, 3,86 mmol) vào huyền phù chứa 2-hydrazinyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (0,390 g, 1,287 mmol, Ví dụ 1 Bước D), axit 4-((*N*,*N*-dietylsulfamoyl)metyl)-2-etylxyclopentancarboxylic (0,375 g, 1,287 mmol), và HATU (0,538 g, 1,416 mmol) trong DCM (6,4 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 giờ. Phân chia hỗn hợp phản ứng này giữa nước (50 mL) và DCM (50 mL). Chiết lớp nước bằng DCM (2 x 50 mL). Gom các lớp hữu cơ và cô đặc

dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu này bằng sắc ký silicagel (120 g), rửa giải bằng gradient từ 20-100% EtOAc trong DCM thu được *N,N-dietyl-1-(3-etyl-4-(2-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)hydrazincarbonyl)xyclopentyl)metansulfonamit* (0,730 g, 98%) là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,39 phút; MS *m/z*: 577 $(M+H)^+$.

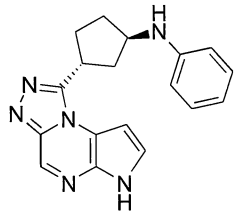
Bước N: *N,N*-dietyl-1-(3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metansulfonamit



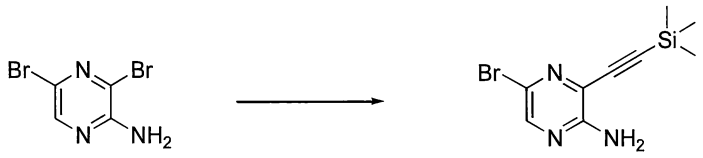
Cho $SOCl_2$ (0,185 mL, 2,53 mmol) vào hỗn hợp chứa *N,N*-dietyl-1-(3-etyl-4-(2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarbonyl)xyclopentyl)metansulfonamit (0,730 g, 1,27 mmol) và TEA (0,529 mL, 3,80 mmol) trong 1,4-dioxan (12,7 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và phân chia giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (30 mL) và DCM (30 mL). Rửa lớp chứa nước bằng DCM (2 x 30 mL). Gom các lớp hữu cơ, cô đặc dưới áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký silicagel (80 g), rửa giải bằng gradient từ 0-60% MeOH trong DCM thu được chất rắn màu nâu. Tạo huyền phù chất rắn thu được này trong Na_2CO_3 (dung dịch 2M, 2 mL), EtOH (2 mL) và 1,4-dioxan (2 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 16 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và tinh chế bằng RP-HPLC (Bảng 1, Phương pháp **d**) thu được *N,N-dietyl-1-(3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metansulfonamit* (0,300 g, 58%) là chất rắn màu nâu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,89 phút; MS *m/z*: 405 $(M+H)^+$. Chất rắn này

được tinh chế tiếp bằng cách sử dụng Quy trình tổng quát **AA** thu được *N,N-dietyl-1-((1S,3R,4R)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metansulfonamit* (Bảng 2, Phương pháp **27**, R_t = 11,8 phút, hoặc = âm) (0,021g, 7%) [Ví dụ 1.1]; *N,N-dietyl-1-((1R,3S,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metan-sulfonamit* (Bảng 2, Phương pháp **27**, R_t = 11,1 phút, hoặc = dương) (0,018 g, 6%) [Ví dụ 1.2]; *N,N-dietyl-1-((1S,3S,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclo-pentyl)metansulfonamit* (Bảng 2, Phương pháp **27**, R_t = 10,7 phút, hoặc = dương) (0,018 g, 6%) [Ví dụ 1.3]; *N,N-dietyl-1-((1R,3R,4R)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metansulfonamit* (Bảng 2, Phương pháp **28**, R_t = 20,1 phút, hoặc = âm) (0,031 g, 11%) [Ví dụ 1.4]; *N,N-dietyl-1-((1S,3S,4R)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metansulfonamit* (Bảng 2, Phương pháp **27**, R_t = 12,8 phút, hoặc = dương) (0,002 g, 1%) [Ví dụ 1.5]; và *N,N-dietyl-1-((1R,3S,4R)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metansulfonamit* (Bảng 2, Phương pháp **27**, R_t = 12,8 phút, hoặc = dương) (0,001 g, 1%) [Ví dụ 1.6].

Ví dụ 2*: *N*-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin



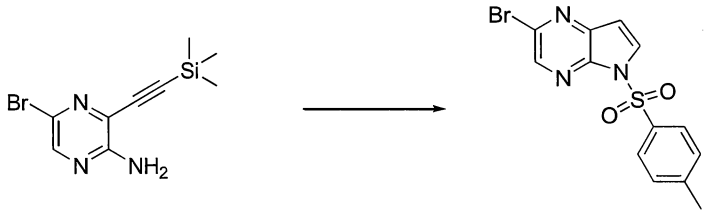
Bước A: 5-brom-3-((trimetylsilyl)ethynyl)pyrazin-2-amin



Cho $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3,47 g, 4,94 mmol) vào dung dịch chứa 3,5-dibrompyrazin-2-amin (125 g, 494 mmol), TEA (207,0 mL, 1483 mmol), và đồng (I) iođua (0,941 g, 4,94 mmol) trong THF (1255 mL). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5-0°C và dung dịch chứa (trimetylsilyl)axetylen (65,0 mL, 470 mmol) trong THF (157 mL) được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng 15 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng

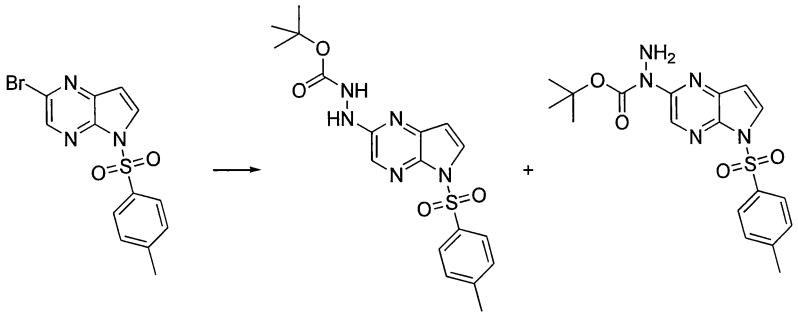
ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5-0 °C trong khoảng 1,5 giờ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng này qua miếng đệm Celite® và rửa bằng THF cho tới khi không có sản phẩm rửa giải nữa. Cô đặc dịch lọc này dưới áp suất giảm thu được chất rắn màu nâu-cam. Nghiền chất rắn này và phá vỡ bằng siêu âm với ete dầu mỏ ấm (b.p. 30-60 °C, 400 mL), làm mát đến nhiệt độ trong phòng, thu gom lại, rửa bằng ete dầu mỏ (b.p. 30-60 °C; 2 x 60 mL), và làm khô thu được *5-brom-3-((trimetylsilyl)ethynyl)pyrazin-2-amin* (124 g, 93%, độ tinh khiết 93%) là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,51 phút; MS *m/z*: 270, 272 $(M+H)^+$.

Bước B: 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin



Cho NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,577 g, 14,4 mmol) theo ba phần vào dung dịch chứa 5-brom-3-((trimetylsilyl)ethynyl)pyrazin-2-amin (3,00 g, 11,1 mmol) trong DMF (60 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Sau khoảng 15 phút, bổ sung *p*-toluensulfonyl clorua (2,75 g, 14,4 mmol) và làm ấm phản ứng này chậm đến nhiệt độ môi trường. Sau khoảng 16 giờ, rót hỗn hợp phản ứng này lên trên nước đá lạnh (120 mL) và thu kết tủa này bằng lọc chân không. Hòa tan chất rắn thô này trong DCM (15 mL) và tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng DCM thu được *2-brom-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* (2,16 g, 52%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,58 phút; MS *m/z*: 352, 354 $(M+H)^+$.

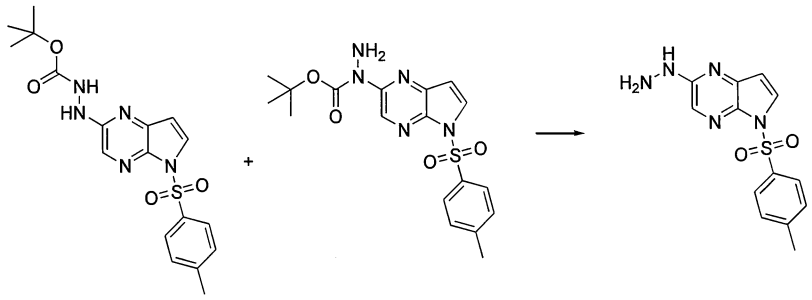
Bước C: *tert*-butyl 2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat và *tert*-butyl 1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat



Cho vào bình $Pd_2(dba)_3$ (3,90 g, 4,26 mmol), di-*tert*-butyl-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphan (3,62 g, 8,52 mmol), và 1,4-dioxan (453 mL). Loại

bỏ khí hỗn hợp chất xúc tác-phối tử thông qua sục khí nitơ/chân không (3 lần) và gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 10 phút. Sau đó bổ sung 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (30,0 g, 85 mmol), *tert*-butyl hydrazincarboxylat (16,9 g, 128 mmol), và NaO*t*-Bu (12,28 g, 128 mmol). Sau khi sục khí nitơ/chân không, gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 80°C. Sau khoảng 50 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và lọc qua miếng đệm silica gel (chiều cao 6 cm x đường kính 6 cm), được đặt ở trên Celite® (chiều cao 1 cm x đường kính 6 cm), trong khi rửa bằng EtOAc (3 x 150 mL). Bổ sung nước (300 mL) vào dịch lọc này và tách riêng lớp hữu cơ. Chiết lớp nước bằng EtOAc bổ sung (3 x 200 mL). Các phần chiết hữu cơ gom được được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, và nước muối (mỗi dung dịch 400 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được dầu màu nâu tối (45 g). Hòa tan dầu màu nâu này trong DCM (250 mL), bổ sung silicagel (200 g), và cô đặc hỗn hợp này dưới áp suất giảm. Tinh chế hỗn hợp silic oxit thu được này sử dụng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 25-65% EtOAc trong heptan thu được hỗn hợp chứa *tert-butyl 2-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat* [chất đồng phân vị trí chủ yếu] **và** *tert-butyl 1-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat* [chất đồng phân vị trí thứ yếu] (18,8 g, 50%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,47 phút; MS *m/z*: 404 $(M+H)^+$.

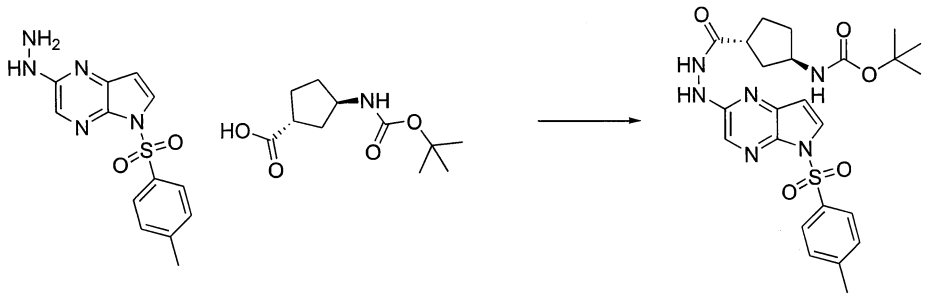
Bước D: 2-hydrazinyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin



Cho HCl (4 M trong 1,4-dioxan, 226 mL, 902 mmol) vào hỗn hợp chứa *tert*-butyl 2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat và *tert*-butyl 1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat (49,2 g, 122 mmol) trong 1,4-dioxan (290 mL). Gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 2,5 giờ và sau đó làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15-20°C. Thu chất rắn này bằng lọc chân không, rửa bằng EtOAc (3 x 50 mL), và sau đó nghiền với Et_2O (60 mL), thu bằng lọc chân không và làm khô đến khối lượng không đổi dưới chân không thu được 35,6 g chất rắn. Khuấy chất rắn này với hỗn hợp chứa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa

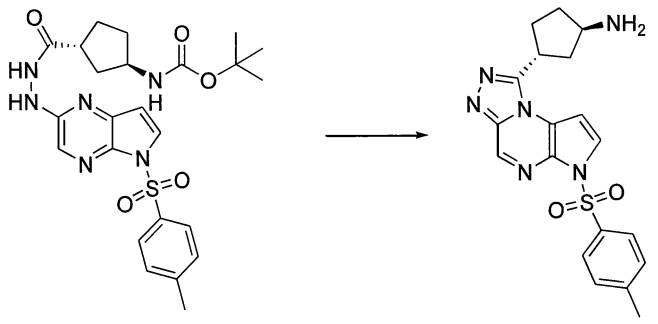
và EtOAc (1:1, 400 mL). Sau khoảng 1 giờ, thu chất rắn này bằng cách lọc chân không, rửa bằng nước đá lạnh (3 x 30 mL) và EtOAc (3 x 30 mL), và làm khô trong lò chân không đến khối lượng không đổi thu được *2-hydrazinyl-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* là chất rắn màu nâu vàng (21,2 g, 57%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,88 phút; MS *m/z*: 304 $(M+H)^+$.

Bước E: *tert*-butyl (1*R*,3*R*)-3-(2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarbonyl)xyclopentylcarbamat



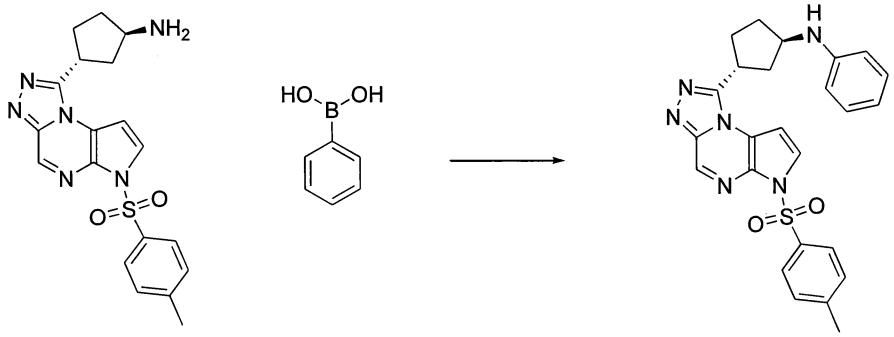
Cho 2-hydrazinyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (2,98 g, 9,81 mmol), HATU (3,73 g, 9,81 mmol) và TEA (5,5 mL, 39 mmol) vào axit (1*R*,3*R*)-3-(*tert*-butoxycarbonylamino)xyclopentancarboxylic (2,25 g, 9,81 mmol, Acros) trong DCM (98 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 4 giờ, sau đó pha loãng bằng DCM (300 mL). Rửa hỗn hợp phản ứng này bằng nước (2 x 80 mL), dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (80 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại sử dụng sắc ký silicagel (220 g), rửa giải bằng gradient từ 50-100% EtOAc trong DCM thu được *tert-butyl (1R,3R)-3-(2-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)hydrazincarbonyl)xyclopentylcarbamat* (5,03 g, 100%) là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,18 phút; MS m/z: 513 $(M-H)^-$

Bước F: (1*R*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin



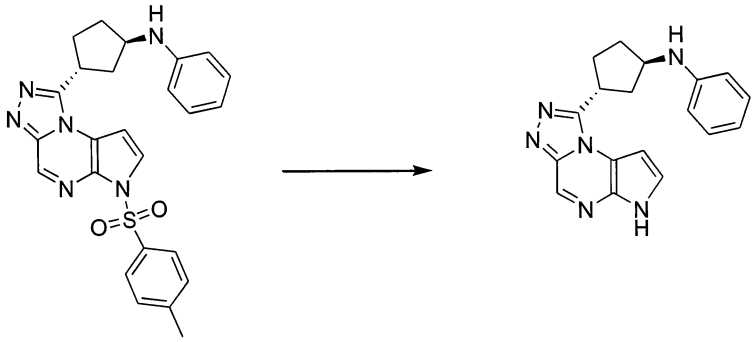
Cho DIEA (7,2 mL, 41 mmol) và $SOCl_2$ (2,3 mL, 31 mmol) vào *tert*-butyl (1*R*,3*R*)-3-(2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarbonyl)xyclopentylcarbamat (5,03 g, 9,78 mmol) trong 1,4-dioxan (103 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 80 °C trong khoảng 1 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại sử dụng sắc ký silicagel (330 g), rửa giải bằng gradient từ 0-20% MeOH trong DCM thu được *(1R,3R)-3-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin* (2,65 g, 68%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,55 phút; MS m/z: 397 $(M+H)^+$.

Bước G: *N*-((1*R*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin



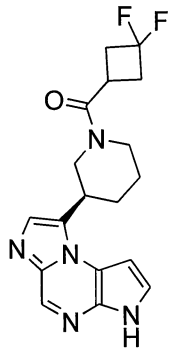
Nạp tuần tự vào bình đáy tròn 100mL axit phenylbonic (0,123 g, 1,01 mmol), đồng diaxetoxy monohydrat (0,010 g, 0,05 mmol), các sàng phân tử 4Å dạng bột (0,375 g) và DCM (4 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 10 phút sau đó bổ sung huyền phù chứa (1*R*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin (0,20 g, 0,50 mmol) trong DCM (2 mL) và MeCN (2 mL). Lắp khít bình này với khí cầu oxy. Thổi vào bình này oxy và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 40°C trong khoảng 18 giờ. Bổ sung tiếp đồng diaxetoxy monohydrat (0,010 g, 0,05 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 45°C dưới khí oxy trong khoảng 3 ngày. Bổ sung DCM (50 mL) và lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng đệm Celite® trong khi rửa bằng DCM (20 mL). Cô đặc dịch lọc này dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại sử dụng sắc ký silicagel (20 g), rửa giải bằng gradient từ 30-80% EtOAc trong DCM thu được *N-((1R,3R)-3-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin* (0,106 g, 45%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,39 phút; MS m/z: 473 $(M+H)^+$.

Bước H: *N*-((1*R*,3*R*)-3-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin

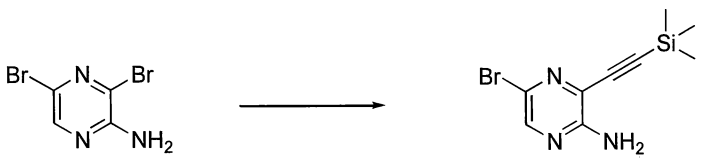


Cho NaOH (dung dịch 1N, 1,12 mL, 1,12 mmol) vào *N*-((1*R*,3*R*)-3-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin (0,106 g, 0,224 mmol) trong 1,4-dioxan (1 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiêt độ khoảng 60 °C trong khoảng 1 giờ. Bổ sung AcOH (0,5 mL) và tinh chế hỗn hợp phản ứng thô này bằng RP-HPLC (Bảng 1, Phương pháp **j**) thu được *N-((1R,3R)-3-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)anilin* (0,053 g, 74%) là chất rắn màu vàng nhạt: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,84 phút; MS m/z: 319 $(M+H)^+$.

Ví dụ 3*: (*R*)-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-yl)(3,3-difloxyclobutyl)metanon



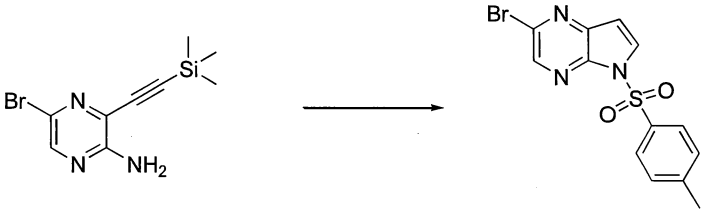
Bước A: 5-brom-3-((trimetylsilyl)ethynyl)pyrazin-2-amin



Cho $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3,47 g, 4,94 mmol) vào dung dịch chứa 3,5-dibrompyrazin-2-amin (125 g, 494 mmol), TEA (207,0 mL, 1483 mmol), và đồng (I) iođua (0,941 g, 4,94 mmol) trong THF (1255 mL). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng

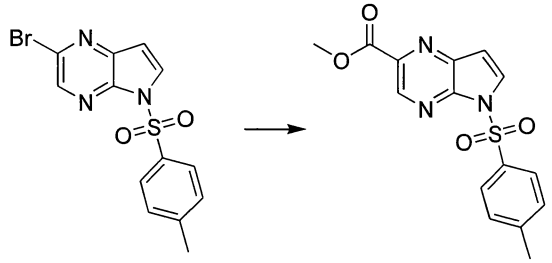
từ –5-0°C và bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa (trimetylsilyl)axetylen (65,0 mL, 470 mmol) trong THF (157 mL) trong khoảng 15 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5-0°C trong khoảng 1,5 giờ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng đệm Celite® và rửa bằng THF cho tới khi không có sản phẩm tách rửa nữa. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được chất rắn màu nâu-cam. Nghiền chất rắn này và phá vỡ bằng siêu âm với ete dầu mỏ ấm (b.p. 30-60 °C, 400 mL), làm mát đến nhiệt độ trong phòng, thu, rửa bằng ete dầu mỏ (b.p. 30-60°C; 2 x 60 mL), và làm khô thu được *5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin* (124 g, độ tinh khiết 93%) là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,51 phút; MS *m/z*: 270, 272 $(M+H)^+$.

Bước B: 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin



Cho NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,577 g, 14,4 mmol) theo ba phần vào dung dịch chứa 5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin (3,00 g, 11,1 mmol) trong DMF (60 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Sau khoảng 15 phút, bổ sung *p*-toluensulfonyl clorua (2,75 g, 14,4 mmol) và làm ấm phản ứng từ từ đến nhiệt độ môi trường. Sau khoảng 16 giờ, rót hỗn hợp phản ứng lên trên nước đá lạnh (120 mL) và thu kết tủa bằng cách lọc chân không. Hòa tan chất rắn thô trong DCM (15 mL) và tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng DCM thu được *2-brom-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* (2,16 g, 52%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,58 phút; MS *m/z*: 352, 354 $(M+H)^+$.

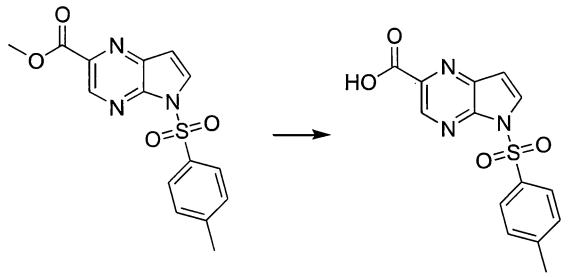
Bước C: metyl 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carboxylat



Thổi khí CO vào trong dung dịch màu cam chứa 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (50,0 g, 142 mmol) trong DMF (2,50 L) trong bình đáy tròn 5L trong khoảng

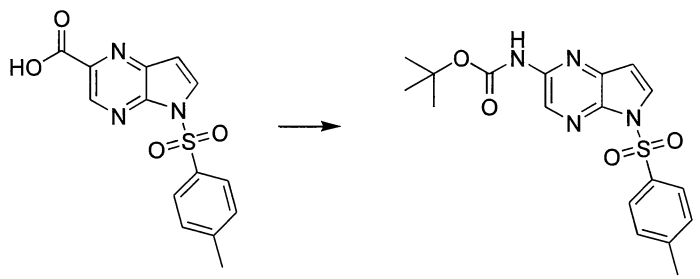
2 phút. Bổ sung bis(triphenylphosphin)-paladi(II) diclorua (9,96 g, 14,2 mmol), TEA (59 mL, 423 mmol) và MeOH (173,0 mL, 4259 mmol) và bình này được lắp khí cầu CO. Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ khoảng 95°C dưới khí CO (1 atm). Sau khi khuấy qua đêm, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường qua đêm và rót vào trong nước đá (3,2 L). Khuấy hỗn hợp này trong khoảng 10 phút và thu kết tủa bằng cách lọc, trong khi rửa bằng nước, và làm khô trong 1 giờ. Hòa tan nguyên liệu thô này trong DCM, tách riêng từ phần nước dư, làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, bổ sung silicagel, và cô đặc dưới áp suất giảm để chuẩn bị cho sắc ký. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký cột silicagel, rửa giải bằng 0-5% MeOH trong DCM thu được *metyl 5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-carboxylat* với 5 mol% DCM làm chất phụ trợ (40,7 g, 86%, độ tinh khiết 93%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,35 phút; MS *m/z* 332 $(M+H)^+$.

Bước D: Axit 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carboxylic



Cho HCl (dung dịch 6N, 714 mL) vào dung dịch màu vàng chứa metyl 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carboxylat (17,8 g, 53,6 mmol) trong 1,4-dioxan (715 mL) trong bình đáy tròn 2L, và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 16 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường. Loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm và thu kết tủa, rửa bằng nước, và làm khô thu được *axit 5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-carboxylic* (14,4 g, 85%) là chất rắn màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,63 phút; MS *m/z* 316 $(M-H)^-$.

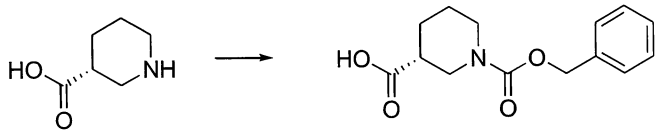
Bước E: *tert*-butyl 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-ylcarbamat



Trong bình đáy tròn 500mL, cho axit 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carboxylic (14,4 g, 45,3 mmol), diphenylphosphoryl azit (9,78 mL, 45,3 mmol) và TEA

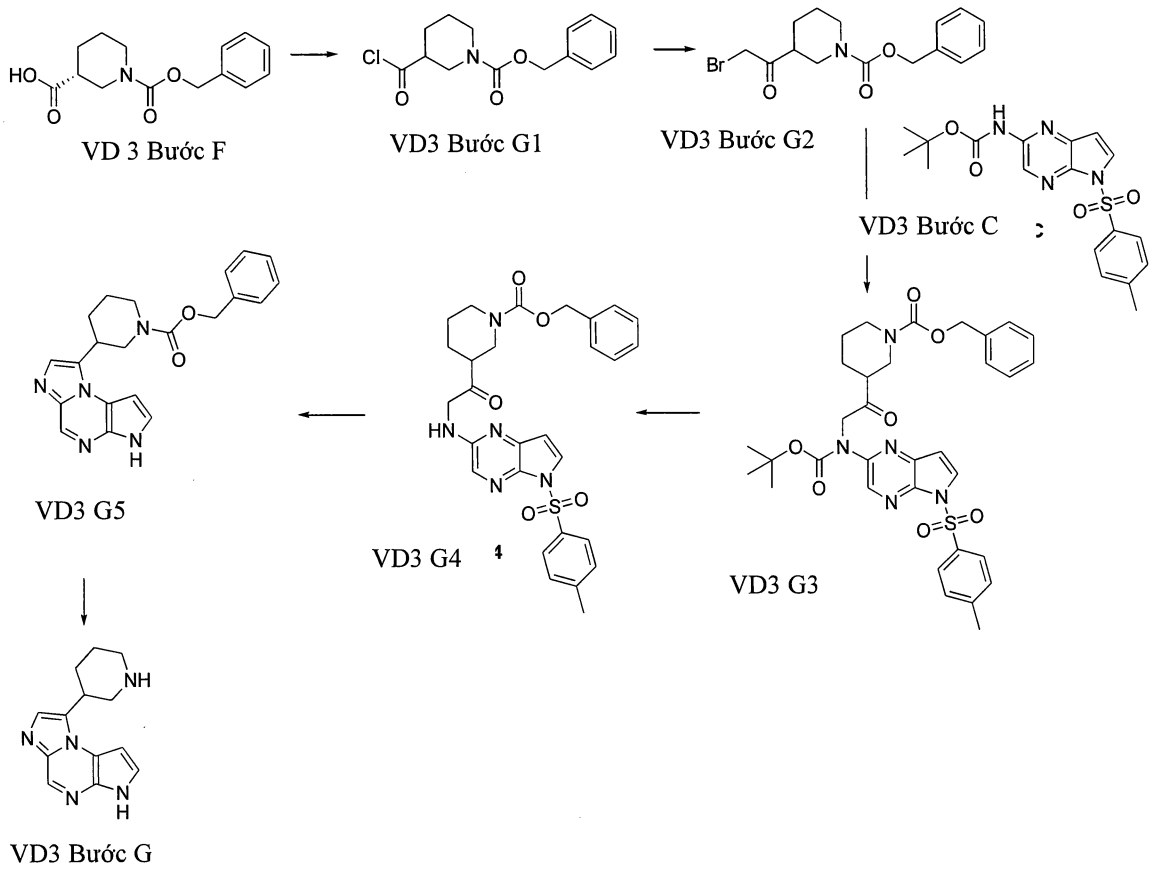
(13,9 mL, 100 mmol) trong t-BuOH (200 mL) thu được huyền phù màu cam. Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ khoảng 70 °C trong khoảng 16 giờ, làm mát đến nhiệt độ môi trường và loại bỏ nguyên liệu không hòa tan bằng cách lọc. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký cột silicagel, rửa giải bằng 25-60% EtOAc trong heptan thu được *tert-butyl 5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-ylcarbamat* (9,75 g, 54%) là chất rắn màu trắng đục: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,79 phút; MS *m/z* 389 $(M+H)^+$.

Bước F: Axit (*R*)-1-(benzyloxycarbonyl)piperidin-3-carboxylic



Khuấy hỗn hợp chứa axit (*R*)-piperidin-3-carboxylic (3,0 g, 23 mmol), benzyl 2,5-dioxopyrolidin-1-yl cacbonat (5,79 g, 23,2 mmol) và Na_2CO_3 (6,15 g, 58,1 mmol) trong nước và 1,4-dioxan (1:1, 200 mL) ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 96 giờ. Loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm. Axit hóa lớp chứa nước bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối (150 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *axit (R)-1-(benzyloxycarbonyl)-piperidin-3-carboxylic* thô (11,6 g, 191%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,80 phút; MS *m/z* 264 $(M+H)^+$.

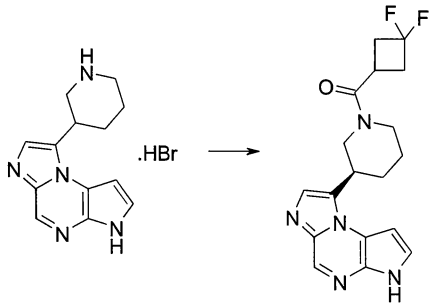
Bước G: (*R*)-8-(piperidin-3-yl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydrobromua và (*S*)-8-(piperidin-3-yl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydrobromua



Cho oxalyl clorua (8,41 mL, 96 mmol) vào dung dịch chứa axit (*R*)-1-(benzyloxycarbonyl)piperidin-3-carboxylic (11,5 g, 43,7 mmol, Ví dụ số 3, bước F) trong DCM (120 mL) sau đó bổ sung nhỏ giọt DMF (0,5 mL, 6,55 mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 14 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm thu được clorua axit thô (Ví dụ số 3 G1) là chất bán rắn màu vàng, hòa tan trong THF và MeCN (tỷ lệ 1:1, 160 mL) và được bổ sung vào trimetylsilyldiazometan (2 M trong Et_2O, 78 mL, 155 mmol) trong THF và MeCN (tỷ lệ 1:1, 160 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 0 °C trong khoảng 2 giờ sau khi bổ sung xong. Sau đó dừng hỗn hợp phản ứng này bằng cách bổ sung nhỏ giọt HBr (dung dịch 48%, 40 mL, 354 mmol). Loại bỏ các dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm và hòa tan phần còn lại trong EtOAc (100 mL). Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (100 mL), và nước muối (25 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng từ 5 đến 45% EtOAc trong heptan thu được benzyl 3-(2-bromacetyl)piperidin-1-carboxylat thô (Ví dụ số 3 G2) là dầu không màu. Cho nhỏ giọt dung dịch chứa *tert*-butyl 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-ylcarbamat (Ví dụ số 3 bước F) (5,00 g, 12,9 mmol) trong DMF (20 mL) vào hỗn hợp chứa NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,55 g, 14

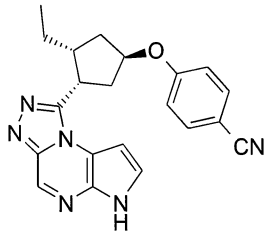
mmol) trong DMF (20 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong khoảng 30 phút và sau đó được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa benzyl 3-(2-bromacetyl)piperidin-1-carboxylat thô (Ví dụ số 3 G2) (5,26 g, 15,5 mmol) trong DMF (40 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Khuấy hỗn hợp này trong khoảng 3 giờ trong khi làm ấm đến nhiệt độ môi trường. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và phần còn lại được phân chia giữa dung dịch NH_4Cl bão hòa và EtOAc (mỗi loại 70 mL). Rửa pha hữu cơ tiếp bằng nước muối (60 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm thu được aminometylketon được bảo vệ Boc dạng thô (Ví dụ số 3 G3) là dầu màu vàng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. Hòa tan dầu trong HCl (4 N trong 1,4-dioxan, 40 mL) và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và phần còn lại được phân chia giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và DCM (mỗi loại 200 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối (150 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm thu được aminometylketon thô (Ví dụ số 3 G4) là chất rắn vô định hình màu nâu. Nó được hòa tan trong 1,4-dioxan (100 mL) và bổ sung chất phản ứng Lawesson (1,94 g, 4,80 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 2 giờ. Bổ sung NaOH (nước dung dịch 2N, 3 mL) và tiếp tục gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 90°C trong khoảng 4 giờ. Loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm và bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (120 mL). Chiết pha nước bằng DCM (2 x 100 mL) và làm khô các phần chiết hữu cơ kết hợp qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký cột silicagel, rửa giải bằng từ 0-10% MeOH trong DCM thu được imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin thô (Ví dụ số 3 G5) là chất rắn vô định hình màu vàng. Nó được tạo huyền phù trong HBr (33% trong AcOH, 10 mL). Khuấy hỗn hợp thu được trong khoảng 10 phút và sau đó được pha loãng bằng EtOAc (80 mL). Thu kết tủa bằng cách lọc và rửa kỹ bằng EtOAc thu được *(R)-8-(piperidin-3-yl)-3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin hydrobromua* và *(S)-8-(piperidin-3-yl)-3H-imidazo [1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin hydrobromua* [er = 80:20] (2.61 g, tổng thể 62,9%) là chất rắn màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 0,63 phút; MS *m/z* 242 $(M+H)^+$; LC phân tích bất đối xứng (Bảng 1, Phương pháp **29**) R_t = 17,75 phút, hoặc = âm và R_t = 20,33 phút, hoặc = dương.

Bước H: (*R*)-(3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)piperidin-1-yl)(3,3-difloxyclobutyl)metanon

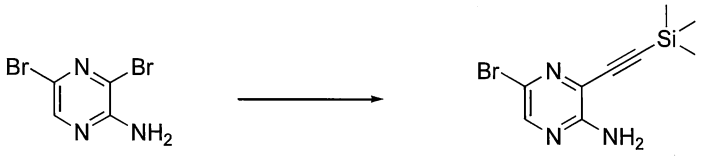


Cho EDC•HCl (0,21 g, 1,1 mmol) vào dung dịch chứa (*R*)-8-(piperidin-3-yl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydrobromua và (*S*)-8-(piperidin-3-yl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydrobromua [er = 80:20] (0,30 g, 0,93 mmol), DIEA (0,52 mL, 3,0 mmol) và axit 3,3-difloxyclobutancarboxylic (0,35 g, 3,1 mmol, Waterstone) trong DMF (4 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 25°C trong khoảng 4 giờ. Phân chia phản ứng này bằng dung dịch Na_2CO_3 (2 M, 25 mL) và DCM (25 mL). Tách riêng lớp hữu cơ, làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được trên silicagel (12 g) sử dụng 0-5% MeOH trong DCM sau đó tinh chế sử dụng quy trình chung **AA** (Bảng 2, Phương pháp **23**, R_t = 16,4 phút, hoặc = dương) thu được *(R)-(3-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)piperidin-1-yl)(3,3-difloxyclobutyl)-metanon* (0,10 g, 30%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,85 phút; MS *m/z*: 360 $(M+H)^+$.

Ví dụ 4*: 4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)benzonitril

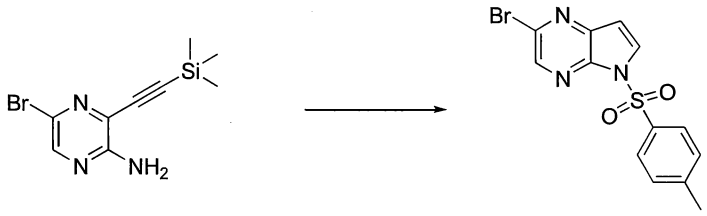


Bước A: 5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin



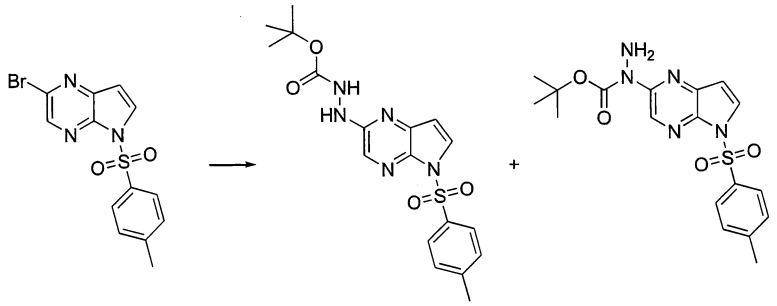
Cho $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3,47 g, 4,94 mmol) vào dung dịch chứa 3,5-dibrompyrazin-2-amin (125 g, 494 mmol), TEA (207,0 mL, 1483 mmol), và đồng (I) iođua (0,941 g, 4,94 mmol) trong THF (1255 mL). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –5-0°C và bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa (trimetylsilyl)axetylen (65,0 mL, 470 mmol) trong THF (157 mL) trong khoảng 15 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5-0 °C trong khoảng 1,5 giờ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng lọc Celite® và rửa bằng THF cho tới khi không có sản phẩm được tách rửa nữa. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được chất rắn màu nâu-cam. Nghiền chất rắn này và phá vỡ bằng siêu âm với ete dầu mỏ ấm (b.p. 30-60 °C, 400 mL), làm mát đến nhiệt độ trong phòng, thu, rửa bằng ete dầu mỏ (b.p. 30-60 °C; 2 x 60 mL), và làm khô thu được *5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin* (124 g, 93%, độ tinh khiết 93%) là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,51 phút; MS *m/z*: 270, 272 $(M+H)^+$.

Bước B: 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin



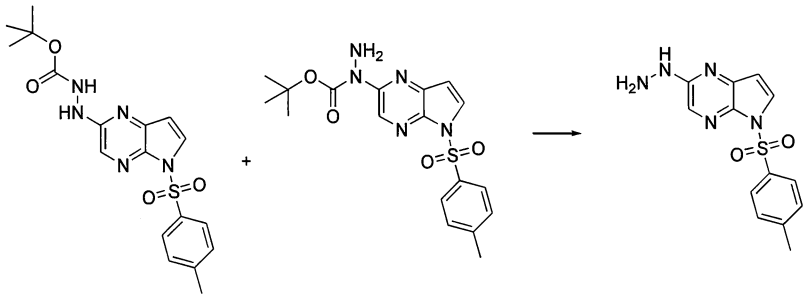
Cho NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,577 g, 14,4 mmol) theo ba phần vào dung dịch chứa 5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin (3,00 g, 11,1 mmol) trong DMF (60 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Sau khoảng 15 phút, bổ sung *p*-toluensulfonyl clorua (2,75 g, 14,4 mmol) và làm ấm phản ứng từ từ đến nhiệt độ môi trường. Sau khoảng 16 giờ, rót hỗn hợp phản ứng lên trên nước đá lạnh (120 mL) và thu kết tủa bằng cách lọc chân không. Hòa tan chất rắn thô trong DCM (15 mL) và tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng DCM thu được *2-brom-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* (2,16 g, 52%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,58 phút; MS *m/z*: 352, 354 $(M+H)^+$.

Bước C: *tert*-butyl 2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat và *tert*-butyl 1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat



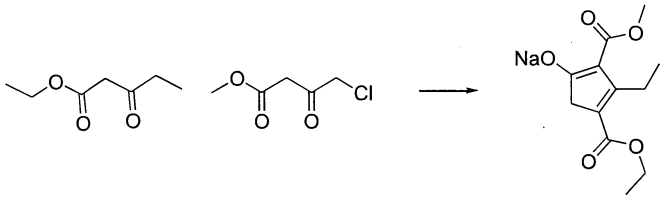
Bổ sung vào bình $Pd_2(dba)_3$ (3,90 g, 4,26 mmol), di-*tert*-butyl-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphan (3,62 g, 8,52 mmol), và 1,4-dioxan (453 mL). Loại bỏ khí trong hỗn hợp phối tử-chất xúc tác thông qua thổi chân không/ nitơ (3 lần) và gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 80 °C trong khoảng 10 phút. Sau đó bổ sung 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (30,0 g, 85 mmol), *tert*-butyl hydrazincarboxylat (16,9 g, 128 mmol), và NaO*t*-Bu (12,28 g, 128 mmol). Sau khi thổi chân không/nitơ bổ sung, gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 80°C. Sau khoảng 50 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và lọc qua miếng đệm silicagel (chiều cao 6 cm x đường kính 6 cm), được đặt ở trên Celite® (chiều cao 1 cm x đường kính 6 cm), trong khi rửa bằng EtOAc (3 x 150 mL). Bổ sung nước (300 mL) vào dịch lọc này và tách riêng lớp hữu cơ. Chiết lớp nước bằng EtOAc bổ sung (3 x 200 mL). Rửa các phần chiết hữu kết hợp bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, và nước muối (mỗi dung dịch 400 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm thu được dầu nâu tối (45 g). Hòa tan dầu nâu này trong DCM (250 mL), bổ sung silicagel (200 g), và cô đặc hỗn hợp này dưới áp suất giảm. Tinh chế hỗn hợp silic oxit thu được sử dụng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 25-65% EtOAc trong heptan thu được hỗn hợp chứa *tert-butyl 2-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat* [chất đồng phân vị trí chủ yếu] và *tert-butyl 1-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat* [chất đồng phân vị trí thứ yếu] (18,8 g, 50%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,47 phút; MS *m/z*: 404 $(M+H)^+$.

Bước D: 2-hydrazinyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin



Cho HCl (4 M trong 1,4-dioxan, 226 mL, 902 mmol) vào hỗn hợp chứa *tert*-butyl 2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat và *tert*-butyl 1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat (49,2 g, 122 mmol) trong 1,4-dioxan (290 mL). Gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 60 °C trong khoảng 2,5 giờ và sau đó làm mát đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15-20°C. Thu chất rắn bằng cách lọc chân không, rửa bằng EtOAc (3 x 50 mL), và sau đó nghiền bằng Et_2O (60 mL), thu bằng cách lọc chân không và làm khô đến khối lượng không đổi dưới chân không thu được 35,6 g chất rắn. Khuấy chất rắn này bằng hỗn hợp chứa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc (1:1, 400 mL). Sau khoảng 1 giờ, thu chất rắn bằng cách lọc chân không, rửa bằng nước đá lạnh (3 x 30 mL) và EtOAc (3 x 30 mL), và làm khô trong lò chân không đến khối lượng không đổi thu được *2-hydrazinyl-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* là chất rắn màu nâu vàng (21,2 g, 57%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,88 phút; MS *m/z*: 304 $(M+H)^+$.

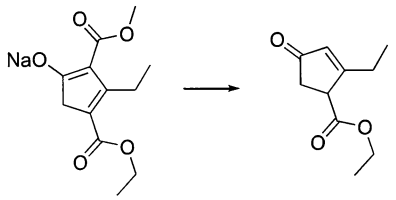
Bước E: natri 4-(etoxycarbonyl)-3-etyl-2-(metoxycarbonyl)xyclopenta-1,3-dienolat



Nạp vào bình đáy tròn THF (1,5 L) sau đó bổ sung từng phần NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 70,0 g, 1,75 mol). Bổ sung tiếp THF (500mL) và làm lạnh hỗn hợp thu được đến nhiệt độ khoảng −10 °C và bổ sung nhỏ giọt etyl propionylaxetat (250 mL, 1,80 mol) trong khoảng 1 giờ để giữ nhiệt độ bên trong dưới khoảng 10°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 0,5 giờ thu được dung dịch trong màu vàng, và bổ sung nhỏ giọt metyl 4-cloaxetoaxetat (100 mL, 0,88 mol) trong khoảng 5 phút. Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ khoảng 50°C trong khoảng 19 giờ thu được huyền phù màu cam hơi đỏ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, cô đặc dưới áp suất giảm và chuyển dịch lỏng thu được vào cốc và pha loãng bằng nước

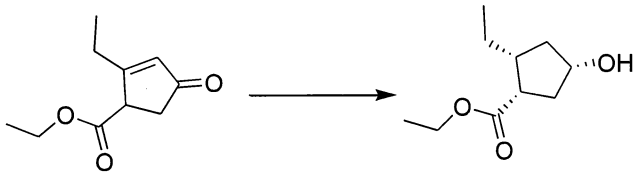
(350 mL). Khuấy hỗn hợp này trong bể đá trong khoảng 2 giờ. Thu chất rắn bằng cách lọc chân không và rửa bánh lọc bằng nước (150 mL) và làm khô dưới chân không trong khoảng 1 giờ. Tạo huyền phù chất rắn này trong Et_2O (1,5 L), lọc, rửa bằng Et_2O (1,5 L), và làm khô dưới chân không. Chất rắn thu được được đồng sôi với toluen (1 L) thu được chất rắn được tái tạo huyền phù trong Et_2O (1 L) và thu bằng cách lọc chân không. Rửa bánh lọc bằng Et_2O (500 mL) và làm khô dưới chân không thu được *natri 4-(etoxycarbonyl)-3-etyl-2-(metoxycarbonyl)xyclopenta-1,3-dienolat* (204,2 g, 89%) là chất rắn màu be: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,94 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,04 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,66 (s, 2H), 1,13 (t, *J*=7,1 Hz, 3H), 0,99 (t, *J*=7,3 Hz, 3H).

Bước F: etyl 2-etyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat



Nạp vào bình đáy tròn 5L natri 4-(etoxycarbonyl)-3-etyl-2-(metoxycarbonyl) xyclopenta-1,3-dienolat (316 g, 1205 mmol), KCl (126 g, 1687 mmol, JT-Baker), AcOH (241 mL, 4218 mmol, JT-Baker), toluen (1850 mL) và nước (130 mL). Gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 6 giờ, sau đó làm mát đến nhiệt độ môi trường và được bổ sung nhỏ giọt vào $NaHCO_3$ (dung dịch 8%, 3,5 L). Chiết hỗn hợp hai pha thu được bằng MTBE (2 x 1,5 L). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (1 L), làm khô qua $MgSO_4$ khan và cô đặc dưới áp suất giảm thu được 191 g nguyên liệu thô được tinh chế bằng chưng cất chân không (97-99 °C, 0,600 mm Hg) thu được *etyl 2-etyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat* (160 g, 69%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6,04 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 2H), 3,76-3,69 (m, 1H), 2,75-2,57 (m, 2H), 2,56-2,44 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 3H), 1,23-1,18 (m, 3H).

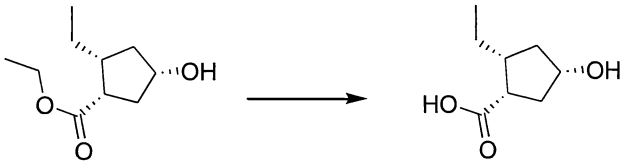
Bước G: (1*S*,2*R*,4*S*)-etyl 2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylat



Khuấy hỗn hợp chứa đồng (I) clorua (0,136 g, 1,37 mmol), (*S*)-(-)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (0,854 g, 1,37 mmol), và NaO*t*-Bu (0,132 g, 1,37 mmol) trong toluen (50 mL) ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 15 phút, sau đó làm

mát đến nhiệt độ khoảng 5 °C và bổ sung polymetylhydrosiloxan (12 mL, 55 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 40 phút ở nhiệt độ khoảng 5°C, sau đó làm lạnh đến nhiệt độ khoảng -12 °C. Bổ sung theo một phần dung dịch chứa etyl 2-etyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat (5,00 g, 27,4 mmol) và *t*-BuOH (14 mL, 148 mmol) trong toluen (50 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 16 giờ ở nhiệt độ khoảng -12 °C. Dừng hỗn hợp phản ứng này bằng cách bổ sung MeOH (50 mL). Loại bỏ các dung môi dưới áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại trong MeOH (35 mL) và lọc qua miếng đệm Celite®. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm và nghiền phần còn lại với EtOAc (100 mL) và lọc. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại sử dụng sắc ký silicagel (280 g), rửa giải bằng gradient từ 0-10% EtOAc trong heptan thu được *(1S,2R,4S)-etyl 2-etyl-4- hydroxyxyclopentancarboxylat* (1,11 g, 22%): 1H NMR ($CDCl_3$) δ 4,30 (m, 1H), 4,24 - 4,08 (m, 2H), 2,88 (td, J = 2,1, 7,1 Hz, 1H), 2,40 (dt, J = 7,8, 14,0 Hz, 1H), 2,08 - 1,91 (m, 3H), 1,52 - 1,31 (m, 3H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Bước H: axit (1*S*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylic

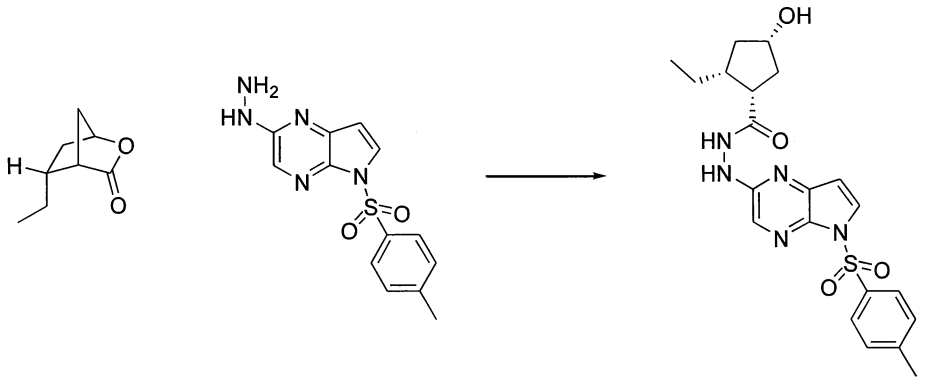


Cho NaOH (dung dịch 1N, 12 mL, 12 mmol) vào (1*S*,2*R*,4*S*)-etyl 2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylat (1,11 g, 5,96 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 3 ngày và sau đó chiết bằng Et_2O (3 x 25 mL). Loại bỏ các phần chiết Et_2O và làm lạnh phần chứa nước đến nhiệt độ khoảng 0°C. HCl (dung dịch 5N) được bổ sung từ từ để tạo nên độ pH đến khoảng 2. Chiết huyền phù chứa nước thu được bằng EtOAc (3 x 40 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 80 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *axit (1S,2R,4S)-2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylic* (0,943 g, 100%) là dầu trong: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4,36 (tdd, J = 2,6, 4,9, 7,4, 1H), 2,95 (td, J = 2,4, 7,3, 1H), 2,41 (dt, J = 7,7, 14,1, 1H), 2,16 – 1,94 (m, 3H), 1,65 – 1,49 (m, 1H), 1,49 – 1,32 (m, 2H), 0,96 (q, J = 7,4, 3H).

Bước I: (1*S*,4*S*,5*R*)-5-etyl-2-oxabixyclo[2.2.1]heptan-3-on

Cho TEA (2,5 mL, 18 mmol) và BOP-Cl (1,821 g, 7,15 mmol) vào axit (1*S*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylic (0,943 g, 5,96 mmol) trong DCM (60 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ, sau đó rót vào trong Et_2O (350 mL). Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc trong khi rửa bằng Et_2O (50 mL). Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được dầu màu vàng hòa tan trong DCM (5 mL) và bổ sung Et_2O thu được chất rắn. Gạn huyền phù và rửa chất rắn bằng Et_2O bổ sung. Cô đặc các phần chiết hữu cơ kết hợp dưới áp suất giảm thu được *(1S,4S,5R)-5-etyl-2-oxabixyclo[2.2.1]heptan-3-on* thô chứa khoảng 15 mol% TEA (0,912 g, 99%): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 4,85 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,19 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,41 (m, 3H), 0,97 (t, J = 5,4, 3H).

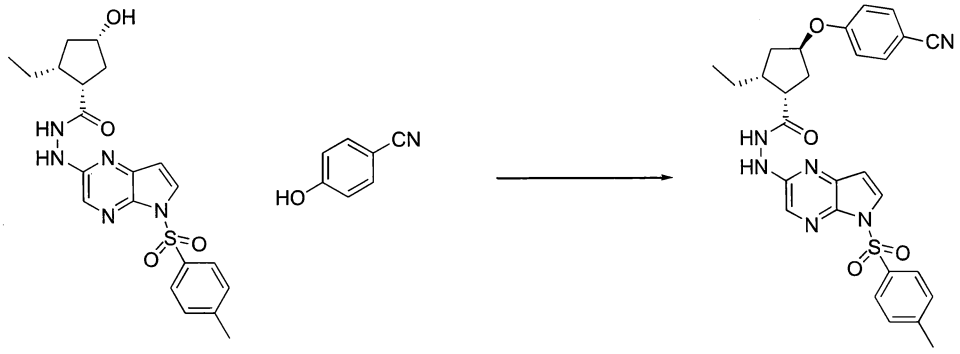
Bước J: (1*S*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4-hydroxy-*N'*-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)xyclopentancarbohydrazit



Cho 2-hydrazinyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (bước D, 1,810 g, 5,96 mmol) vào (1*S*,4*S*,5*R*)-5-etyl-2-oxabixyclo[2.2.1]heptan-3-on (0,835 g, 5,96 mmol) trong 1,4-dioxan (12 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 80 °C trong khoảng 16 giờ, sau đó làm mát đến nhiệt độ môi trường. Sau đó bổ sung 1,4-dioxan (25 mL) và trimetyl nhôm (2 N trong toluen, 9 mL, 18 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 30 phút sau đó bổ sung nhỏ giọt HCl (dung dịch 1N, 50 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 30 phút. Tách riêng các lớp này và chiết phần chứa nước bằng EtOAc (2 x 100 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng nước (10 mL), dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (15 mL), nước muối (15 mL) và làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại sử dụng sắc ký

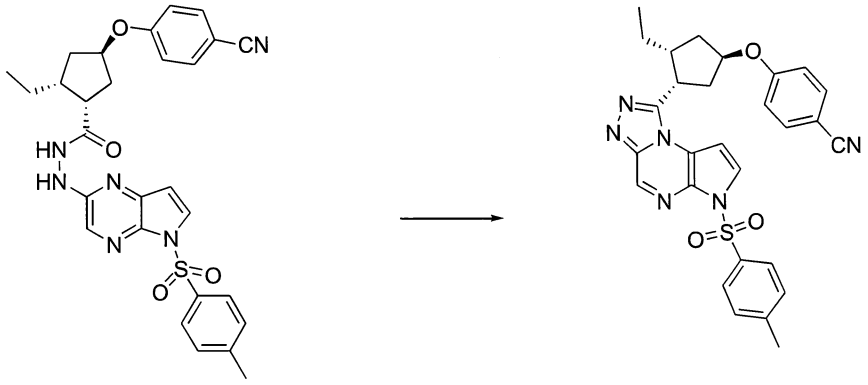
silicagel (40 g), rửa giải bằng 100% EtOAc thu được *(1S,2R,4S)-2-etyl-4-hydroxy-N'-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)xyclopentancarbohydrazit* (1,887 g, 71%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,05 phút; MS m/z: 444 $(M+H)^+$.

Bước K: (1*S*,2*R*,4*R*)-4-(4-xyanophenoxy)-2-etyl-*N*'-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)xyclopentancarbohydrazit



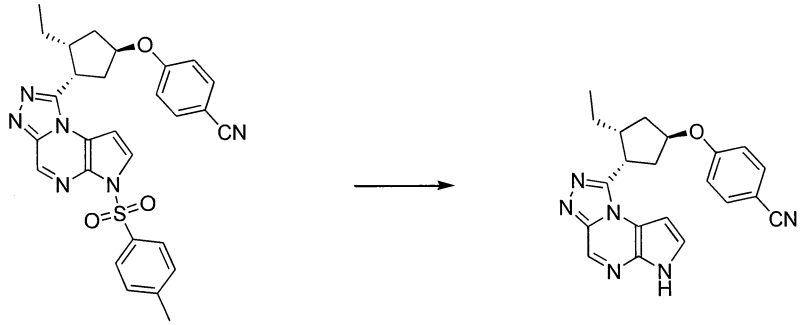
(1*S*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4-hydroxy-*N*'-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)xyclopentancarbo-hydrazit (0,885 g, 1,99 mmol) trong THF (15 mL) được bổ sung 4-hydroxybenzonitril (0,357 g, 2,99 mmol), triphenylphosphin (0,998 g, 2,99 mmol, được liên kết polyme, 3 mmol/g), và TEA (1,3 mL, 9 mmol). Bổ sung nhỏ giọt DEAD (0,47 mL, 2,99 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 1 giờ, sau đó bổ sung tiếp triphenylphosphin (0,50 g, 1,5 mmol, được liên kết polyme, 3 mmol/g) và DEAD (0,2 mL, 1,3 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc trong khi rửa bằng DCM (5 x 5 mL), sau đó bằng MeOH (4 x 5 mL). Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại sử dụng sắc ký silicagel (40 g), rửa giải bằng gradient từ 0-40% EtOAc trong DCM thu được *(1S,2R,4R)-4-(4-xyanophenoxy)-2-etyl-N'-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)xyclopentancarbohydrazit* (0,958 g, 88%) là bọt màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,56 phút; MS m/z: 545 $(M+H)^+$.

Bước L: 4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)benzonitril



(1*S*,2*R*,4*R*)-4-(4-xyanophenoxy)-2-etyl-*N*'-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)xyclopentancarbohydrazit (0,958 g, 1,76 mmol) trong 1,4-dioxan (18 mL) được bổ sung DIEA (1,2 mL, 7,0 mmol) và thionyl clorua (0,4 mL, 5,3 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 80 °C trong khoảng 2 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại sử dụng sắc ký silicagel (80 g), rửa giải bằng gradient từ 20-80% EtOAc trong DCM thu được *4-((1R,3R,4S)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)benzonitril* (0,620 g, 67%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,65 phút; MS m/z: 527 $(M+H)^+$.

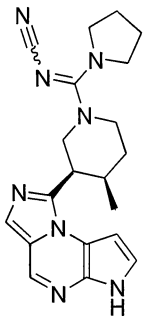
Bước M: 4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)benzonitril



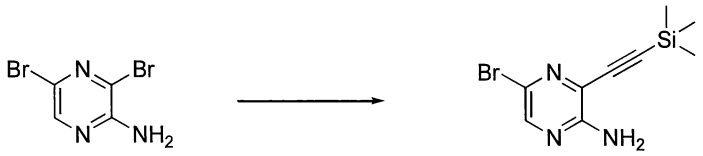
4-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclo-pentyloxy)benzonitril (0,826 g, 1,57 mmol) trong 1,4-dioxan (16 mL) được bổ sung Na_2CO_3 (dung dịch 2 N, 16 mL, 31 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 16 giờ. Tách riêng các lớp này và chiết phần chứa nước bằng EtOAc (3 x 40 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 30 mL), nước muối (30 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sử dụng Quy trình chung **AA** (Bảng 2, Phương pháp **17**, R_t = 19,2 phút, hoặc = âm) thu được *4-((1R,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-*

e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyloxy)benzonitril (0,298 g, 51%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,07 phút; MS m/z: 373 $(M+H)^+$.

Ví dụ 5*: *N*-(((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)(pyrolidin-1-yl)metylen)xyanamit

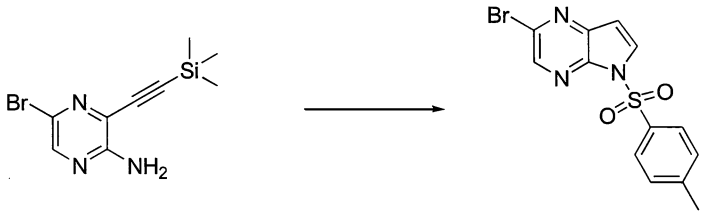


Bước A: 5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin



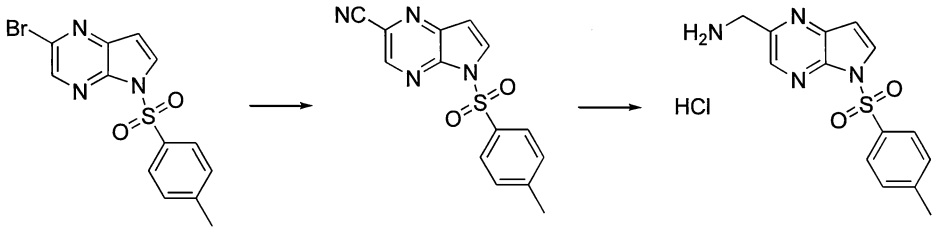
Dung dịch chứa 3,5-dibrompyrazin-2-amin (125 g, 494 mmol), TEA (207,0 mL, 1483 mmol), và đồng (I) iođua (0,941 g, 4,94 mmol) trong THF (1255 mL) được bổ sung $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3,47 g, 4,94 mmol). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –5-0°C và bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa (trimetylsilyl)axetylen (65.0 mL, 470 mmol) trong THF (157 mL) trong khoảng 15 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5-0 °C trong khoảng 1,5 giờ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng đệm Celite® và rửa bằng THF cho tới khi không có sản phẩm được tách rửa nữa. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được chất rắn màu nâu-cam. Nghiền chất rắn này và phá vỡ bằng siêu âm với ete dầu mỏ ấm (b.p. 30-60 °C, 400 mL), làm mát đến nhiệt độ trong phòng, thu, rửa bằng ete dầu mỏ (b.p. 30-60 °C; 2 x 60 mL), và làm khô thu được *5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin* (124 g, 93%, độ tinh khiết 93%) là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,51 phút; MS *m/z*: 270, 272 $(M+H)^+$.

Bước B: 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin



Dung dịch chứa 5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin (3,00 g, 11,1 mmol) trong DMF (60 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C được bổ sung NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,577 g, 14,4 mmol) theo ba phần. Sau khoảng 15 phút, bổ sung *p*-toluensulfonyl clorua (2,75 g, 14,4 mmol) và làm ấm phản ứng từ từ đến nhiệt độ môi trường. Sau khoảng 16 giờ, rót hỗn hợp phản ứng lên trên nước đá lạnh (120 mL) và thu kết tủa bằng cách lọc chân không. Hòa tan chất rắn thô trong DCM (15 mL) và tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng DCM thu được *2-brom-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* (2,16 g, 52%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,58 phút; MS *m/z*: 352, 354 $(M+H)^+$.

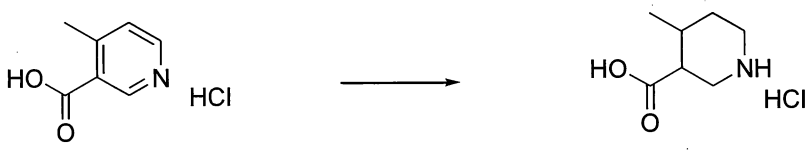
Bước C: (5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua



Nạp vào trong bình phản ứng 5L 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (98,8 g, 281 mmol), bột kẽm (3,50 g, 53,3 mmol), paladi(II) trifloaxetat (4,0 g, 12 mmol), và raxemic-2-(di-*t*-butylphophino)-1,1'-binapthyl (9,8 g, 24,7 mmol). Bình này được trang bị thiết bị bổ sung bột trong thiết bị này đã chứa sẵn kẽm xyanua (10,0 g, 157 mmol) để được bổ sung ở bước sau đó. Thổi khí argon vào bình này trong khoảng thời gian không nhiều hơn 30 phút và sau đó sục khí argon bổ sung DMA (2L) vào bình phản ứng. Khuấy hỗn hợp này và gia nhiệt đến nhiệt độ khoảng 50°C trong khi duy trì bầu khí argon. Gia nhiệt tiếp dung dịch màu nâu tối thu được đến nhiệt độ khoảng 95°C trong khi bổ sung kẽm xyanua, từ thiết bị bổ sung bột theo từng phần trong khoảng 15 phút. Khi đạt đến nhiệt độ khoảng 95°C, khuấy hỗn hợp màu nâu này trong khoảng 16 giờ nữa. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, thu được kết tủa các muối. Lọc hỗn hợp này thông qua phễu Buchne có sự trợ giúp lọc và rửa bánh lọc bằng DMA (20 mL). Dung dịch chứa sản phẩm thô trong DMA được bổ sung vào nước lạnh

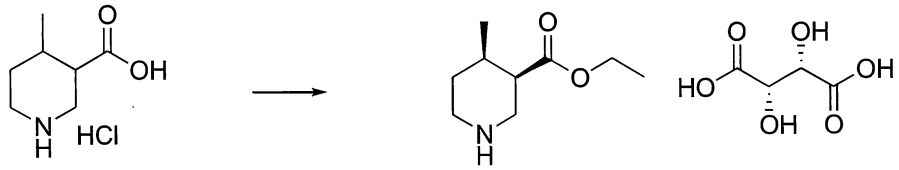
(<10°C) (16 L) và khuấy trong khoảng 30 phút. Lọc huyền phù thu được và rửa bánh lọc lại bằng nước (1 L). Làm khô bánh ướt thu được trong lò chân không ở nhiệt độ khoảng 50°C. Hòa tan chất rắn thô trong DCM (1,5 L) và làm khô tiếp qua $MgSO_4$ khan. Sau khi lọc, chuyển dung dịch này qua tấm silic oxit (140 g), sử dụng DCM làm dung môi rửa giải cho tới khi chỉ phần lớn các tạp chất được phát hiện rửa giải khỏi miếng lọc. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và nghiền chất rắn thô với MeOH/DCM (4:1, 10 thể tích dung môi cho mỗi gam chất rắn thô) ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 5 giờ. Lọc chất rắn và rửa bằng MeOH (300 mL). Làm khô sản phẩm này trong lò chân không thu được *5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-carbonitril* (58,8 g, 70%) là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ □8,67 (s, 1H), 8,21 (d, J=4,2 Hz, 1H), 8,07 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 6,89 (d, *J*=4,2 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H). Nạp vào bình phản ứng áp suất bằng thép không gỉ-316 2L 5% trọng lượng Pd/C (15,4 g gồm 63,6% trọng lượng nguyên liệu ướt nước, 5,6 g chất rắn khô, 2,6 mmol Johnson Matthey A503032-5), 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carbonitril (55 g, 184 mmol), THF (1,1 L), nước khử ion (165 mL), HCl (37% trọng lượng chứa nước, 30 mL, 369 mmol) và quinolin (1,1 mL, 9,0 mmol). Thổi vào bình này, nén, và duy trì ở 40 psi khí hydro được cung cấp từ bình chứa áp suất cao. Khuấy mạnh hỗn hợp này ở nhiệt độ khoảng 25 °C. Sau khoảng 5 giờ, thông khí bình phản ứng và sục khí nitơ để loại bỏ hầu hết hydro hòa tan, và lọc hỗn hợp phản ứng để loại bỏ chất xúc tác. Rửa bình phản ứng và bánh xúc tác bằng THF: nước (1:1, 2 × 40 mL). Cô đặc dịch lọc và dịch rửa gom được và bổ sung EtOH (500 mL) sau đó loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau khi đồng sôi hai lần nữa sử dụng EtOH (2 x 500 mL), cô đặc phần còn lại dạng thô dưới áp suất giảm thu được phần còn lại (76 g) được tạo huyền phù trong EtOH (550 mL) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 4 giờ. Thu chất rắn này bằng cách lọc và rửa bằng EtOH lạnh (50 mL). Làm khô bánh ướt trong lò chân không thu được *(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua* (51,2 g, 82%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,44 phút; MS *m/z*: 303 $(M+H)^+$.

Bước D: axit 4-metylpiperidin-3-carboxylic hydroclorua



AcOH (380 mL) được bổ sung vào axit 4-metylnicotinic hydroclorua (50,5 g, 291 mmol, Maybridge) và PtO_2 (5,05 g, 22,2 mmol, Johnson Matthey) trong bình phản ứng bằng thép không gỉ 600 mL. Khuấy hỗn hợp này dưới áp suất 220 psi hydro ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 14 giờ. Lọc dung dịch nổi trên bề mặt qua màng nylon và rửa bằng lượng đủ AcOH cho tới khi chỉ còn lại chất xúc tác. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được dầu trong hóa rắn khi làm lạnh đến nhiệt độ môi trường thu được axit *4-metylpiperidin-3-carboxylic thô với AcOH* làm chất phụ trợ (88,94 g, 170% chất thô): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) Rt = 0,44 phút; MS m/z: 144 $(M+H)^+$.

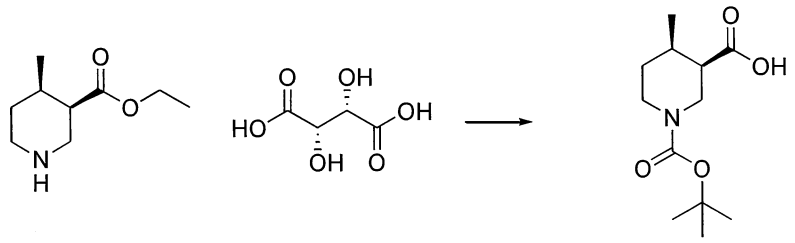
Bước E: (3*R*,4*R*)-etyl 4-metylpiperidin-3-carboxylat (2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxysucxinat



Hòa tan hydroclorua của axit 4-metylpiperidin-3-carboxylic raxemic thô (độ tinh khiết ~70%, chất đồng phân cis:trans khoảng 15:1) trong AcOH (2:1, 300 g) trong EtOH (1500 mL) và được sục khí HCl (khí) trong khoảng 15 phút. Lắp vào hỗn hợp phản ứng khí cầu để cho phép giãn nở, sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ khoảng 85°C. Sau khoảng 48 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô đặc trong chân không thu được sirô đặc chứa hydroclorua của axit etyl 4-metylpiperidin-3-carboxylic raxemic (260 g). Cho $CHCl_3$ (1000 mL) vào este này, sau đó đến dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (500 mL) và NH_4OH (dung dịch 15%, 500 mL). Tách riêng lớp hữu cơ và chiết tiếp lớp nước bằng $CHCl_3$ (1000 mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4 khan, lọc, và sau đó cô đặc trong chân không thu được etyl 4-metylpiperidin-3-carboxylat thô (200 g) ở dạng dầu. Cho dung dịch chứa etyl 4-metylpiperidin-3-carboxylat thô (200 g, 1168 mmol) trong EtOAc (3000 mL) vào bột nhão chứa axit (2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxysucxinic (150 g, 1001 mmol) trong MeOH (200 mL). Khuấy nhanh hỗn hợp này trong khoảng 3 giờ và thu các chất rắn thu được bằng cách lọc, thu được muối (2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxysucxinat là chất rắn màu trắng (245 g) (chất đồng phân cis:trans khoảng 15:1, er = 48:52 cho chất đồng phần lập thể cis). Hòa tan các chất rắn này trong MeOH (1000 mL) và bổ sung chậm EtOAc (3000 mL) cho tới khi bắt đầu tạo thành các chất rắn. Sau khoảng 30 phút, thu các chất rắn bằng cách lọc và làm khô một phần trong chân không thu được hỗn hợp được làm giàu chất đồng phân lập thể chứa *(3R,4R)-etyl 4-metylpiperidin-3-carboxylat (2S,3S)-2,3-*

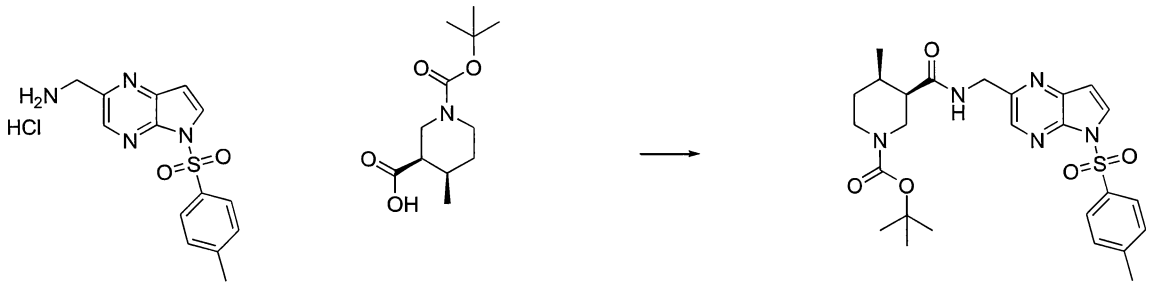
dihydroxysucxinat là chất rắn màu trắng (145 g) (chất đồng phân cis:trans khoảng 15:1, er = 60:40 cho chất đồng phân đối ảnh (3*R*, 4*R*):(3*S*, 4*S*)). Hòa tan các chất rắn trên đây trong MeOH (1000 mL) và được chia thành bốn phần. Mỗi phần (250 mL) được pha loãng bằng MeOH (500 mL) và EtOAc (3000 mL) được bổ sung chậm vào dung dịch này cho tới khi tạo thành chất rắn. Sau khoảng 4-15 giờ, thu các chất rắn bằng cách lọc và làm khô trong chân không thu được nhiều phần *(3R,4R)-etyl 4-metylpiperidin-3-carboxylat (2S,3S)-2,3-dihydroxysucxinat* được hòa tan một phần, các phần này được gom lại và hòa tan trong MeOH (1000 mL) và bổ sung chậm EtOAc (4000 mL). Sau khi khuấy trong khoảng 1 giờ thu các chất rắn bằng cách lọc tạo nên *(3R,4R)-etyl 4-metylpiperidin-3-carboxylat (2S,3S)-2,3-dihydroxysucxinat* (4,5 g) (chất đồng phân cis:trans khoảng 15:1, er = 98:2 cho chất đồng phân đối ảnh (3*R*, 4*R*):(3*S*, 4*S*)), LC phân tích bất đối xứng (Bảng 2, Phương pháp **30**) chất đồng phần thứ yếu R_t = 12,2 phút; MS *m/z*: 343 (M+(2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxysucxinat+Na)$^+$; chất đồng phân chính R_t = 10,6 phút; MS *m/z*: 343 (M+(2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxysucxinat+ Na)$^+$

Bước F: axit (3*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-metylpiperidin-3-carboxylic



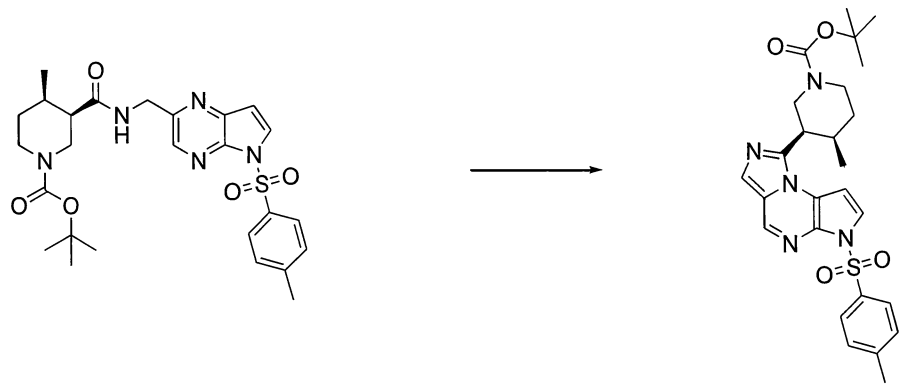
Cho dung dịch chứa HCl (dung dịch 6N, 191 mL) vào bình được nạp (3*R*,4*R*)-etyl 4-metylpiperidin-3-carboxylat (2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxysucxinat (36,9 g, 115 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 60°C. Sau khoảng 2 giờ, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 90°C. Sau khoảng 4 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô đặc trong chân không. Cho vào phần còn lại $NaHCO_3$ (122 g, 1148 mmol) và di-*tert*-butyl dicacbonat (37,6 g, 172 mmol) sau đó đến hỗn hợp chứa 1,4-dioxan (500 mL) và nước (500 mL). Sau khoảng 2 giờ, Et_2O (500 mL) và nước (500 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Điều chỉnh độ pH đến khoảng 4 bằng dung dịch HCl 1N. Tách riêng lớp hữu cơ, làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc trong chân không tạo nên chất rắn màu trắng. Tạo bột nhão chất rắn này trong heptan và lọc thu được *axit (3R,4R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-metylpiperidin-3-carboxylic* (25 g, 89%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,90 phút; MS *m/z*: 244 (M+H)$^+$.

Bước G: (3*R*,4*R*)-*tert*-butyl 4-metyl-3-((5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat



Cho DIEA (52,6 mL, 301 mmol) vào bột nhão chứa (5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (34,0 g, 100 mmol, Ví dụ 5, Bước C), axit (3*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-metylpiperidin-3-carboxylic (24,43 g, 100 mmol) và HATU (38,2 g, 100 mmol) trong DCM (700 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 45 phút. Rửa phản ứng này bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (300 mL). Tách riêng lớp hữu cơ, làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc sau đó cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký trên silicagel (330 g) sử dụng 33-100% EtOAc trong heptan thu được *(3R,4R)-tert-butyl-4-metyl-3-((5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)metylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat* (53 g, 100%) là bọt màu vàng nhạt: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,40 phút; MS *m/z*: 528 $(M+H)^+$.

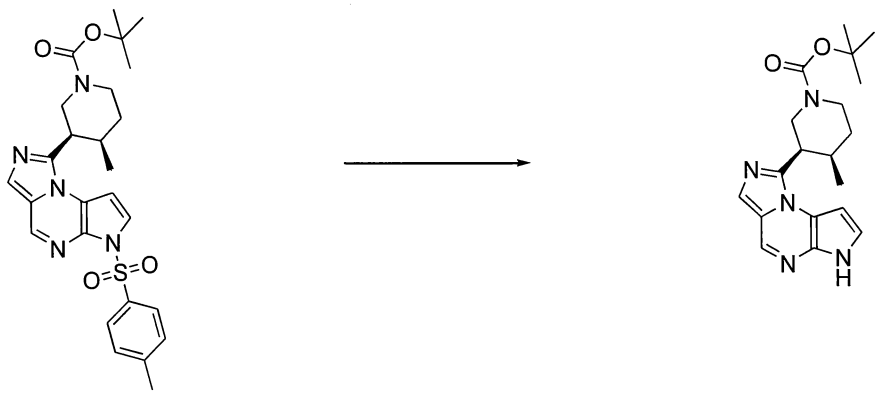
Bước H: (3*R*,4*R*)-*tert*-butyl 4-metyl-3-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Hỗn hợp chứa (3*R*,4*R*)-*tert*-butyl-4-metyl-3-((5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metyl-carbamoyl)-piperidin-1-carboxylat (53 g, 100 mmol) và chất phản ứng Lawesson (22,4 g, 55,2 mmol) trong 1,4-dioxan (500 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 1 giờ. Làm mát phản ứng đến nhiệt độ môi trường và sau đó phân chia giữa EtOAc (1000 mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (700 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa bổ sung (700 mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc sau đó cô đặc trong chân không. Hòa tan phần còn lại thu được trong

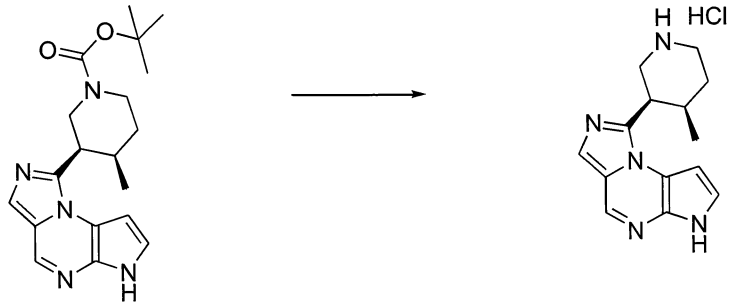
1,4-dioxan (500 mL) sau đó bổ sung thủy ngân (II) trifloaxetat (54,0 g, 127 mmol). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 25 °C trong khoảng 1 giờ. Phân chia phản ứng này bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa (500 mL)/ nước (500 mL) bằng DCM (1000 mL). Lọc các lớp này thông qua Celite® và tấm đệm Celite® được rửa bằng DCM (500 mL). Tách riêng các lớp kết hợp, sau đó rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (800 mL). Tách riêng lớp hữu cơ, làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc, và sau cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được trên silicagel (330 g) sử dụng 0-40% EtOAc trong DCM thu được *(3R,4R)-tert-butyl 4-metyl-3-(6-tosyl-6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat* (40,5 g, 79%) là bọt màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,62 phút; MS *m/z*: 510 $(M+H)^+$.

Bước I: (3*R*,4*R*)-*tert*-butyl-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat



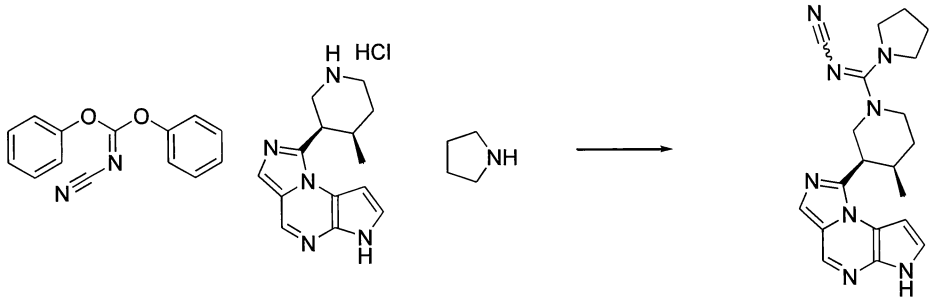
Cho NaOH (dung dịch 1N, 157 mL) vào dung dịch chứa (3*R*,4*R*)-*tert*-butyl 4-metyl-3-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (40 g, 78 mmol) trong 1,4-dioxan (160 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 1 giờ. Làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường. Phân chia hỗn hợp này bằng HCl (dung dịch 4N, 50 mL) và chiết bằng DCM (2 x 300 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối (400 mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc sau đó cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm này trên silicagel (330 g) sử dụng 1-5% MeOH trong DCM thu được *(3R,4R)-tert-butyl 3-(6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat* (30 g, 99%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,00 phút; MS *m/z*: 356 $(M+H)^+$.

Bước J: 1-((3*R*,4*R*)-4-metylpiperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua



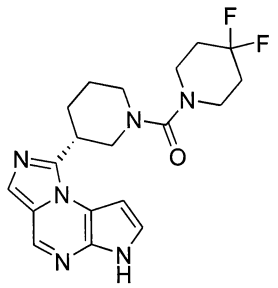
Cho HCl (4 N trong 1,4-dioxan, 58,9 mL, 235 mmol) vào dung dịch chứa (3*R*,4*R*)-*tert*-butyl 3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metyl-piperidin-1-carboxylat (27,9 g, 78 mmol) trong 1,4-dioxan (400 mL). Gia nhiệt huyền phù thu được ở nhiệt độ khoảng 60 °C trong khoảng 1 giờ. Làm mát phản ứng đến nhiệt độ môi trường và sau đó lọc, rửa bằng 1,4-dioxan (100 mL) sau đó đến Et_2O (100 mL), thu được *1-((3R,4R)-4-metylpiperidin-3-yl)-6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin hydroclorua* (20,6 g, 89%) là chất rắn màu nâu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,27 phút; MS *m/z*: 256 $(M+H)^+$.

Bước K: *N*-(((3*R*,4*R*)-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)(pyrolidin-1-yl)metylen)xyanamit

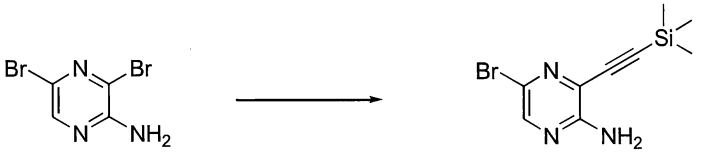


Cho 1-((3*R*,4*R*)-4-metylpiperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua (0,20 g, 0,68 mmol) vào dung dịch chứa diphenyl xyanocarbonimidat (0,163 g, 0,685 mmol) và DIEA (0,239 mL, 1,371 mmol) trong MeCN (5 mL). Gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Hòa tan phần còn lại trong pyrolidin (1,0 mL, 12 mmol) và chuyển vào bình vi sóng kín. Gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 120 °C trong khoảng 30 phút trong vi sóng CEM. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và tinh chế bằng RP-HPLC (Bảng 1, Phương pháp **i**) thu được *N-(((3R,4R)-3-(6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-yl)(pyrolidin-1-yl)-metylen)xyanamit* (0,030 g, 11%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t =1,62 phút; *m/z*: 377 $(M+H)^+$

Ví dụ 6*: (*R*)-(3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-yl)(4,4-diflopiperidin-1-yl)metanon



Bước A: 5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin



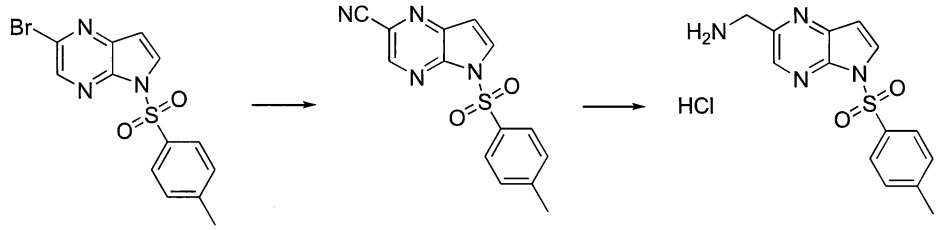
Cho $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3,47 g, 4,94 mmol) vào dung dịch chứa 3,5-dibrompyrazin-2-amin (125 g, 494 mmol), TEA (207,0 mL, 1483 mmol), và đồng (I) iođua (0,941 g, 4,94 mmol) trong THF (1255 mL). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –5-0°C và bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa (trimetylsilyl)axetylen (65,0 mL, 470 mmol) trong THF (157 mL) trong khoảng 15 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5-0 °C trong khoảng 1,5 giờ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng đệm Celite® và rửa bằng THF cho tới khi không có sản phẩm được tách rửa nữa. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được chất rắn màu nâu-cam. Nghiền chất rắn này và phá vỡ bằng siêu âm với ete dầu mỏ ấm (b.p. 30-60 °C, 400 mL), làm mát đến nhiệt độ trong phòng, thu, rửa bằng ete dầu mỏ (b.p. 30-60 °C; 2 x 60 mL), và làm khô thu được *5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin* (124 g, 93%, độ tinh khiết 93%) là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2.51 phút; MS *m/z*: 270, 272 $(M+H)^+$.

Bước B: 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin

Cho NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,577 g, 14,4 mmol) theo ba phần vào dung dịch chứa 5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin (3,00 g, 11,1 mmol) trong DMF (60 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Sau khoảng 15 phút, bổ sung *p*-toluensulfonyl clorua (2,75 g, 14,4 mmol) và làm ấm phản ứng từ từ đến nhiệt độ môi trường. Sau khoảng 16 giờ, rót hỗn hợp phản ứng lên trên nước đá lạnh (120 mL) và thu kết tủa bằng cách lọc chân không. Hòa tan chất rắn thô trong DCM (15 mL) và tinh chế

bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng DCM thu được *2-brom-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* (2,16 g, 52%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,58 phút; MS *m/z*: 352, 354 $(M+H)^+$.

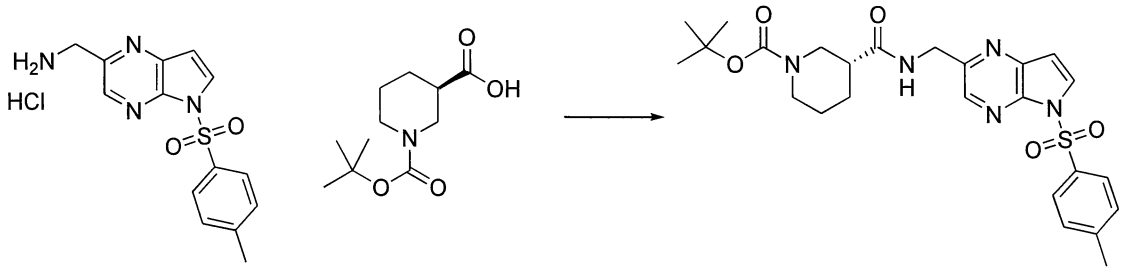
Bước C: (5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua



Nạp vào trong bình phản ứng 5L 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (98,8 g, 281 mmol), bột kẽm (3,50 g, 53,3 mmol), paladi(II) trifloaxetat (4,0 g, 12 mmol), và raxemic-2-(di-*t*-butylphophino)-1,1'-binapthyl (9,8 g, 24,7 mmol). Bình này được trang bị thiết bị bổ sung bột đã chứa sẵn kẽm xyanua (10,0 g, 157 mmol) để được bổ sung sau đó. Thổi khí argon vào bình này trong khoảng thời gian không nhiều hơn 30 phút và sau đó sục khí argon bổ sung DMA (2L) vào bình phản ứng. Khuấy hỗn hợp này và gia nhiệt đến nhiệt độ khoảng 50°C trong khi duy trì bầu khí argon. Gia nhiệt tiếp dung dịch màu nâu tối thu được đến nhiệt độ khoảng 95°C trong khi bổ sung kẽm xyanua, từ thiết bị bổ sung bột theo từng phần trong khoảng 15 phút. Khi đạt đến nhiệt độ khoảng 95°C, khuấy hỗn hợp màu nâu này trong khoảng 16 giờ nữa. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, thu được kết tủa các muối. Lọc hỗn hợp này thông qua phễu Buchne có sự trợ giúp lọc và rửa bánh lọc bằng DMA (20 mL). Dung dịch chứa sản phẩm thô trong DMA được bổ sung vào nước lạnh (<10°C) (16 L) và khuấy trong khoảng 30 phút. Lọc huyền phù thu được và rửa bánh lọc lại bằng nước (1 L). Làm khô bánh ướt thu được trong lò chân không ở nhiệt độ khoảng 50°C. Hòa tan chất rắn thô trong DCM (1,5 L) và làm khô tiếp qua $MgSO_4$ khan. Sau khi lọc, chuyển dung dịch này qua tấm silic oxit (140 g), rửa bằng dung môi bổ sung cho tới khi chỉ phần lớn các tạp chất được phát hiện rửa giải khỏi miếng lọc. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và nghiền chất rắn thô với MeOH/DCM (tỷ lệ 4:1, 10 thể tích dung môi cho mỗi gam chất rắn thô) ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 5 giờ. Lọc chất rắn và rửa bằng MeOH (300 mL). Làm khô sản phẩm này trong lò chân không thu được *5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-carbonitril* (58,8 g, 70%) là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ□8,67 (s, 1H), 8,21 (d, J=4,2 Hz, 1H), 8,07 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 6,89 (d,

J=4,2 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H). Nạp vào bình phản ứng áp suất bằng thép không gỉ-316 2L 5% trọng lượng Pd/C (15,4g có 63,6% trọng lượng nguyên liệu ướt nước, 5,6 g chất rắn khô, 2,6 mmol, Johnson Matthey A503032-5), 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carbonitril (55 g, 184 mmol), THF (1,1 L), nước khử ion (165 mL), HCl (37% trọng lượng chứa nước, 30 mL, 369 mmol) và quinolin (1,1 mL, 9,0 mmol). Thổi vào bình này, nén, và duy trì ở 40 psi khí hydro được cung cấp từ bình chứa áp suất cao. Khuấy mạnh hỗn hợp này ở nhiệt độ khoảng 25°C. Sau khoảng 5 giờ thông khí bình phản ứng và sục khí nitơ để loại bỏ hầu hết hydro hòa tan, và lọc hỗn hợp phản ứng để loại bỏ chất xúc tác. Rửa bình phản ứng và bánh xúc tác bằng THF:nước (1:1, 2 x 40 mL). Cô đặc dịch lọc và dịch rửa gom được và bổ sung EtOH (500 mL). Sau hai lần đổi dung môi bổ sung bằng EtOH (2 x 500 mL), cô đặc phần còn lại dạng thô dưới áp suất giảm thu được phần còn lại (76 g) được tạo huyền phù trong EtOH (550 mL) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 4 giờ. Thu chất rắn này bằng cách lọc và rửa bằng EtOH lạnh (50 mL). Làm khô bánh ướt trong lò chân không thu được *(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua* (51,2 g, 82%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,44 phút; MS *m/z*: 303 $(M+H)^+$.

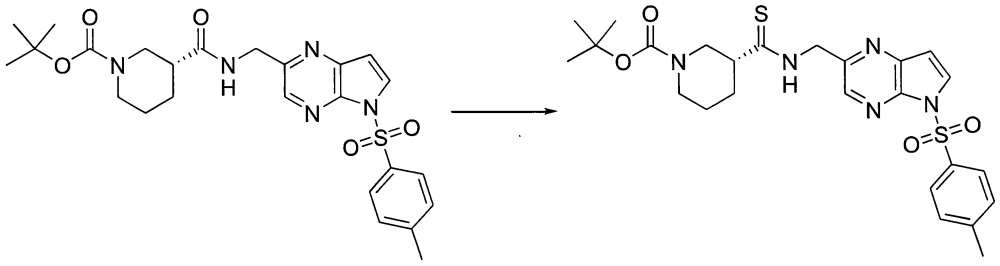
Bước D: (*R*)-*tert*-butyl 3-((5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metylcarbamoyl)-piperidin-1-carboxylat



Cho DIEA (7,7 mL, 44,3 mmol) vào dung dịch chứa (5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (5 g, 14,7 mmol) trong DCM (78 mL) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 10 phút, sau đó bổ sung axit (*R*)-*N*-Boc-piperdin-3-carboxylic (3,38 g, 14,7 mmol, CNH-Technologies) và HATU (5,61 g, 14,7 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong khoảng 1 giờ ở nhiệt độ môi trường và bổ sung nước (30 mL) và tách riêng các lớp này. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (30 mL) và nước muối (30 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-5%

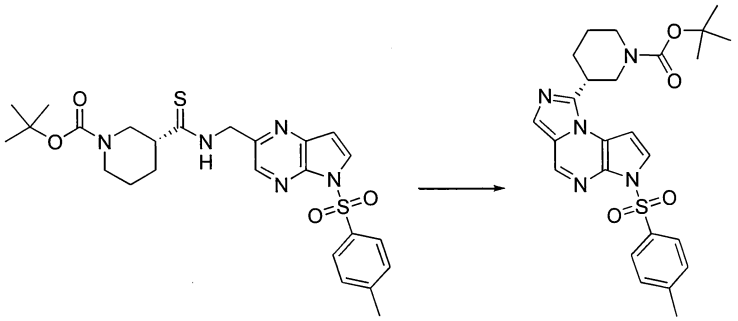
MeOH trong DCM thu được *(R)-tert-butyl 3-((5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)metylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat* thô (7,58 g, 94%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,30 phút; MS *m/z*: 514 $(M+H)^+$.

Bước E: (*R*)-*tert*-butyl 3-((5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metylcarbamothioyl)-piperidin-1-carboxylat



Cho chất phản ứng Lawesson (3,37 g, 8,32 mmol) vào dung dịch chứa (*R*)-*tert*-butyl 3-((5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metylcarbamoyl)-piperidin-1-carboxylat (7,58 g, 13,8 mmol) trong 1,4-dioxan (130 mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 2 giờ, sau đó làm mát đến nhiệt độ môi trường và cô đặc dưới áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại dạng thô bằng EtOAc (40 mL) và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, (3 x 40 mL), nước muối (30 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-5% MeOH trong DCM thu được *(R)-tert-butyl 3-((5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)metylcarbamothioyl)piperidin-1-carboxylat* (5,6 g, 74%, độ tinh khiết UV là 97%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,60 phút; MS *m/z*: 530 $(M+H)^+$.

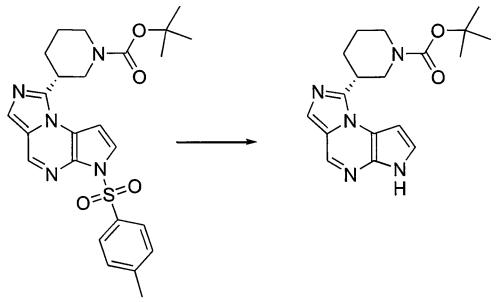
Bước F: (*R*)-*tert*-butyl 3-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Cho thủy ngân (II) trifloaxetat (4,38 g, 10,3 mmol) vào dung dịch chứa (*R*)-*tert*-butyl 3-((5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metylcarbamothioyl)-piperidin-1-carboxylat (5,61 g, 10,3 mmol) trong 1,4-dioxan (96 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ, sau đó lọc qua miếng đệm Celite®. Rửa miếng

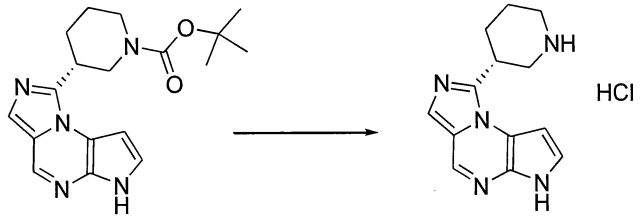
đệm Celite® bằng EtOAc (50 mL) và cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại dạng thô trong EtOAc (40 mL) và rửa pha hữu cơ bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 40 mL), nước muối (30 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-5% MeOH trong DCM thu được *(R)-tert-butyl 3-(6-tosyl-6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat* (4,4 g, 87%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,49 phút; MS *m/z*: 496 $(M+H)^+$.

Bước G: (*R*)-*tert*-butyl 3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat



Cho NaOH (dung dịch 2N, 8,9 mL, 18 mmol) vào dung dịch chứa (*R*)-*tert*-butyl 3-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (4,44 g, 8,96 mmol) trong 1,4-dioxan (54 mL), và gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ khoảng 60 °C trong khoảng 3 giờ. Làm mát phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và bổ sung EtOAc (30 mL) và NH_4Cl bão hòa (20 mL). Tách riêng lớp hữu cơ và chiết tiếp lớp nước bằng EtOAc (40 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (40 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu này bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% MeOH trong DCM thu được *(R)-tert-butyl 3-(6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat* (2,80 g, 92%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,85 phút; MS *m/z*: 342 $(M+H)^+$.

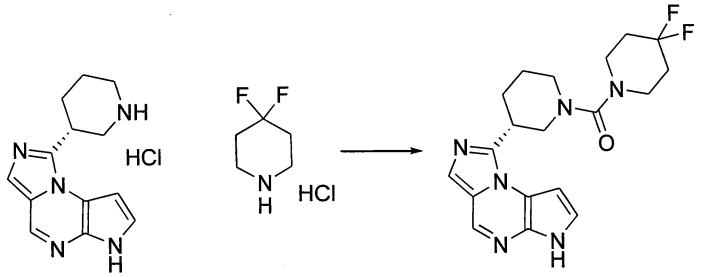
Bước H: (*R*)-1-(piperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua



Nạp vào bình đáy tròn (*R*)-*tert*-butyl 3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,8 g, 8,20 mmol), 1,4-dioxan (24 mL) và HCl (4 N trong 1,4-dioxan, 6,2 mL, 24,6 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 60°C

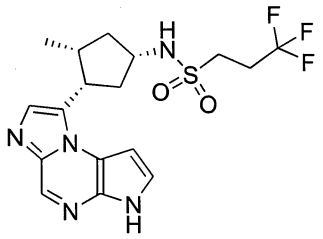
trong khoảng 18 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, bổ sung Et_2O (40 mL) và khuấy hỗn hợp này trong khoảng 15 phút. Thu chất rắn bằng cách lọc chân không và rửa bằng Et_2O (50 mL) sau đó làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ khoảng 60°C thu được *(R)-1-(piperidin-3-yl)-6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin hydroclorua* là chất rắn màu trắng đục (2,4 g, 94%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 0,81 phút; MS *m/z* 242 $(M+H)^+$.

Bước I: (*R*)-(3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-yl)(4,4-diflopiperidin-1-yl)metanon

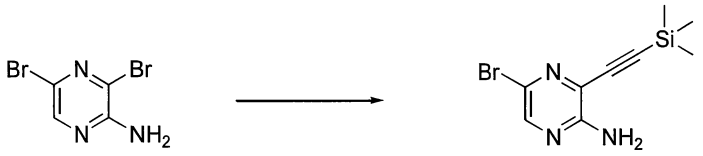


Cho CDI (0,14 g, 0,87 mmol) vào dung dịch chứa (*R*)-1-(piperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua (0,24 g, 0,76 mmol) trong pyridin (7,2 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 50°C trong khoảng 2 giờ. Bổ sung tiếp CDI (0,02 g, 0,14 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 1 giờ. Cho vào hỗn hợp phản ứng này 4,4-diflopiperidin hydroclorua (0,12 g, 0,76 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 55°C trong khoảng 1 giờ, làm mát đến nhiệt độ môi trường, và khuấy trong khoảng 2 ngày. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và hòa tan phần còn lại dạng thô bằng DCM (5 mL) và rửa bằng nước (2 mL). Chiết lại lớp chứa nước bằng DCM (2 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối (3 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-5% MeOH trong DCM thu được *(R)-(3-(6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)piperidin-1-yl)(4,4-diflopiperidin-1-yl)metanon* (0,146 g, 49%) là chất rắn màu trắng đục: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,70 phút; MS *m/z*: 389 $(M+H)^+$.

Ví dụ 7: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit

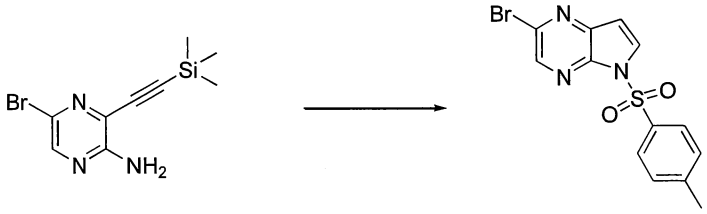


Bước A: 5-Brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin



Cho $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3,47 g, 4,94 mmol) vào dung dịch chứa 3,5-dibrompyrazin-2-amin (125 g, 494 mmol), TEA (207,0 mL, 1483 mmol), và đồng (I) iođua (0,941 g, 4,94 mmol) trong THF (1255 mL). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –5-0°C và bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa (trimetylsilyl)axetylen (65,0 mL, 470 mmol) trong THF (157 mL) trong khoảng 15 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5-0 °C trong khoảng 1,5 giờ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng đệm Celite® và rửa bằng THF cho tới khi không có sản phẩm tách rửa nữa. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được chất rắn màu nâu-cam. Nghiền chất rắn này và phá vỡ bằng siêu âm với ete dầu mỏ ấm (b.p. 30-60 °C, 400 mL), làm mát đến nhiệt độ trong phòng, thu, rửa bằng ete dầu mỏ (b.p. 30-60 °C; 2 x 60 mL), và làm khô thu được *5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin* (124 g, 93%, độ tinh khiết 93%) là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,51 phút; MS *m/z*: 270, 272 $(M+H)^+$.

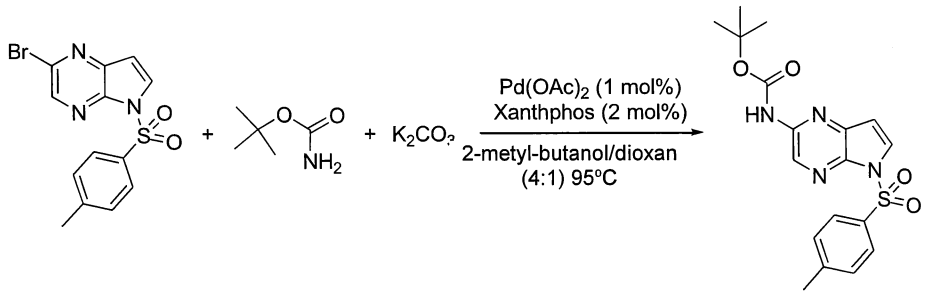
Bước B: 2-Brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin



Cho NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,577 g, 14,4 mmol) theo ba phần vào dung dịch chứa 5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin (3,00 g, 11,1 mmol) trong DMF (60 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Sau khoảng 15 phút, bổ sung *p*-toluensulfonyl clorua (2,75 g, 14,4 mmol) và làm ấm phản ứng từ từ đến nhiệt độ môi

trường. Sau khoảng 16 giờ, rót hỗn hợp phản ứng lên trên nước đá lạnh (120 mL) và thu kết tủa bằng cách lọc chân không. Hòa tan chất rắn thô trong DCM (15 mL) và tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng DCM thu được *2-brom-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* (2,16 g, 52%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,58 phút; MS *m/z*: 352, 354 $(M+H)^+$.

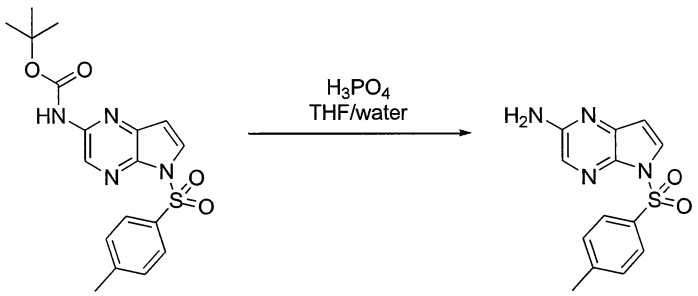
Bước C: *tert*-Butyl 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-ylcarbamat



Nạp 2-brom-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin (30,0 g, 85 mmol), *tert*-butyl carbamat (14,9 g, 128 mmol), kali cacbonat (35,3 g, 256 mmol) cỡ mắt sàng 325, paladi axetat (0,19 g, 0,85 mmol) và 9,9-dimetyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanten (Xantphos) (0,99 g, 1,70 mmol) vào bình phản ứng hình trụ, 1L, ba cổ được trang bị máy khuấy trên đầu, cặp nhiệt điện và bộ ngưng tụ hồi lưu. Thổi vào các chất rắn này khí argon trong thời gian ít hơn 120 phút. 2-metyl-butanol (240 mL) và 1,4-dioxan (60 mL) được nạp vào bình đáy tròn 500mL tách biệt và được thổi khí argon trong thời gian không nhiều hơn 60 phút. Chuyển hỗn hợp dung môi này vào bình 1L sử dụng ống thông dưới áp suất argon dương, tăng nhiệt độ lên đến khoảng 95°C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 3 giờ dưới áp suất argon dương. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 40 °C, bổ sung THF (100 mL) và lọc qua miếng đệm xelit 2 inch. Tách hỗn hợp phản ứng này thành 2 mẻ bằng nhau (khoảng 200 mL) và mỗi mẻ được tinh chế riêng biệt. Mỗi mẻ được pha loãng bằng THF (250 mL) và được chuyển vào bình hình trụ 1L được trang bị thanh khuấy từ. Dung dịch chứa L-xystein (0,76 g), kali bicacbonat (1,52 g) và natri clorua (0,76 g) trong nước (250 mL) được bổ sung vào bình trên và khuấy trong khoảng 2-4 giờ. Tách riêng lớp nước. Quan sát thấy hình thành lớp mảnh vụn mà được giữ với lớp hữu cơ. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch natri clorua bão hòa (100 mL) và tách riêng lớp nước. Than củi (0,76 g) được bổ sung vào bình này, khuấy trong khoảng 2-4 giờ, lọc qua miếng đệm xelit 2 inch, rửa bằng THF (30 mL) và cô đặc trong chân không ở nhiệt độ khoảng 60°C thu được dầu/bột nhão rắn. Hỗn hợp chứa isopropanol (50 mL) và heptan (15 mL) được bổ sung vào dầu/bột nhão rắn này và

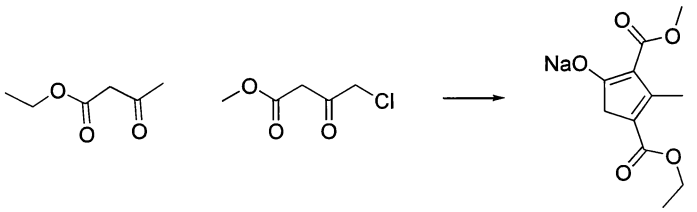
cô đặc trong chân không thu được chất rắn có màu vàng nhạt. Isopropanol (90 mL) được bổ sung vào chất rắn này, gia nhiệt đến nhiệt độ khoảng 60°C và trộn trong khoảng 1 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng kèm khuấy, lọc bỏ các chất rắn, rửa bằng heptan (40 mL) và làm khô qua đêm trong lò chân không ở nhiệt độ khoảng 50°C. Kết hợp 2 mẻ này thu được *tert-butyl 5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-ylcarbamat* (12.87 g), là chất rắn có màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,11 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,99 – 7,92 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Bước D: 5-Tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-amin



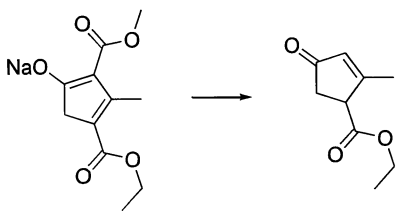
tert-Butyl 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-ylcarbamat (14,0 g, 36,0 mmol) và tetrahydrofuran (28 mL) được nạp vào bình đáy tròn 500 mL chứa thanh khuấy từ. Bổ sung axit phosphoric (10 đương lượng, 85%, 20,8 ml, 360 mmol) trong khoảng 5 phút thông qua kim và bơm tiêm. Ngay khi bổ sung, xảy ra sự sủi bọt và các chất rắn được tạo thành. Bột nhão thu được được gia nhiệt đến nhiệt độ khoảng 65°C (nhiệt độ bể); ngay khi đạt đến nhiệt độ này tất cả các chất rắn đã hòa tan. Sau khoảng 1 giờ, không có nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng nóng được pha loãng bằng tetrahydrofuran (115 mL); sau đó làm mát dung dịch này đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa kali phosphat tribazơ (35,3 g, 360 mmol) trong nước (145 mL) được điều chế và bổ sung vào hỗn hợp này trong khoảng 20 phút kèm khuấy mạnh. Hỗn hợp ba pha này được chuyển vào phễu tách sử dụng THF và nước. Tách riêng các lớp này và lớp hữu cơ được chuyển vào bình đáy tròn 500mL. Nước (100 mL) được bổ sung vào bình này và loại bỏ các chất hữu cơ dưới áp suất giảm. Bước này tạo nên huyền phù chứa các chất rắn trong nước, mà tạo thành bột nhão trong khoảng 30 phút. Phân tách các chất rắn này bằng cách lọc chân không và đặt trong lò chân không đến khô (nhiệt độ lò khoảng 50°C) trong khoảng 16 giờ. *5-Tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-amin* được phân tách là chất rắn màu trắng đục (10,1g, 97%). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 7,88-7,84 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,39 (d, *J*=8,4, 2H), 6,55 (d, *J*=4,0, 1H), 6,31 (s, 2H), 2,33 (s, 3H)

Bước E: Natri 4-(etoxycarbonyl)-2-(metoxycarbonyl)-3-metylxyclopenta-1,3-dienolat



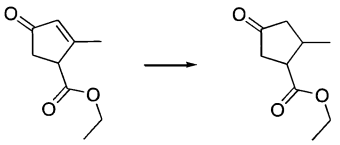
Trong bình đáy tròn 12 L, cho NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 159 g, 3985 mmol) theo các phần vào THF khan đang được khuấy (4004 mL) thu được huyền phù màu xám. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ khoảng 5°C trong bể đá/muối trước khi bổ sung nhỏ giọt etyl axetoaxetat (506 mL, 3985 mmol, Alfa Aesar) trong THF khan (200 mL) bằng phễu trong khoảng 1 giờ trong thời gian này nhiệt độ tăng dần lên đến khoảng 18°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 giờ và sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa metyl 4-cloaxetoaxetat (230 mL, 1993 mmol, Oakwood) trong THF khan (200 mL) bằng phễu trong khoảng 1 giờ. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 50°C trong khoảng 16 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Làm lạnh chất rắn màu cam này đến nhiệt độ khoảng 5°C và bổ sung hỗn hợp nước/đá (2L). Trộn huyền phù này bằng cách quay trên máy cô quay không chân không trong khoảng 30 phút. Thu chất rắn này bằng cách lọc và rửa bằng nước đá lạnh (750 mL). Ngay khi loại bỏ hầu hết dung môi (khoảng 90%), nghiền chất rắn ướt với MeCN (750 mL), khuấy trong khoảng 30 phút và sau đó thu chất rắn này bằng cách lọc trong khi rửa bằng Et_2O (2 x 500 mL). Làm khô chất rắn này trong không khí trong khoảng 16 giờ và sau đó trong chân không ở nhiệt độ khoảng 55°C thu được natri *4-(etoxycarbonyl)-2-(metoxycarbonyl)-3-metylxyclopenta-1,3-dienolat* (485 g, 98%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,69 (q, J = 2,0 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 2,1 Hz, 3H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước F: Etyl 2-metyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat



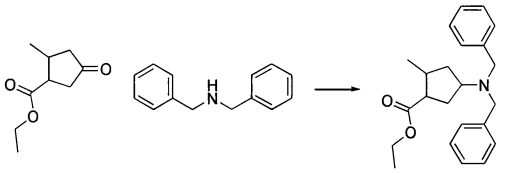
Trong bình đáy tròn 5L, natri 4-(etoxycarbonyl)-2-(metoxycarbonyl)-3-metylxyclo-penta-1,3-dienolat (485 g, 1954 mmol), KCl (204 g, 2736 mmol, JT Baker), và AcOH (392 mL, 6839 mmol, JT Baker) trong toluen (1200 mL) và nước (1200 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 6 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Sau đó rót hỗn hợp phản ứng này vào trong bình 12L và pha loãng bằng nước (3 L). $NaHCO_3$ rắn (450 g, 5,3 mol) được bổ sung thận trọng từng phần kèm khuấy trong khoảng 1 giờ. Sau khi khuấy khoảng 30 phút nữa, tách pha chứa nước bazơ và chiết tiếp bằng Et_2O (4 x 400 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (4 x 500 mL) và nước muối bão hòa (500 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm thu được dầu màu vàng được tinh chế bằng chưng cất chân không (ở nhiệt độ khoảng từ 92-94 °C ở áp suất khoảng 0,4 mmHg) thu được etyl *2-metyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat* (229 g, 69%) là dầu màu vàng: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6,04 - 6,01 (m, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,32 - 1,27 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

Bước G: Etyl 2-metyl-4-oxoxyclopentancarboxylat



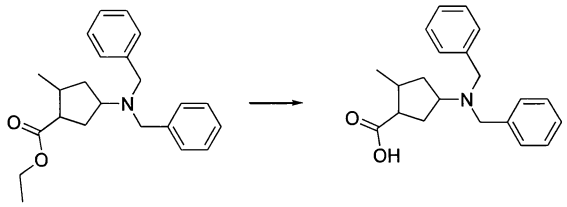
EtOAc (580 mL) được bổ sung vào bình đáy tròn đã nạp 10% trọng lượng Pd/C (7,6 g, 7,1 mmol) ở nhiệt độ khoảng 0°C, dưới khí nitơ. Loại bỏ bể làm mát và bổ sung etyl 2-metyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat (60,0 g, 357 mmol). Thổi khí hydro qua hỗn hợp này trong khoảng 5 phút và sau đó khuấy hỗn hợp này dưới khí hydro (1 atm) trong khoảng 48 giờ. Loại bỏ nguồn khí hydro và thổi vào hỗn hợp này khí nitơ trong khoảng 5 phút và lọc qua miếng đệm Celite®. Rửa bánh lọc bằng EtOAc (500 mL). Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được *etyl 2-metyl-4-oxoxyclopentancarboxylat* (59,9 g, 99%) là chất lỏng màu vàng: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4,23-4,14 (m, 2H), 3,18 (ddd, *J*=5,6, 6,8, 8,1 Hz, 1H), 2,73-2,65 (m, 1H), 2,60 (ddd, *J*=1,7, 5,5, 18,7 Hz, 1H), 2,42-2,29 (m, 2H), 2,15 (ddd, *J*=1,7, 7,9, 18,3 Hz, 1H), 1,29 (t, *J*=7,1 Hz, 3H), 1,07 (d, *J*=7,0 Hz, 3H).

Bước H: Etyl 4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylat



Nạp vào bình đáy tròn etyl 2-metyl-4-oxoxyclopentancarboxylat (10,0 g, 58,8 mmol) và DCE (180 mL). Làm lạnh dung dịch này đến nhiệt độ khoảng 0°C và bổ sung nhỏ giọt AcOH (5,7 mL, 100 mmol) và dibenzylamin (11,3 mL, 58,8 mmol), dẫn đến tạo thành huyền phù đặc. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 10°C và bổ sung nhỏ giọt natri triaxetoxybohydrua (21,2 g, 100 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 20 giờ. Rót từ từ hỗn hợp phản ứng vào trong dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa được khuấy (300 mL) và khuấy trong khoảng 20 phút. Tách riêng các lớp này và chiết pha chứa nước bằng DCM (3 x 100 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 100 mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế dầu màu vàng thô thông qua sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng gradient từ 0-30% EtOAc trong heptan thu được *etyl 4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylat* (15,5 g, 75%) là dầu không màu: ^{1}H NMR (pyridin-d_5) δ 7,53 (dd, *J*=0,9, 7,9 Hz, 4H), 7,43-7,35 (m, 4H), 7,33-7,25 (m, 2H), 4,22-4,06 (m, 2H), 3,79 (d, *J*=14,2 Hz, 2H), 3,70 (d, *J*=14,2 Hz, 2H), 3,34-3,22 (m, 1H), 2,76 (dd, *J*=7,9, 16,6 Hz, 1H), 2,25-2,13 (m, 1H), 2,09-1,94 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,52 (dd, *J*=10,5, 22,5 Hz, 1H), 1,16 (t, *J*=7,1 Hz, 3H), 0,98 (d, *J*=7,0 Hz, 3H).

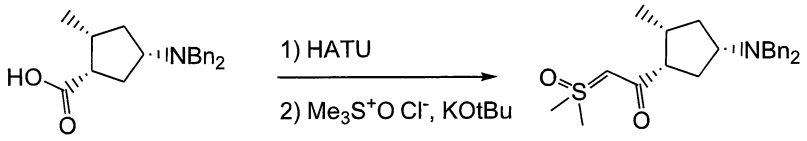
Bước I: Axit 4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylic



Hòa tan etyl 4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylat (3,65 g, 10,38 mmol) trong hỗn hợp chứa HCl (dung dịch 6N, 20 mL) và 1,4-dioxan (50 mL) và gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 72 giờ. Loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm. Trung hòa pha chứa nước bằng cách bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (40 mL) và chiết bằng EtOAc (50 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối (40 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *axit 4-*

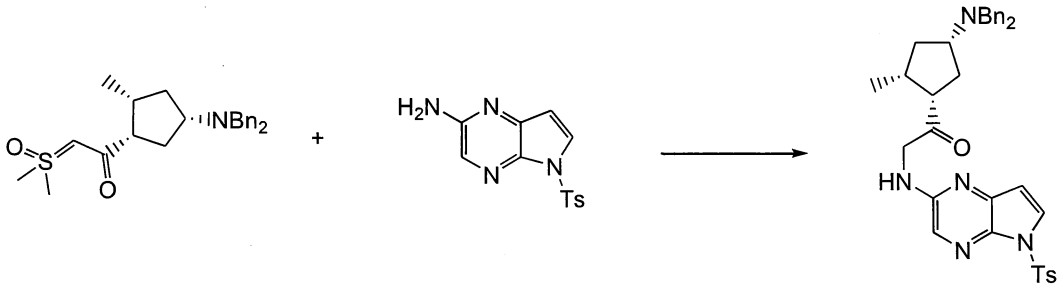
(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylic (3,3 g, 98%) là chất rắn vô định hình màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,66 phút; MS *m/z* 324 $(M+H)^+$.

Bước J: 2-(2-Metyl-4-(dibenzylamino)xyclopentyl)-dimetylsulfoxoni-2-oxo-etylit



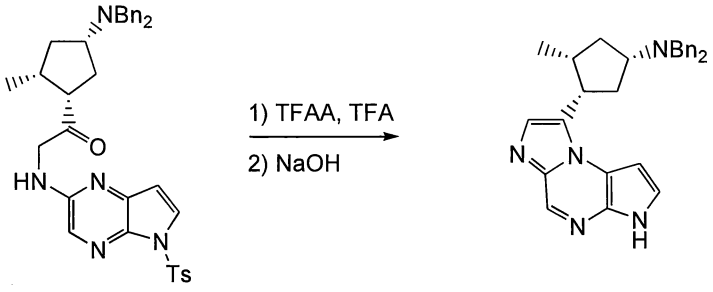
Trimetylsulfoxoni clorua (26,1 g, 198 mmol), THF (202 ml), và kali tert-butoxit (23,35 g, 202 mmol) được cho vào bình được bao áo ngoài 500 mL dưới lớp phủ nitơ. Khuấy huyền phù này trong khoảng 2 giờ ở nhiệt độ khoảng 65°C trước khi được làm lạnh xuống đến khoảng 0°C. Trong bình tách biệt, hòa tan axit (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylic (21,4 g, 66,2 mmol) trong THF (134 ml), Bổ sung HATU (31,4 g, 83 mmol) và trietylamin (11,53 ml, 83 mmol) vào dung dịch này và trộn trong khoảng 4 giờ. Với huyền phù lưu huỳnh ylide được duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến -5°C, lọc dung dịch este hoạt hóa này và sau đó bổ sung nhỏ giọt trong khoảng 3 giờ vào huyền phù ylide này. Khuấy huyền phù màu vàng sáng thu được trong khoảng 8 giờ ở nhiệt độ khoảng 5°C. Bổ sung nước (340 mL) và THF (30 mL), và khuấy hỗn hợp này trong khoảng 30 phút ở nhiệt độ khoảng 25°C. Dung dịch natri clorua (15% *trọng lượng/thể tích*, 60 mL) được bổ sung vào dung dịch này và tách riêng các lớp. Chiết lớp nước bằng EtOAc (60 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch NaCl (15% trọng lượng/thể tích, 3x100 mL). Cô đặc dung dịch này và hòa tan dầu thô trong metanol (150 mL) và nước (150 mL) được bổ sung vào bột nhão này được khuấy trong khoảng 1 giờ ở nhiệt độ môi trường trước khi được làm lạnh xuống đến khoảng 10°C và khuấy qua đêm. Lọc chất rắn màu trắng này và rửa bằng MeOH/H_2O 1:1 lạnh (20 mL) và nước (60 mL). Làm khô chất rắn này trong lò chân không thu được *2-(2-metyl-4-(dibenzylamino)xyclopentyl)-dimetylsulfoxoni-2-oxo-etylit* (23.8 g, hiệu suất 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,30 (ddd, *J* = 15,0, 10,7, 4,6 Hz, 8H), 7,21 – 7,14 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 3,71 – 3,52 (m, 4H), 3,39 (d, *J* = 3,9 Hz, 6H), 3,13 – 2,99 (m, 1H), 2,48 – 2,39 (m, 1H), 2,05 – 1,84 (m, 2H), 1,82 – 1,66 (m, 2H), 1,43 – 1,30 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Bước K: 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)-2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-ylamino)etanon



Cho vào lọ 40mL, 2-(2-metyl-4-(dibenzylamino)xyclopentyl)-dimetylsulfoxoni-2-oxo-etylit (4,02 g, 10,1 mmol), 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-amin (2,92 g, 10,1 mmol), và clo (1,5-xyclooctadien) iriđi(I) dime (0,17 g, 0,3 mmol, Alfa Aesar). Thổi vào bình phản ứng này khí N_2 trong khoảng 10 phút. Cho vào bình phản ứng này CH_3Cl được loại bỏ khí (13 mL) thông qua bơm tiêm. Thổi vào hỗn hợp phản ứng này khí N_2 trong khoảng 10 phút và khuấy dưới khí N_2 ở nhiệt độ khoảng 70°C trong khoảng 68 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường. Tinh chế hỗn hợp phản ứng này bằng sắc ký silicagel nhanh, rửa giải bằng gradient từ 0-25% EtOAc trong heptan thu được *1-((1S,2R,4S)-4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)-2-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-ylamino)etanon* (8,61 g, 56%) là bọt màu nâu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,91 – 7,80 (m, 4H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,33 – 7,23 (m, 9H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 6,52 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,23 – 4,04 (m, 2H), 3,63 – 3,48 (m, 4H), 3,19 – 3,09 (m, 1H), 3,08 – 2,99 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,29 – 2,18 (m, 1H), 1,94 – 1,71 (m, 3H), 1,37 – 1,23 (m, 1H), 0,86 (d, J = 7,8 Hz, 3H).

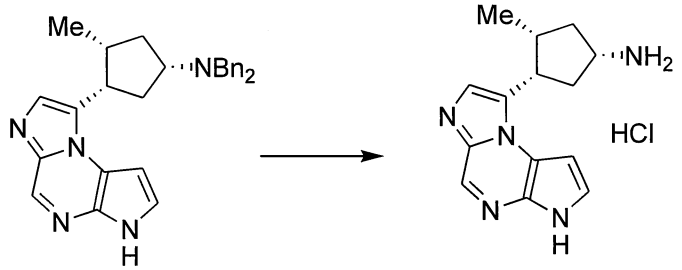
Bước L: (1*S*,3*S*,4*R*)-*N*,*N*-dibenzyl-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentanamin



Cho vào bình đáy tròn 250 mL 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)-2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-ylamino)etanon (11,2 g, 17,51 mmol) trong axetonitril (60 ml). Làm lạnh hỗn hợp này bằng đá lạnh và bổ sung TFA (2,70 ml, 35,0 mmol) và TFAA (24,46 ml, 175 mmol). Làm ấm hỗn hợp thu được và

khuấy ở nhiệt độ khoảng 40°C trong khoảng 42 giờ. Sau đó làm mát phản ứng này trong bể đá và dừng phản ứng bằng metanol (7 mL). Sau khi làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng 1 giờ, nó được rót vào trong etyl axetat (100 mL) và dung dịch natri cacbonat (10% *trọng lượng/thể tích*, 200 mL). Tách riêng các lớp này và cô đặc lớp hữu cơ. Hòa tan phần còn lại trong THF (120 ml) và bổ sung natri hydroxit 2N (35,0 ml, 70,0 mmol). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 60°C và khuấy trong khoảng 16 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ môi trường, bổ sung 2-metyl-tetrahydrofuran (100mL) và nước muối (100mL) và tách riêng các lớp này. Chiết lớp nước bằng 2-metyl-tetrahydrofuran (50mL) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50mL). Cô đặc lớp hữu cơ này, hòa tan trong EtOH (100mL) và xử lý bằng than củi (500 mg) trong khoảng 1 giờ. lọc bỏ than củi và loại bỏ etanol dưới áp suất giảm. Thấm hút phần còn lại này trong $CHCl_3$ (50 mL) được làm ấm đến khoảng 50°C và bổ sung heptan (50mL). Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ môi trường, thu sản phẩm này, rửa bằng $CHCl_3$:heptan theo tỷ lệ 1:2 (30 mL) và làm khô trong lò chân không thu được *(1S,3S,4R)-N,N-dibenzyl-3-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentanamin* là chất rắn màu nâu vàng (5,1 g, 67%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,18 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,44 – 7,29 (m, 8H), 7,22 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 17,6, 8,8 Hz, 1H), 3,77 – 3,59 (m, 4H), 3,41 – 3,17 (m, 2H), 2,64 – 2,53 (m, 1H), 2,32 – 2,06 (m, 3H), 1,49 – 1,30 (m, 1H), 0,40 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

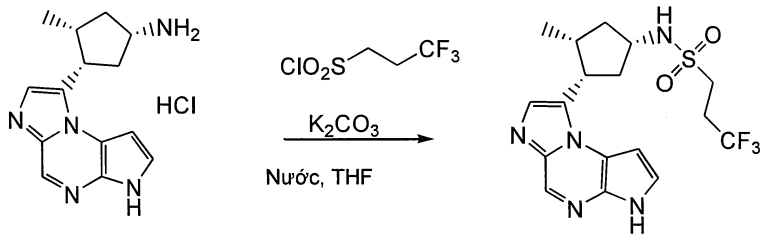
Bước M: (1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentanamin hydroclorua



Cho vào bình áp suất bằng thép không gỉ 1,8L (1*S*,3*S*,4*R*)-*N*,*N*-dibenzyl-3-(3H-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentanamin (49 g, 112 mmol), 10% $Pd(OH)_2$/C (20 g, Johnson Mathey) và etanol (750 ml) dưới khí nitơ. Thổi vào bình phản ứng này khí nitơ, sau đó đến khí hydro. Nén bình này bằng hydro đến áp suất khoảng 30 psi. Khuấy hỗn hợp này trong khoảng 22 giờ ở nhiệt độ khoảng 50 °C. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ môi trường, lọc phản ứng này qua phễu chứa thiết bị lọc sợi

thủy tinh để loại bỏ chất xúc tác. Bổ sung HCl đặc (12 M, 16,7 mL) và cô đặc dưới áp suất giảm. Tạo huyền phù phần còn lại trong etanol (100 mL) và EtOAc (100 mL), thu các chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng EtOAc:EtOH theo tỷ lệ 1:1 (30 mL) và làm khô trong lò chân không thu được *(1S,3S,4R)-3-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentanamin hydroclorua* là chất rắn màu trắng đục (33,3 g, 86 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,11 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,65 – 8,42 (m, 4H), 7,88 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,20 (dd, J = 17,3, 8,6 Hz, 1H), 3,75 – 3,52 (m, 1H), 2,77 – 2,63 (m, 1H), 2,61 – 2,52 (m, 1H), 2,33 (ddd, J = 31,4, 17,8, 8,8 Hz, 2H), 1,54 (dt, J = 12,7, 6,4 Hz, 1H), 0,50 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

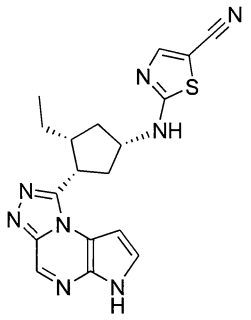
Bước N: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit



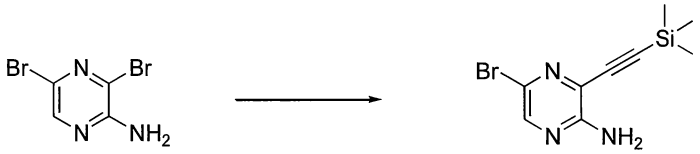
Cho vào bình 2L (1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentanamin hydroclorua (248,0 g, 733 mmol), nước (1240 ml), THF (124 ml) và cacbon hoạt tính (24,12 g) và khuấy trong khoảng 10 phút. Lọc hỗn hợp thu được qua xelit rửa bằng hỗn hợp chứa nước (100 mL) và THF (24 mL). Bổ sung kali cacbonat (668 g, 4836 mmol) và THF (1736 ml) và bổ sung dung dịch chứa 3,3,3-triflopropan-1-sulfonyl clorua (315 g, 1524 mmol, Matrix) trong THF (620 ml) trong khoảng 1 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ môi trường, tách riêng các lớp này và chiết lớp chứa nước bằng THF (500 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch amoni clorua (3 x100 mL) và cô đặc đến khoảng 1L. Bổ sung nước (1770 mL) từ từ ở nhiệt độ khoảng 50°C và làm mát bột nhão này đến nhiệt độ khoảng 23°C. Thu các chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng 35% THF trong nước (750 mL) và làm khô trong lò chân không. Hòa tan nguyên liệu thô này trong MeOH (4,5 L) và xử lý bằng cacbon hoạt tính (28,3 g). Sau khi lọc qua xelit và rửa bằng MeOH (500 mL), cô đặc dung dịch này dưới áp suất giảm đến khoảng 1 L và nước (800 mL) được bổ sung từ từ ở nhiệt độ khoảng 50 °C sau đó làm mát đến 35°C khi bổ sung thêm nước (360 mL). Thu sản phẩm này bằng cách lọc, rửa bằng MeOH:nước theo tỷ lệ 1:1 (2 x 350 mL) và làm khô trong lò chân không

thu được *N-((1S,3S,4R)-3-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentyl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit* (215,3 g, 71%) là chất rắn kết tinh màu trắng (m.p. 225 °C). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,99 (bs, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,40 (bs, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,27 – 7,07 (m, 1H), 6,62 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,75 (dt, *J* = 10,1, 7,8 Hz, 1H), 3,70 – 3,55 (m, 1H), 3,15 – 3,02 (m, 2H), 2,61 – 2,40 (m, 2H), 2,40 – 2,29 (m, 1H), 2,23 (dd, *J* = 13,3, 6,9 Hz, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 1,94 – 1,77 (m, 1H), 1,20 – 0,99 (m, 1H), 0,17 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ví dụ 8*: 2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)thiazol-5-carbonitril

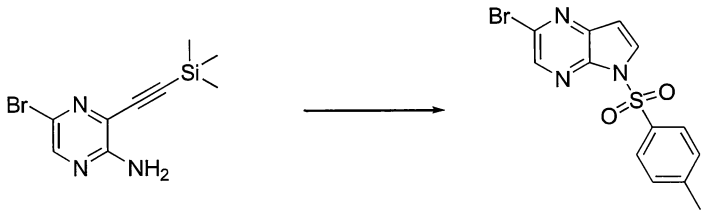


Bước A: 5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin



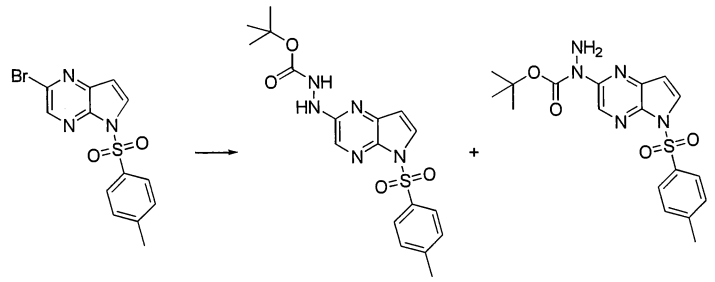
Cho $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3,47 g, 4,94 mmol) vào dung dịch chứa 3,5-dibrompyrazin-2-amin (125 g, 494 mmol), TEA (207,0 mL, 1483 mmol), và đồng (I) iođua (0,941 g, 4,94 mmol) trong THF (1255 mL). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –5-0°C và bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa (trimetylsilyl)axetylen (65,0 mL, 470 mmol) trong THF (157 mL) trong khoảng 15 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5-0 °C trong khoảng 1,5 giờ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng đệm Celite® và rửa bằng THF cho tới khi không có sản phẩm được tách rửa nữa. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được chất rắn màu nâu-cam. Nghiền chất rắn này và phá vỡ bằng siêu âm với ete dầu mỏ ấm (b.p. 30-60 °C, 400 mL), làm mát đến nhiệt độ trong phòng, thu, rửa bằng ete dầu mỏ (b.p. 30-60 °C; 2 x 60 mL), và làm khô thu được *5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin* (124 g, 93%, độ tinh khiết 93%) là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,51 phút; MS *m/z*: 270, 272 $(M+H)^+$.

Bước B: 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin



Cho NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,577 g, 14,4 mmol) theo ba phần vào dung dịch chứa 5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin (3,00 g, 11,1 mmol) trong DMF (60 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Sau khoảng 15 phút, bổ sung *p*-toluensulfonyl clorua (2,75 g, 14,4 mmol) và làm ấm phản ứng từ từ đến nhiệt độ môi trường. Sau khoảng 16 giờ, rót hỗn hợp phản ứng lên trên nước đá lạnh (120 mL) và thu kết tủa bằng cách lọc chân không. Hòa tan chất rắn thô trong DCM (15 mL) và tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng DCM thu được *2-brom-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* (2,16 g, 52%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,58 phút; MS *m/z*: 352, 354 $(M+H)^+$.

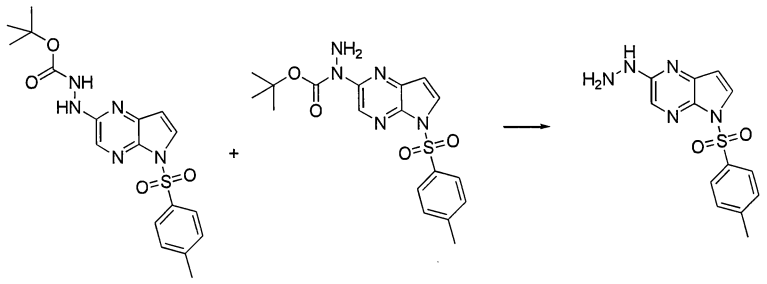
Bước C: *tert*-butyl 2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat và *tert*-butyl 1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat



Bổ sung vào bình $Pd_2(dba)_3$ (3,90 g, 4,26 mmol), di-*tert*-butyl-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphan (3,62 g, 8,52 mmol), và 1,4-dioxan (453 mL). Loại bỏ khí trong hỗn hợp phối tử-chất xúc tác thông qua thổi chân không/nitơ (3 lần) và gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 10 phút. Sau đó bổ sung 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (30,0 g, 85 mmol), *tert*-butyl hydrazincarboxylat (16,9 g, 128 mmol), và NaO*t*-Bu (12,28 g, 128 mmol). Sau khi thổi chân không/nitơ bổ sung, gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 80°C. Sau khoảng 50 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và lọc qua miếng đệm silicagel (chiều cao 6cm x đường kính 6cm), được đặt ở trên Celite® (chiều cao 1cm x đường kính 6cm), trong khi rửa bằng EtOAc (3 x 150 mL). Nước (300 mL) được bổ sung vào dịch lọc này và tách riêng lớp hữu cơ. Chiết lớp nước bằng EtOAc bổ sung (3 x 200 mL). Rửa các phần chiết hữu

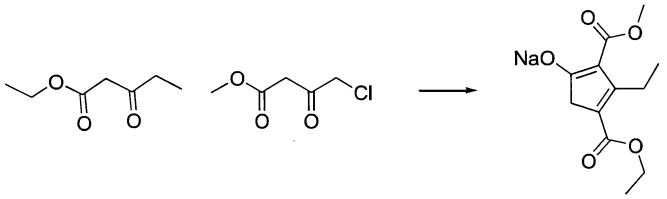
cơ kết hợp bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, và nước muối (mỗi dung dịch 400 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm thu được dầu nâu tối (45 g). Hòa tan dầu nâu này trong DCM (250 mL), bổ sung silicagel (200 g), và cô đặc hỗn hợp này dưới áp suất giảm. Tinh chế hỗn hợp silic oxit thu được sử dụng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 25-65% EtOAc trong heptan thu được hỗn hợp chứa *tert-butyl 2-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat* [chất đồng phân vị trí chủ yếu] và *tert-butyl 1-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat* [chất đồng phân vị trí thứ yếu] (18,8 g, 50%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,47 phút; MS *m/z*: 404 $(M+H)^+$.

Bước D: 2-hydrazinyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin



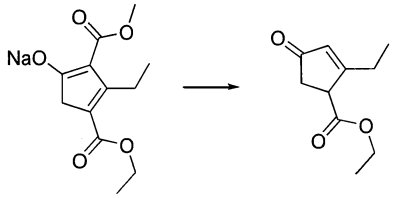
Cho HCl (4 M trong 1,4-dioxan, 226 mL, 902 mmol) vào hỗn hợp chứa *tert*-butyl 2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat và *tert*-butyl 1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat (49,2 g, 122 mmol) trong 1,4-dioxan (290 mL). Gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 2,5 giờ và sau đó làm mát đến nhiệt độ khoảng 15-20°C. Thu chất rắn bằng cách lọc chân không, rửa bằng EtOAc (3 x 50 mL), và sau đó nghiền bằng Et_2O (60 mL), thu bằng cách lọc chân không và làm khô đến khối lượng không đổi dưới chân không thu được 35,6 g chất rắn. Khuấy chất rắn này bằng hỗn hợp chứa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc (theo tỷ lệ 1:1, 400 mL). Sau khoảng 1 giờ, thu chất rắn bằng cách lọc chân không, rửa bằng nước đá lạnh (3 x 30 mL) và EtOAc (3 x 30 mL), và làm khô trong lò chân không đến khối lượng không đổi thu được *2-hydrazinyl-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* là chất rắn màu nâu vàng (21,2 g, 57%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,88 phút; MS *m/z*: 304 $(M+H)^+$.

Bước E: natri 4-(etoxycarbonyl)-3-etyl-2-(metoxycarbonyl)xyclopenta-1,3-dienolat



Nạp vào bình đáy tròn THF (1,5 L) sau đó bổ sung từng phần NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 70,0 g, 1,75 mol). Bổ sung tiếp THF (500mL) và làm lạnh hỗn hợp thu được đến nhiệt độ khoảng –10 °C và etyl propionylaxetat (250 mL, 1,80 mol) được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng 1 giờ để giữ nhiệt độ bên trong dưới khoảng 10°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 0,5 giờ thu được dung dịch trong màu vàng, và metyl 4-cloaxetoaxetat (100 mL, 0,88 mol) được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng 5 phút. Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ khoảng 50°C trong khoảng 19 giờ thu được huyền phù màu cam hơi đỏ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, cô đặc dưới áp suất giảm và chuyển dịch lỏng thu được vào cốc và pha loãng bằng nước (350 mL). Khuấy hỗn hợp này trong bể đá trong khoảng 2 giờ. Thu chất rắn bằng cách lọc chân không và rửa bánh lọc bằng nước (150 mL) và làm khô dưới chân không trong khoảng 1 giờ. Tạo huyền phù chất rắn này trong Et_2O (1,5 L), lọc, rửa bằng Et_2O (1,5 L), và làm khô dưới chân không. Chất rắn thu được được đồng sôi với toluen (1 L) thu được chất rắn được tái tạo huyền phù trong Et_2O (1 L) và thu bằng cách lọc chân không. Rửa bánh lọc bằng Et_2O (500 mL) và làm khô dưới chân không thu được *natri 4-(etoxycarbonyl)-3-etyl-2-(metoxycarbonyl)xyclopenta-1,3-dienolat* (204,2 g, 89%) là chất rắn màu be: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,94 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,04 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,66 (s, 2H), 1,13 (t, *J*=7,1 Hz, 3H), 0,99 (t, *J*=7,3 Hz, 3H).

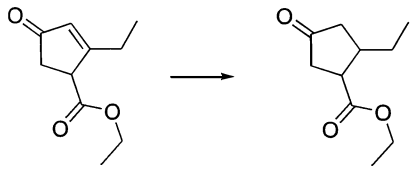
Bước F: etyl 2-etyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat



Nạp vào bình đáy tròn 5L natri 4-(etoxycarbonyl)-3-etyl-2-(metoxycarbonyl) xyclopenta-1,3-dienolat (316 g, 1205 mmol), KCl (126 g, 1687 mmol, JT-Baker), AcOH (241 mL, 4218 mmol, JT-Baker), toluen (1850 mL) và nước (130 mL). Gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 6 giờ, sau đó làm mát đến nhiệt độ môi

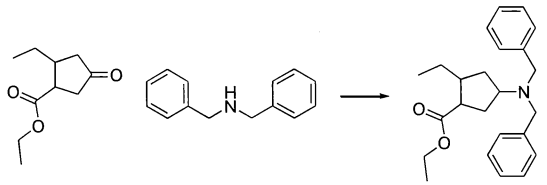
trường và được bổ sung nhỏ giọt vào $NaHCO_3$ (8% trọng lượng/thể tích dung dịch, 3,5 L). Chiết hỗn hợp hai pha thu được bằng MTBE (2 x 1,5 L). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (1 L), làm khô qua $MgSO_4$ khan và cô đặc dưới áp suất giảm thu được 191 g nguyên liệu thô được tinh chế bằng chưng cất chân không (97-99 °C, 0,600 mm Hg) thu được *etyl 2-etyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat* (160 g, 69%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6,04 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 2H), 3,76-3,69 (m, 1H), 2,75-2,57 (m, 2H), 2,56-2,44 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 3H), 1,23-1,18 (m, 3H).

Bước G: etyl 2-etyl-4-oxoxyclopentancarboxylat



Nạp vào bình đáy tròn 10% trọng lượng Pd/C (10 g, 9,4 mmol). Làm lạnh bình này đến nhiệt độ khoảng 0°C và bổ sung EtOAc (400 mL) dưới khí nitơ. Loại bỏ bể làm mát và bổ sung etyl 2-etyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat (47,8 g, 263 mmol). Thổi khí hydro qua hỗn hợp này trong khoảng 5 phút và sau đó khuấy hỗn hợp này dưới khí hydro trong khoảng 48 giờ. Loại bỏ nguồn khí hydro và thổi vào hỗn hợp này khí nitơ trong khoảng 5 phút và lọc qua miếng đệm Celite®. Rửa bánh lọc bằng EtOAc (400 mL). Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được *etyl 2-etyl-4-oxoxyclopentancarboxylat* (hỗn hợp chứa tỷ lệ chất đồng phân *cis:trans* khoảng 9:1) (48,0 g, 99%) là chất lỏng màu vàng: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4,23-4,10 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,44-2,28 (m, 3H), 2,26-2,16 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,41-1,30 (m, 1H), 1,30-1,23 (m, 3H), 1,02-0,91 (m, 3H).

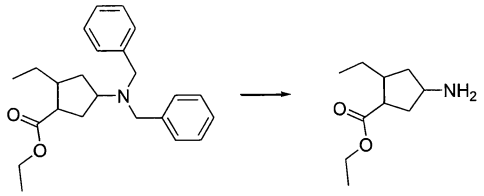
Bước H: etyl 4-(dibenzylamino)-2-etylxyclopentancarboxylat



Nạp vào bình đáy tròn etyl 2-etyl-4-oxoxyclopentancarboxylat (95,9 g, 521 mmol) và DCE (1,8 L). Làm lạnh dung dịch này đến nhiệt độ khoảng 0°C và bổ sung nhỏ giọt AcOH (45 mL, 780 mmol) và dibenzylamin (120 mL, 625 mmol), dẫn đến tạo thành huyền phù đặc. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 10°C và bổ sung tiếp DCE (500 mL). Natri triaxetoxybohydrua (166 g, 781 mmol) được bổ sung từng phần và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 20 giờ. Rót từ từ

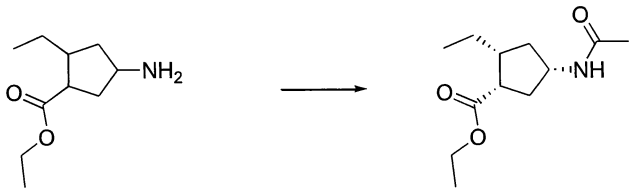
hỗn hợp phản ứng vào trong dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa được khuấy (1,5 L), sau đó bổ sung từng phần chất rắn $NaHCO_3$ (175 g). Khuấy hỗn hợp này trong khoảng 2 giờ và tách riêng lớp hữu cơ, làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế dầu màu vàng thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng 0-20% EtOAc trong heptan thu được *etyl 4-(dibenzylamino)-2-etylxyclopentancarboxylat* (136,6 g, 72%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 3,26 phút; MS *m/z*: 366 $(M+H)^+$

Bước I: etyl 4-amino-2-etylxyclopentancarboxylat



Cho etyl 4-(dibenzylamino)-2-etylxyclopentancarboxylat (129 g, 352 mmol) vào bình chứa bột nhão chứa 20% trọng lượng $Pd(OH)_2$ trên C (12,9 g, 18,4 mmol) trong EtOH (1.0 L). Lắc phản ứng này trong khoảng 90 phút ở nhiệt độ khoảng 50 °C dưới áp suất khoảng 30psi hydro. Sau khi loại bỏ nguồn hydro, đưa khí ni tơ vào và lọc hỗn hợp thu được qua miếng đệm Celite® và cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được *etyl 4-amino-2-etylxyclopentancarboxylat* (64,5 g, 99%) là sirô màu vàng: ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 4,03-3,88 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,32-1,18 (m, 1H), 1,09 (m, 3H), 1,03 (m, 2H), 0,78-0,69 (m, 3H).

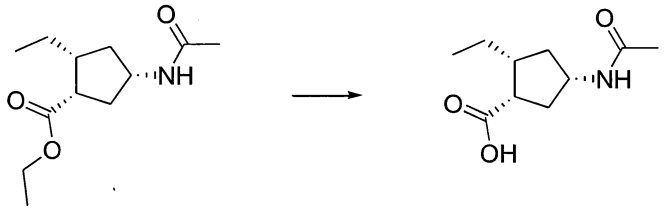
Bước J: (1*S*,2*R*,4*S*)-etyl 4-axetamido-2-etylxyclopentancarboxylat



Dung dịch chứa etyl 4-amino-2-etylxyclopentancarboxylat (49,0 g, 264 mmol) trong pyridin (214 mL, 2645 mmol) được làm lạnh đến nhiệt độ khoảng 0°C. Bổ sung axetic anhydrua (125 mL, 1322 mmol) và khuấy liên tục ở nhiệt độ khoảng 0°C trong khoảng 15 phút. Làm ấm dung dịch thu được đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong khoảng 12 giờ. Cô đặc phản ứng này dưới áp suất giảm và bổ sung EtOAc (500 mL) và HCl (dung dịch 1N, 200 mL). Tách riêng các lớp này và rửa lớp hữu cơ bằng HCl (dung dịch 1N, 200 mL), dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 200 mL) và nước muối (150 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc qua miếng đệm Florisil® trong khi rửa bằng EtOAc

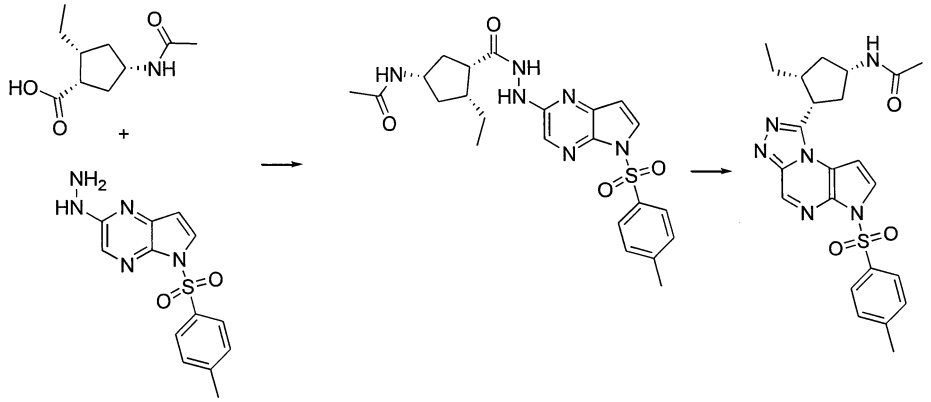
(600 mL), và cô đặc dưới áp suất giảm thu được chất rắn màu trắng đục (52 g) được tinh chế bằng sử dụng Quy trình chung **AA** (Bảng 2, Phương pháp **24**, R_t = 8,2 phút, hoặc=dương) thu được *(1S,2R,4S)-etyl 4-axetamido-2- etylxyclopentancarboxylat* (20,3 g, 34%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,82 phút; MS *m/z*: 228 $(M+H)^+$.

Bước K: axit (1*S*,2*R*,4*S*)-4-axetamido-2-etylxyclopentancarboxylic



Cho NaOH (dung dịch 2N, 141 mL, 282 mmol) vào bình chứa (1*S*,2*R*,4*S*)-etyl 4-axetamido-2-etylxyclopentancarboxylat (9,44 g, 41,5 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 12 giờ, axit hóa phản ứng này đến độ pH khoảng 1 bằng cách bổ sung dung dịch HCl 6N (50 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 500 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (100 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *axit (1S,2R,4S)-4-axetamido-2-etylxyclopentancarboxylic* thô (7,25 g, 88%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,51 phút; MS *m/z*: 200 $(M-H)^+$.

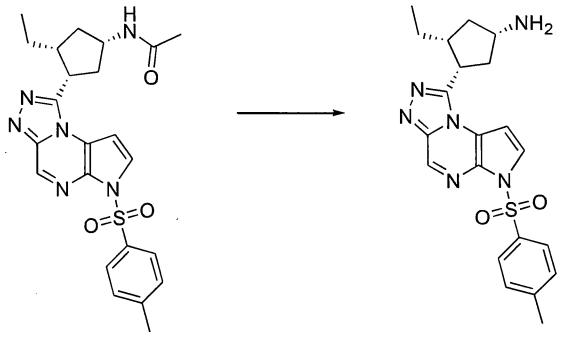
Bước L: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetamit



Cho 2-hydrazinyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (4,20 g, 13,8 mmol, Ví dụ 4, Bước D), HATU (5,53 g, 14,5 mmol) và TEA (7,72 mL, 55,4 mmol) vào hỗn hợp chứa axit (1*S*, 2*R*, 4*S*)-4-axetamido-2-etylxyclopentancarboxylic (3,03 g, 15,2 mmol) trong DCM (90 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ, pha loãng phản ứng này bằng nước (60 mL). Tách riêng các lớp này và chiết lớp nước bằng DCM (3 x 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (50 mL), làm khô qua $MgSO_4$

khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-5% MeOH trong DCM thu được *N-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(2-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)hydrazincarbonyl)xyclopentyl)axetamit* (7,0 g, 90%, độ tinh khiết 87%) là bọt màu vàng nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,96 phút; MS *m/z*: 485 $(M+H)^+$. Cho TEA (8 mL, 58 mmol) và thionyl clorua (1,9 mL, 27,1 mmol) vào dung dịch chứa *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarbonyl)-xyclo-pentyl)axetamit có lẫn tạp chất (9,40 g, 19,4 mmol) trong 1,4-dioxan (100 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 2 giờ, và sau đó làm mát đến nhiệt độ khoảng 0°C và bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc (mỗi loại 100 mL). Tách riêng các lớp này và chiết lớp nước bằng EtOAc bổ sung (2 x 100 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (100 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 50-100% EtOAc/MeOH/Et_2NH (90:9:1) trong EtOAc thu được *N-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetamit* (6,00 g, 66%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,03 phút; MS *m/z*: 467 $(M+H)^+$.

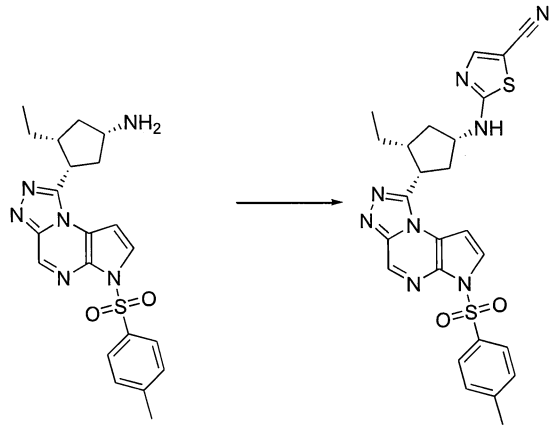
Bước M: (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin



Cho HCl (dung dịch 6N, 75 mL, 450 mmol) vào dung dịch chứa *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetamit (6,0 g, 12,86 mmol, Ví dụ 8 Bước L) trong 1,4-dioxan (78 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 95°C trong khoảng 16 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Pha loãng phần còn lại bằng DCM (50 mL) và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (100 mL). Chiết phần chứa nước bằng DCM bổ sung (3 x 50 mL) và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên

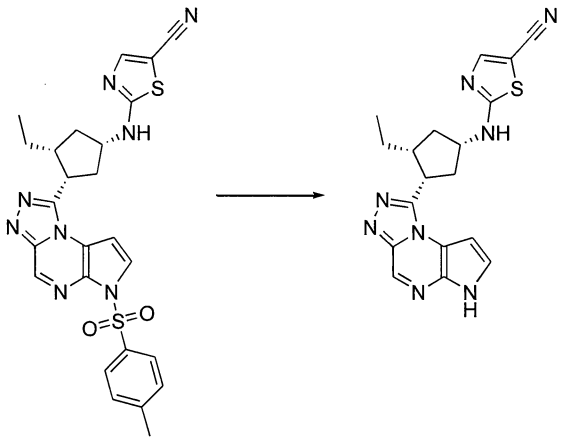
liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-100% DCM/MeOH/NH_4OH (950:45:5) trong DCM thu được *(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin* (3,05 g, 56%) là chất rắn màu vàng nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,85 phút; MS *m/z*: 425 $(M+H)^+$.

Bước N: 2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)thiazol-5-carbonitril



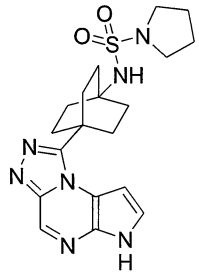
Hỗn hợp chứa (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanamin (0,20 g, 0,47 mmol), EtOH (1,3 mL), DIEA (0,33 mL, 1,88 mmol), và 2-clothiazol-5-carbonitril (0,082 g, 0,56 mmol, Ark Pharm) được gia nhiệt trong vi sóng CEM ở nhiệt độ khoảng 150 °C trong khoảng 30 phút (áp suất tối đa 250 psie, ramp tối đa 5 phút, tối đa 300 oát). Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô đặc dưới áp suất giảm. Hòa tan dầu thô trong DCM (10 mL) và rửa bằng nước (2 x 10 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế hỗn hợp thô này bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-70% EtOAc trong DCM thu được *2-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)thiazol-5-carbonitril* (0,21 g, 84%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,53 phút; MS *m/z*: 533 $(M+H)^+$.

Bước O: 2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)thiazol-5-carbonitril

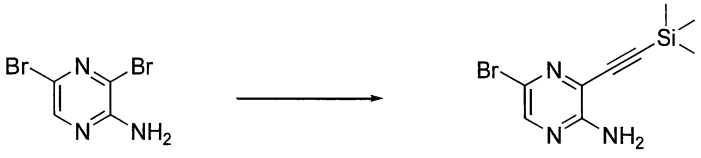


Hỗn hợp chứa 2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo [4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)thiazol-5-carbonitril (0,21 g, 0,39 mmol), 1,4-dioxan (4,5 mL), EtOH (3,5 mL) và Na_2CO_3 (dung dịch 2N, 5,8 mL, 15,7 mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 50°C trong khoảng 12 giờ. Trung hòa hỗn hợp phản ứng đến độ pH 7 bằng cách bổ sung AcOH (0,3 mL), rửa bằng nước (2 x 5 mL) và chiết bằng DCM (3 x 5 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-5% MeOH trong DCM thu được *2-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentylamino)-thiazol-5-carbonitril* (0,09 g, 60%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,95 phút; MS *m/z*: 379 $(M+H)^+$.

Ví dụ 9: *N*-(4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)pyrolidin-1-sulfonamit

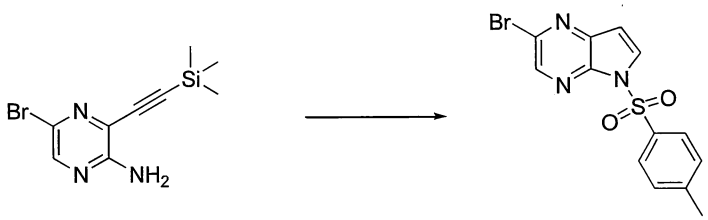


Bước A: 5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin



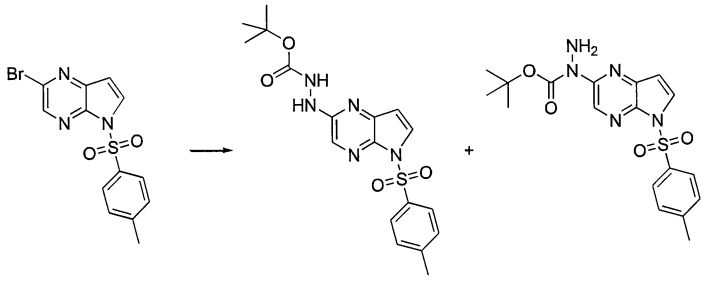
Cho $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3,47 g, 4,94 mmol) vào dung dịch chứa 3,5-dibrompyrazin-2-amin (125 g, 494 mmol), TEA (207,0 mL, 1483 mmol), và đồng (I) iođua (0,941 g, 4,94 mmol) trong THF (1255 mL). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –5-0°C và dung dịch chứa (trimetylsilyl)axetylen (65,0 mL, 470 mmol) trong THF (157 mL) được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng 15 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5-0°C trong khoảng 1,5 giờ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng đệm Celite® và rửa bằng THF cho tới khi không có sản phẩm tách rửa nữa. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được chất rắn màu nâu-cam. Nghiền chất rắn này và phá vỡ bằng siêu âm với ete dầu mỏ ấm (b.p. 30-60 °C, 400 mL), làm mát đến nhiệt độ trong phòng, thu, rửa bằng ete dầu mỏ (b.p. 30-60 °C; 2 x 60 mL), và làm khô thu được *5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin* (124 g, 93%, độ tinh khiết 93%) là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,51 phút; MS *m/z*: 270, 272 $(M+H)^+$.

Bước B: 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin



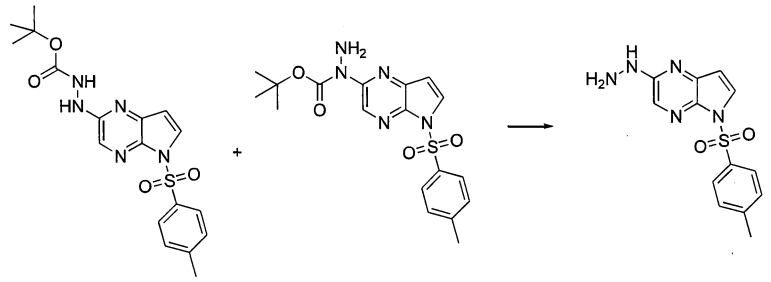
Cho NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,577 g, 14,4 mmol) theo ba phần vào dung dịch chứa 5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin (3,00 g, 11,1 mmol) trong DMF (60 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Sau khoảng 15 phút, bổ sung *p*-toluensulfonyl clorua (2,75 g, 14,4 mmol) và làm ấm phản ứng từ từ đến nhiệt độ môi trường. Sau khoảng 16 giờ, rót hỗn hợp phản ứng lên trên nước đá lạnh (120 mL) và thu kết tủa bằng cách lọc chân không. Hòa tan chất rắn thô trong DCM (15 mL) và tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng DCM thu được *2-brom-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* (2,16 g, 52%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,58 phút; MS *m/z*: 352, 354 $(M+H)^+$.

Bước C: *tert*-butyl 2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat và *tert*-butyl 1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat



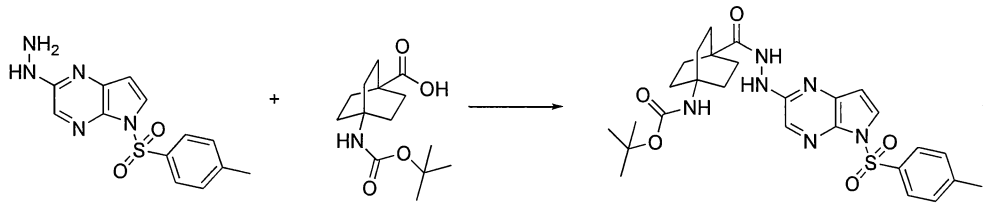
Bổ sung vào bình $Pd_2(dba)_3$ (3,90 g, 4,26 mmol), di-*tert*-butyl-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphan (3,62 g, 8,52 mmol), và 1,4-dioxan (453 mL). Loại bỏ khí trong hỗn hợp phối tử-chất xúc tác thông qua thổi chân không/nitơ (3 lần) và gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 10 phút. Sau đó bổ sung 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (30,0 g, 85 mmol), *tert*-butyl hydrazincarboxylat (16,9 g, 128 mmol), và NaO*t*-Bu (12,28 g, 128 mmol). Sau khi thổi chân không/ nitơ bổ sung, gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 80°C. Sau khoảng 50 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và lọc qua miếng đệm silicagel (chiều cao 6cm x đường kính 6cm), được đặt ở trên Celite® (chiều cao 1cm x đường kính 6cm), trong khi rửa bằng EtOAc (3 x 150 mL). Nước (300 mL) được bổ sung vào dịch lọc này và tách lớp hữu cơ. Chiết lớp nước bằng EtOAc bổ sung (3 x 200 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, và nước muối (mỗi dung dịch 400 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm thu được dầu nâu tối (45 g). Hòa tan dầu nâu này trong DCM (250 mL), bổ sung silicagel (200 g), và cô đặc hỗn hợp này dưới áp suất giảm. Tinh chế hỗn hợp silic oxit thu được sử dụng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 25-65% EtOAc trong heptan thu được hỗn hợp chứa *tert-butyl 2-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat* [chất đồng phân vị trí chủ yếu] **và** *tert-butyl 1-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat* [chất đồng phân vị trí thứ yếu] (18,8 g, 50%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,47 phút; MS *m/z*: 404 $(M+H)^+$.

Bước D: 2-hydrazinyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin



HCl (4 M trong 1,4-dioxan, 226 mL, 902 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa *tert*-butyl 2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat và *tert*-butyl 1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat (49,2 g, 122 mmol) trong 1,4-dioxan (290 mL). Gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 2,5 giờ và sau đó làm mát đến nhiệt độ khoảng 15-20°C. Thu chất rắn bằng cách lọc chân không, rửa bằng EtOAc (3 x 50 mL), và sau đó nghiền bằng Et_2O (60 mL), thu bằng cách lọc chân không và làm khô đến khối lượng không đổi dưới chân không thu được 35,6 g chất rắn thô. Khuấy chất rắn này bằng hỗn hợp chứa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc (1:1, 400 mL). Sau khoảng 1 giờ, thu chất rắn bằng cách lọc chân không, rửa bằng nước đá lạnh (3 x 30 mL) và EtOAc (3 x 30 mL), và làm khô trong lò chân không đến khối lượng không đổi thu được *2-hydrazinyl-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* là chất rắn màu nâu vàng (21,2 g, 57%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,88 phút; MS *m/z*: 304 $(M+H)^+$.

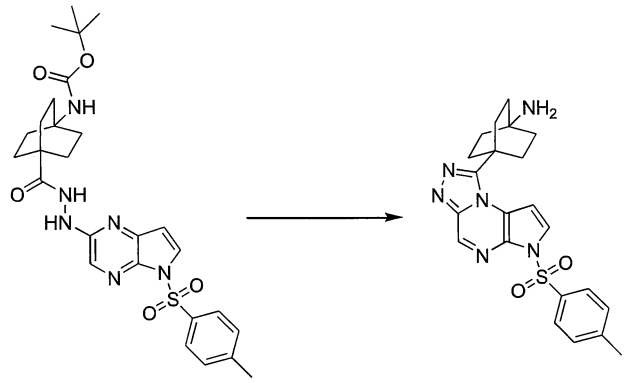
Bước E: *tert*-butyl 4-(2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarbonyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-ylcarbamat



Nạp vào bình đáy tròn 2-hydrazinyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (3,75 g, 11,1 mmol), axit 4-(*tert*-butoxycarbonylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic (3,0 g, 11 mmol, Prime Organics), HATU (4,23 g, 11,1 mmol), TEA (6,2 mL, 44 mmol), và DCM (65 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước (30 mL) và tách các lớp ban đầu được tạo thành. Lọc nhũ tương chứa nước còn lại qua Celite®. Tách riêng các lớp dịch lỏng này và chiết lớp nước bằng DCM bổ sung (60 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (3 x 50 mL),

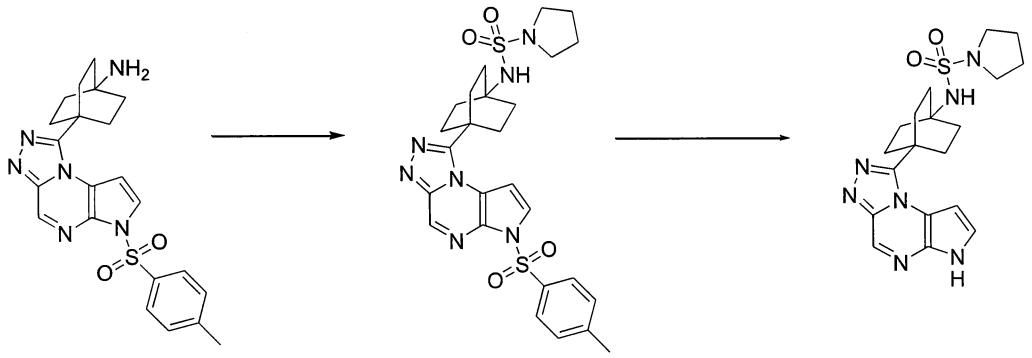
làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-100% EtOAc trong DCM thu được *tert-butyl 4-(2-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)hydrazincarbonyl) bixyclo[2.2.2] octan-1-ylcarbamat* là chất rắn vô định hình màu nâu (5,38 g, 87%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,40 phút; MS *m/z* 555 $(M+H)^+$.

Bước F: 4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-amin



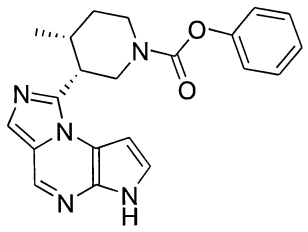
Cho $SOCl_2$ (2,0 mL, 27,5 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 4-(2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarbonyl)-bixyclo[2.2.2]octan-1-ylcarbamat (6,1 g, 11,0 mmol), TEA (6,1 mL, 44,0 mmol) trong 1,4-dioxan (110 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 2 giờ, sau đó làm mát đến nhiệt độ môi trường. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (3 x 50 mL). Lọc phần chứa nước thu được *4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)bixyclo[2.2.2]-octan-1-amin* là chất rắn màu nâu (1,17 g, 24%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,28 phút; MS *m/z*: 437 $(M+H)^+$. Chiết dịch lọc còn lại bằng EtOAc (10 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *tert*-butyl 4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-ylcarbamat thô (3,5 g). Hòa tan nguyên liệu được bảo vệ Boc thô trong 1,4-dioxan (38 mL) và bổ sung HCl (4 N trong 1,4-dioxan, 8 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 50°C trong khoảng 3 giờ. Lọc kết tủa tạo thành, hòa tan trong DCM (50 mL), và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (3 x 20 mL). Tách riêng các lớp này và phần hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-amin* bổ sung là chất rắn màu nâu (2,3 g, 50% qua 2 bước): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,28 phút; MS *m/z*: 437 $(M+H)^+$.

Bước G: *N*-(4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)pyrolidin-1-sulfonamit

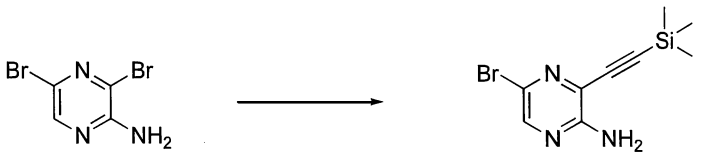


Nạp vào bình đáy tròn 4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-amin (0,12 g, 0,28 mmol), DIEA (0,48 mL, 2,8 mmol) trong DMA (2,75 mL). Pyrolidin-1-sulfonyl clorua (0,07 g, 0,41 mmol, Matrix) được bổ sung nhỏ giọt và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 giờ. Bổ sung K_2CO_3 (0,190 g, 1,37 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% MeOH trong DCM thu được *N-(4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)pyrolidin-1-sulfonamit*, hòa tan trong NaOH (dung dịch 1N, 1,10 mL, 1,10 mmol) và 1,4-dioxan (1 mL) và gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 50°C trong khoảng 1 giờ. Tinh chế nguyên liệu thô bằng HPLC pha ngược điều chế (Bảng 2, Phương pháp **l**) thu được *N-(4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)pyrolidin-1-sulfonamit* (0,042 g, 37%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,81 phút; MS *m/z* 416 $(M+H)^+$.

Ví dụ 10*: (3*R*,4*R*)-phenyl 3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat

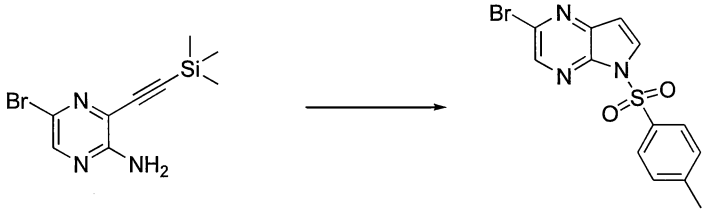


Bước A: 5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin



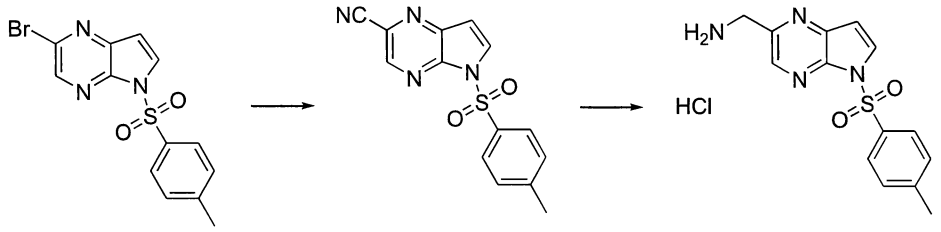
Cho $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3,47 g, 4,94 mmol) vào dung dịch chứa 3,5-dibrompyrazin-2-amin (125 g, 494 mmol), TEA (207,0 mL, 1483 mmol), và đồng (I) iođua (0,941 g, 4,94 mmol) trong THF (1255 mL). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –5-0°C và dung dịch chứa (trimetylsilyl)axetylen (65,0 mL, 470 mmol) trong THF (157 mL) được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng 15 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5-0 °C trong khoảng 1,5 giờ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng đệm Celite® và rửa bằng THF cho tới khi không có sản phẩm được tách rửa nữa. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được chất rắn màu nâu-cam. Nghiền chất rắn này và phá vỡ bằng siêu âm với ete dầu mỏ ấm (b.p. 30-60 °C, 400 mL), làm mát đến nhiệt độ trong phòng, thu, rửa bằng ete dầu mỏ (b.p. 30-60 °C; 2 x 60 mL), và làm khô thu được *5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin* (124 g, 93%, độ tinh khiết 93%) là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,51 phút; MS *m/z*: 270, 272 $(M+H)^+$.

Bước B: 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin



Cho NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,577 g, 14,4 mmol) theo ba phần vào dung dịch chứa 5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin (3,00 g, 11,1 mmol) trong DMF (60 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Sau khoảng 15 phút, bổ sung *p*-toluensulfonyl clorua (2,75 g, 14,4 mmol) và làm ấm phản ứng từ từ đến nhiệt độ môi trường. Sau khoảng 16 giờ, rót hỗn hợp phản ứng lên trên nước đá lạnh (120 mL) và thu kết tủa bằng cách lọc chân không. Hòa tan chất rắn thô trong DCM (15 mL) và tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng DCM thu được *2-brom-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* (2,16 g, 52%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,58 phút; MS *m/z*: 352, 354 $(M+H)^+$.

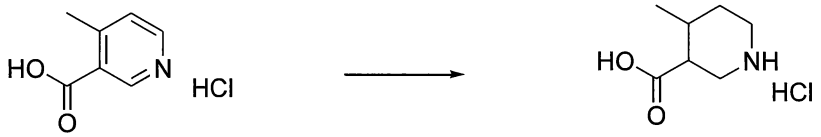
Bước C: (5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua



Nạp vào trong bình phản ứng 5L 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (98,8 g, 281 mmol), bột kẽm (3,50 g, 53,3 mmol), paladi(II) trifloaxetat (4,0 g, 12 mmol), và raxemic-2-(di-*t*-butylphophino)-1,1'-binapthyl (9,8 g, 24,7 mmol). Bình này được trang bị thiết bị bổ sung bột đã chứa sẵn kẽm xyanua (10,0 g, 157 mmol) để được bổ sung ở bước sau đó. Thổi khí argon vào bình này trong khoảng thời gian không nhiều hơn 30 phút và sau đó sục khí argon bổ sung DMA (2L) vào bình phản ứng. Khuấy hỗn hợp này và gia nhiệt đến nhiệt độ khoảng 50°C trong khi duy trì bầu khí argon. Gia nhiệt tiếp dung dịch màu nâu tối thu được đến nhiệt độ khoảng 95°C trong khi bổ sung kẽm xyanua, từ thiết bị bổ sung bột theo từng phần trong khoảng 15 phút. Khi đạt đến nhiệt độ khoảng 95°C, khuấy hỗn hợp màu nâu này trong khoảng 16 giờ nữa. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, thu được kết tủa các muối. Lọc hỗn hợp này thông qua phễu Buchne có sự trợ giúp lọc và rửa bánh lọc bằng DMA (20 mL). Dung dịch chứa sản phẩm thô trong DMA được bổ sung vào nước lạnh (<10°C) (16 L) và khuấy trong khoảng 30 phút. Lọc huyền phù thu được và rửa bánh lọc lại bằng nước (1 L). Làm khô bánh ướt thu được trong lò chân không ở nhiệt độ khoảng 50°C. Hòa tan chất rắn thô trong DCM (1,5 L) và làm khô tiếp qua $MgSO_4$ khan. Sau khi lọc, chuyển dung dịch này qua tấm silic oxit (140 g), sử dụng DCM làm dung môi rửa giải cho tới khi chỉ phần lớn các tạp chất được phát hiện rửa giải khỏi miếng lọc. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và nghiền chất rắn thô với MeOH/DCM (tỷ lệ 4:1, 10 thể tích dung môi cho mỗi gam chất rắn thô) ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 5 giờ. Lọc chất rắn và rửa bằng MeOH (300 mL). Làm khô sản phẩm này trong lò chân không thu được *5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-carbonitril* (58,8 g, 70%) là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ □8,67 (s, 1H), 8,21 (d, J=4,2 Hz, 1H), 8,07 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 6,89 (d, *J*=4,2 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H). Nạp vào bình phản ứng áp suất bằng thép không gỉ-316 2L 5% trọng lượng Pd/C (15.4 g có 63,6% trọng lượng nguyên liệu ướt nước, 5,6 g chất rắn khô, 2,6 mmol Johnson Matthey A503032-5), 5-tosyl-5*H*-

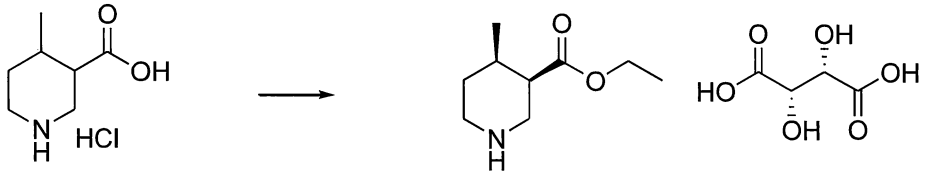
pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carbonitril (55 g, 184 mmol), THF (1,1 L), nước khử ion (165 mL), HCl (37% trọng lượng chứa nước, 30 mL, 369 mmol) và quinolin (1,1 mL, 9.0 mmol). Thổi vào bình này, nén, và duy trì ở 40 psi khí hydro được cung cấp từ bình chứa áp suất cao. Khuấy mạnh hỗn hợp này ở nhiệt độ khoảng 25°C. Sau khoảng 5 giờ thông khí bình phản ứng và sục khí nitơ để loại bỏ hầu hết hydro hòa tan, và lọc hỗn hợp phản ứng để loại bỏ chất xúc tác. Rửa bình phản ứng và bánh xúc tác bằng THF: nước (1:1, 2 × 40 mL). Cô đặc dịch lọc và dịch rửa gom được và bổ sung EtOH (500 mL) sau đó loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau khi đồng sôi hai lần nữa sử dụng EtOH (2 x 500 mL), cô đặc phần còn lại dạng thô dưới áp suất giảm thu được phần còn lại (76 g) được tạo huyền phù trong EtOH (550 mL) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 4 giờ. Thu chất rắn này bằng cách lọc và rửa bằng EtOH lạnh (50 mL). Làm khô bánh ướt trong lò chân không thu được *(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua* (51,2 g, 82%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,44 phút; MS *m/z*: 303 $(M+H)^+$.

Bước D: axit 4-metylpiperidin-3-carboxylic hydroclorua



AcOH (380 mL) được bổ sung vào axit 4-metylnicotinic hydroclorua (50,5 g, 291 mmol, Maybridge) và PtO_2 (5,05 g, 22,2 mmol, Johnson Matthey) trong bình phản ứng thép không gỉ 600mL. Khuấy hỗn hợp này dưới áp suất 220 psi khí hydro ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 14 giờ. Lọc dung dịch nổi trên bề mặt qua màng nylon và rửa bằng lượng đủ AcOH cho tới khi chỉ còn lại chất xúc tác. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được dầu trong mà được rắn hóa khi làm mát đến nhiệt độ môi trường thu được *axit 4-metylpiperidin-3-carboxylic thô với AcOH* làm chất phụ trợ (88,94 g, 170%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) Rt = 0,44 phút; MS m/z: 144 $(M+H)^+$.

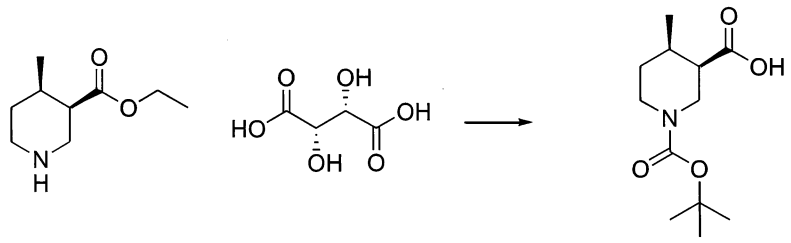
Bước E: (3*R*,4*R*)-etyl 4-metylpiperidin-3-carboxylat (2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxysucxinat



Hòa tan hydroclorua của axit 4-metylpiperidin-3-carboxylic raxemic thô (độ tinh khiết hóa học ~70%, chất đồng phân cis:trans khoảng 15:1) trong AcOH (tỷ lệ 2:1, 300

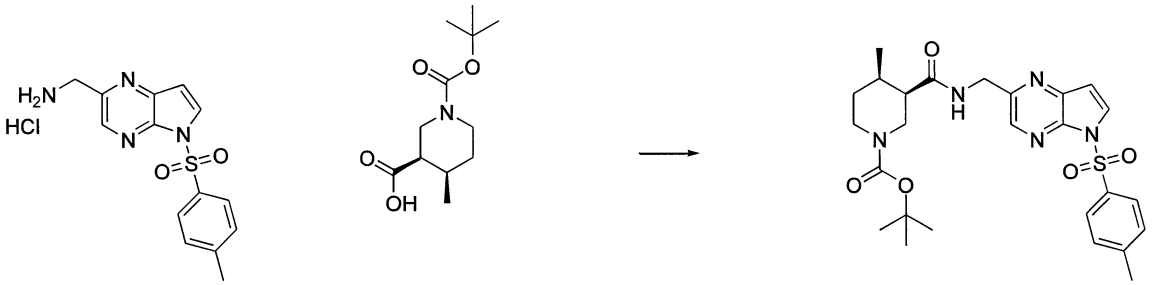
g) trong EtOH (1500 mL) và được sục khí HCl (khí) trong khoảng 15 phút. Lắp vào hỗn hợp phản ứng khí cầu để cho phép giãn nở, sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ khoảng 85°C. Sau khoảng 48 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô đặc trong chân không thu được sirô đặc chứa hydroclorua của axit etyl 4-metylpiperidin-3-carboxylic raxemic (260 g). Cho vào este này $CHCl_3$ (1000 mL) sau đó đến dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (500 mL) và NH_4OH (dung dịch 15%, 500 mL). Tách riêng lớp hữu cơ và chiết tiếp lớp nước bằng $CHCl_3$ (1000 mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4 khan, lọc, và sau đó cô đặc trong chân không thu được etyl 4-metylpiperidin-3-carboxylat thô (200 g) ở dạng dầu. Cho dung dịch chứa etyl 4-metylpiperidin-3-carboxylat thô (200 g, 1168 mmol) trong EtOAc (3000 mL) vào bột nhão chứa axit (2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxysucxinic (150 g, 1001 mmol) trong MeOH (200 mL). Khuấy nhanh hỗn hợp này trong khoảng 3 giờ và thu các chất rắn bằng cách lọc thu được muối (2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxysucxinat là chất rắn màu trắng (245 g) (chất đồng phân cis:trans khoảng 15:1, er = 48:52 cho các chất chất đồng phân lập thể cis). Hòa tan các chất rắn này trong MeOH (1000 mL) và bổ sung chậm EtOAc (3000 mL) cho tới khi bắt đầu tạo thành các chất rắn. Sau khoảng 30 phút, thu các chất rắn bằng cách lọc và làm khô một phần trong chân không thu được hỗn hợp được làm giàu chất chất đồng phân lập thể chứa *(3R,4R)-etyl 4-metylpiperidin-3-carboxylat (2S,3S)-2,3-dihydroxysucxinat* là chất rắn màu trắng (145 g) (chất đồng phân cis:trans khoảng 15:1, er = 60:40 cho (3*R*, 4*R*):(3*S*, 4*S*) chất đồng phân đối ảnh). Hòa tan các chất rắn trên đây trong MeOH (1000 mL) và được chia thành bốn phần. Mỗi phần (250 mL) được pha loãng bằng MeOH (500 mL) và EtOAc (3000 mL) được bổ sung chậm vào dung dịch này cho tới khi tạo thành chất rắn. Sau khoảng 4-15 giờ, thu các chất rắn bằng cách lọc và làm khô trong chân không thu được nhiều phần chứa *(3R,4R)-etyl 4-metylpiperidin-3-carboxylat (2S,3S)-2,3-dihydroxysucxinat* được hòa tan một phần, các phần này được kết hợp và hòa tan trong MeOH (1000 mL) và bổ sung chậm EtOAc (4000 mL). Sau khi khuấy trong khoảng 1 giờ, thu các chất rắn bằng cách lọc thu được *(3R,4R)-etyl 4-metylpiperidin-3-carboxylat (2S,3S)-2,3-dihydroxysucxinat* (4,5 g) (chất đồng phân cis:trans khoảng 15:1, er = 98:2 cho (3*R*, 4*R*):(3*S*, 4*S*) chất đồng phân đối ảnh), LC phân tích bất đối xứng (Bảng 2, Phương pháp **30**) chất đồng phần thứ yếu R_t = 12,2 phút; MS *m/z*: 343 (M+(2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxysucxinat+Na)$^+$; chất đồng phân chính R_t = 10,6 phút; MS *m/z*: 343 (M+(2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxysucxinat+ Na)$^+$

Bước F: axit (3*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-metylpiperidin-3-carboxylic



Cho dung dịch chứa HCl (dung dịch 6N, 191 mL) vào bình được nạp (3*R*,4*R*)-etyl 4-metylpiperidin-3-carboxylat (2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxysucxinat (36,9 g, 115 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 60°C. Sau khoảng 2 giờ, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 90 °C. Sau khoảng 4 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô đặc trong chân không. Cho vào phần còn lại này $NaHCO_3$ (122 g, 1148 mmol) và di-*tert*-butyl dicacbonat (37,6 g, 172 mmol) sau đó đến hỗn hợp chứa 1,4-dioxan (500 mL) và nước (500 mL). Sau khoảng 2 giờ, Et_2O (500 mL) và nước (500 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Điều chỉnh độ pH đến khoảng 4 bằng dung dịch HCl 1N. Tách riêng lớp hữu cơ, làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc trong chân không tạo nên chất rắn màu trắng. Tạo bột nhão chất rắn này trong heptan và lọc thu được *axit (3R,4R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-metylpiperidin-3-carboxylic* (25 g, 89%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,90 phút; MS *m/z*: 244 $(M+H)^+$.

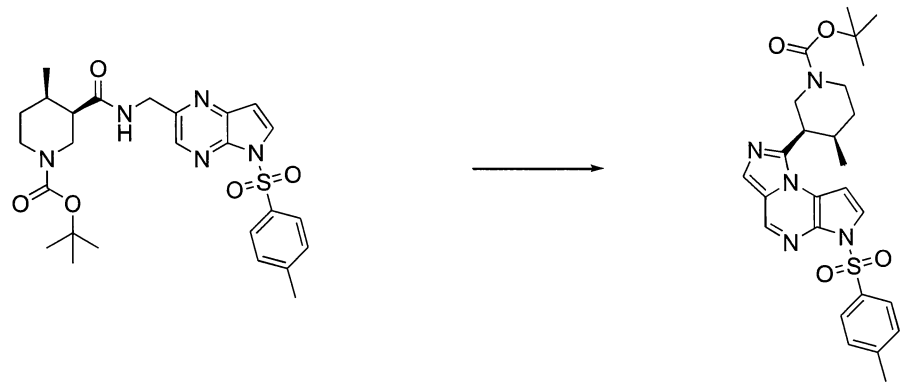
Bước G: (3*R*,4*R*)-*tert*-butyl 4-metyl-3-((5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat



Cho DIEA (52,6 mL, 301 mmol) vào bột nhão chứa (5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (34,0 g, 100 mmol, Ví dụ 5, Bước C), axit (3*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-metylpiperidin-3-carboxylic (24,43 g, 100 mmol) và HATU (38,2 g, 100 mmol) trong DCM (700 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 45 phút. Rửa phản ứng này bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (300 mL). Tách riêng lớp hữu cơ, làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc, sau đó cô đặc trong

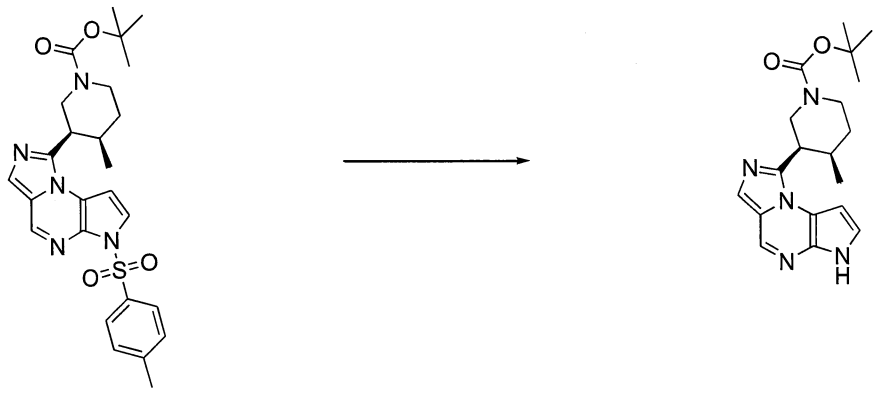
chân không. Tinh chế phần còn lại thu được bằng sắc ký trên silicagel (330 g) sử dụng 33-100% EtOAc trong heptan thu được *(3R,4R)-tert-butyl-4-metyl-3-((5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)metylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat* (53 g, 96%) là bọt màu vàng nhạt: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,40 phút; MS *m/z*: 528 $(M+H)^+$.

Bước H: (3*R*,4*R*)-*tert*-butyl 4-metyl-3-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat



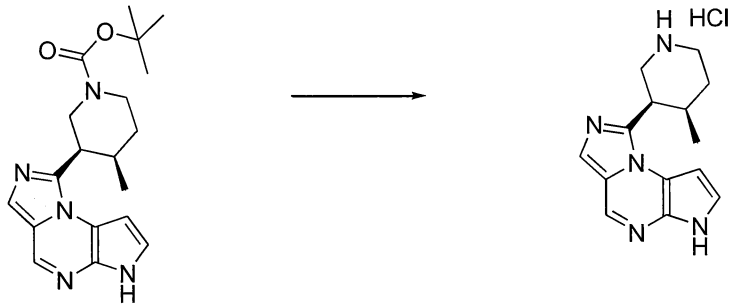
Hỗn hợp chứa (3*R*,4*R*)-*tert*-butyl-4-metyl-3-((5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metyl-carbamoyl)-piperidin-1-carboxylat (53 g, 100 mmol) và chất phản ứng Lawesson (22,4 g, 55,2 mmol) trong 1,4-dioxan (500 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 80 °C trong khoảng 1 giờ. Làm mát phản ứng đến nhiệt độ môi trường và sau đó được phân chia giữa EtOAc (1000 mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (700 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa bổ sung (700 mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc sau đó cô đặc trong chân không. Hòa tan phần còn lại thu được trong 1,4-dioxan (500 mL) sau đó bổ sung thủy ngân (II) trifloaxetat (54,0 g, 127 mmol). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 25 °C trong khoảng 1 giờ. Phân chia phản ứng này bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa (500 mL)/nước (500 mL) bằng DCM (1000 mL). Lọc các lớp thông qua Celite® và rửa miếng đệm Celite® bằng DCM (500 mL). Tách riêng các lớp kết hợp, sau đó rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (800 mL). Tách riêng lớp hữu cơ, làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc, và sau đó cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại thu được trên silicagel (330 g) sử dụng 0-40% EtOAc trong DCM thu được *(3R,4R)-tert-butyl 4-metyl-3-(6-tosyl-6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat* (40,5 g, 79%) là bọt màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,62 phút; MS *m/z*: 510 $(M+H)^+$.

Bước I: (3*R*,4*R*)-*tert*-butyl-3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat



Cho NaOH (dung dịch 1N, 157 mL) vào dung dịch chứa (3*R*,4*R*)-*tert*-butyl 4-metyl-3-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (40 g, 78 mmol) trong 1,4-dioxan (160 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 1 giờ. Làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường. Phân chia hỗn hợp này bằng HCl (dung dịch 4N, 50 mL) và chiết bằng DCM (2 x 300 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối (400 mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc sau đó cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm này trên silicagel (330 g) sử dụng 1-5% MeOH trong DCM thu được *(3R,4R)-tert-butyl 3-(6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat* (30 g, 99%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,00 phút; MS *m/z*: 356 $(M+H)^+$.

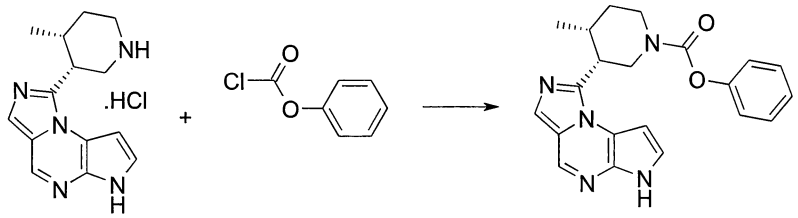
Bước J: 1-((3*R*,4*R*)-4-metylpiperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua



Cho HCl (4 N trong 1,4-dioxan, 58,9 mL, 235 mmol) vào dung dịch chứa (3*R*,4*R*)-*tert*-butyl 3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metyl-piperidin-1-carboxylat (27,9 g, 78 mmol) trong 1,4-dioxan (400 mL). Gia nhiệt huyền phù thu được ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 1 giờ. Làm mát phản ứng đến nhiệt độ môi trường và sau đó lọc, rửa bằng 1,4-dioxan (100 mL) sau đó bằng Et_2O (100 mL), thu được *1-((3R,4R)-4-metylpiperidin-3-yl)-6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin hydroclorua*

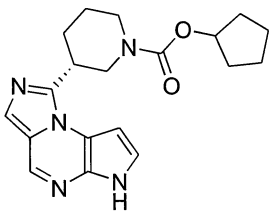
(20,6 g, 89%) là chất rắn màu nâu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,27 phút; MS *m/z*: 256 $(M+H)^+$.

Bước K: (3*R*,4*R*)-phenyl 3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat

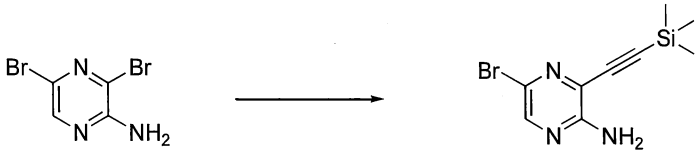


Cho vào dung dịch chứa 1-((3*R*,4*R*)-4-metylpiperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua (0,06 g, 0,21 mmol) trong MeCN (1 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C TEA (0,06 mL, 0,41 mmol), THF (0,6 mL) và DMAP (0,006 g, 0,050 mmol) sau đó đến phenyl cloformat (0,026 mL, 0,206 mmol) và khuấy trong khoảng 1 giờ. Làm ấm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và cô đặc dưới áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại dạng thô trong DCM (3 mL) và rửa bằng nước (2 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại dạng thô trong DCM (5 mL) và rửa bằng nước (2 mL) và nước muối (2 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu này bằng RP-HPLC (Bảng 1, Phương pháp **g**) thu được *(3R,4R)-phenyl 3-(6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)-4-metylpiperidin-1-carboxylat* (0,010 g, 11%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,95 phút; MS *m/z* 376 $(M+H)^+$.

Ví dụ 11*: (*R*)-xyclopentyl 3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

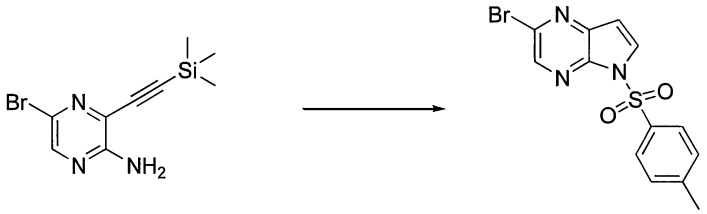


Bước A: 5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin



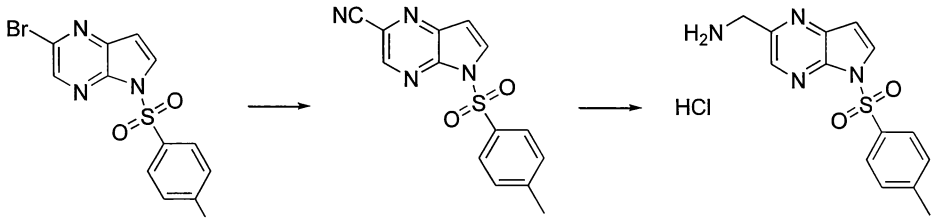
Cho $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3,47 g, 4,94 mmol) vào dung dịch chứa 3,5-dibrompyrazin-2-amin (125 g, 494 mmol), TEA (207,0 mL, 1483 mmol), và đồng (I) iođua (0,941 g, 4,94 mmol) trong THF (1255 mL). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –5-0°C và dung dịch chứa (trimetylsilyl)axetylen (65,0 mL, 470 mmol) trong THF (157 mL) được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng 15 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5-0 °C trong khoảng 1,5 giờ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng đệm Celite® và rửa bằng THF cho tới khi không có sản phẩm được tách rửa nữa. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được chất rắn màu nâu-cam. Nghiền chất rắn này và phá vỡ bằng siêu âm với ete dầu mỏ ấm (b.p. 30-60 °C, 400 mL), làm mát đến nhiệt độ trong phòng, thu, rửa bằng ete dầu mỏ (b.p. 30-60 °C; 2 x 60 mL), và làm khô thu được *5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin* (124 g, 93%, độ tinh khiết 93%) là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,51 phút; MS *m/z*: 270, 272 $(M+H)^+$.

Bước B: 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin



Cho NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,577 g, 14,4 mmol) theo ba phần vào dung dịch chứa 5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin (3,00 g, 11,1 mmol) trong DMF (60 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Sau khoảng 15 phút, bổ sung *p*-toluensulfonyl clorua (2,75 g, 14,4 mmol) và làm ấm phản ứng từ từ đến nhiệt độ môi trường. Sau khoảng 16 giờ, rót hỗn hợp phản ứng lên trên nước đá lạnh (120 mL) và thu kết tủa bằng cách lọc chân không. Hòa tan chất rắn thô trong DCM (15 mL) và tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng DCM thu được *2-brom-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* (2,16 g, 52%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,58 phút; MS *m/z*: 352, 354 $(M+H)^+$.

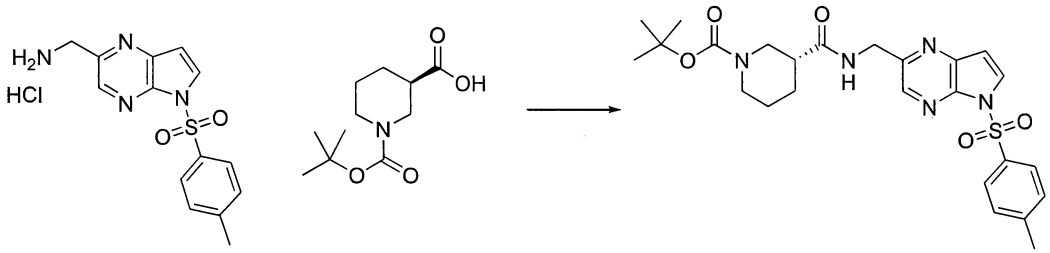
Bước C: (5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua



Nạp vào trong bình phản ứng 5L 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (98,8 g, 281 mmol), bột kẽm (3,50 g, 53,3 mmol), paladi(II) trifloaxetat (4,0 g, 12 mmol), và raxemic-2-(di-*t*-butylphophino)-1,1'-binapthyl (9,8 g, 24,7 mmol). Bình này được trang bị thiết bị bổ sung bột đã chứa sẵn kẽm xyanua (10,0 g, 157 mmol) để được bổ sung ở bước sau đó. Thổi khí argon vào bình này trong khoảng thời gian không nhiều hơn 30 phút và sau đó sục khí argon bổ sung DMA (2L) vào bình phản ứng. Khuấy hỗn hợp này và gia nhiệt đến nhiệt độ khoảng 50°C trong khi duy trì bầu khí argon. Gia nhiệt tiếp dung dịch màu nâu tối thu được đến nhiệt độ khoảng 95°C trong khi bổ sung kẽm xyanua, từ thiết bị bổ sung bột theo từng phần trong khoảng 15 phút. Khi đạt đến nhiệt độ khoảng 95°C, khuấy hỗn hợp màu nâu này trong khoảng 16 giờ nữa. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, thu được kết tủa các muối. Lọc hỗn hợp này thông qua phễu Buchne có sự trợ giúp lọc và rửa bánh lọc bằng DMA (20 mL). Dung dịch chứa sản phẩm thô trong DMA được bổ sung vào nước lạnh (<10 °C) (16 L) và khuấy trong khoảng 30 phút. Lọc huyền phù thu được và rửa bánh lọc lại bằng nước (1 L). Làm khô bánh ướt thu được trong lò chân không ở nhiệt độ khoảng 50°C. Hòa tan chất rắn thô trong DCM (1,5 L) và làm khô tiếp qua $MgSO_4$ khan. Sau khi lọc, chuyển dung dịch này qua tấm silic oxit (140 g), rửa bằng dung môi bổ sung cho tới khi chỉ phần lớn các tạp chất được phát hiện rửa giải khỏi miếng lọc. Loại bỏ dung môi và nghiền chất rắn thô với MeOH/DCM (tỷ lệ 4:1, 10 thể tích dung môi cho mỗi gam chất rắn thô) ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 5 giờ. Lọc chất rắn và rửa bằng MeOH (300 mL). Làm khô sản phẩm này trong lò chân không thu được *5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-carbonitril* (58,8 g, 70%) là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ□8,67 (s, 1H), 8,21 (d, J=4,2 Hz, 1H), 8,07 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 6,89 (d, *J*=4,2 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H). Nạp vào bình phản ứng áp suất bằng thép không gỉ 316 2L 5% trọng lượng Pd/C (15,4 g có 63,6% trọng lượng nguyên liệu ướt nước, 5,6 g chất rắn khô, 2,6 mmol, Johnson Matthey A503032-5), 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carbonitril (55 g, 184 mmol), THF (1,1 L), nước khử ion (165 mL), HCl (37% trọng lượng chứa nước, 30 mL, 369 mmol) và quinolin (1,1 mL, 9,0 mmol). Thổi vào bình này, nén, và duy trì ở 40 psi khí hydro được cung cấp từ bình chứa áp suất cao. Khuấy mạnh hỗn hợp này ở nhiệt độ khoảng 25°C. Sau khoảng 5 giờ, thông khí bình phản ứng và sục khí nitơ để loại bỏ hầu hết hydro hòa tan, và lọc hỗn hợp phản ứng để loại bỏ chất xúc tác. Rửa bình phản ứng và bánh xúc tác bằng THF:nước (tỷ lệ 1:1, 2 × 40 mL).

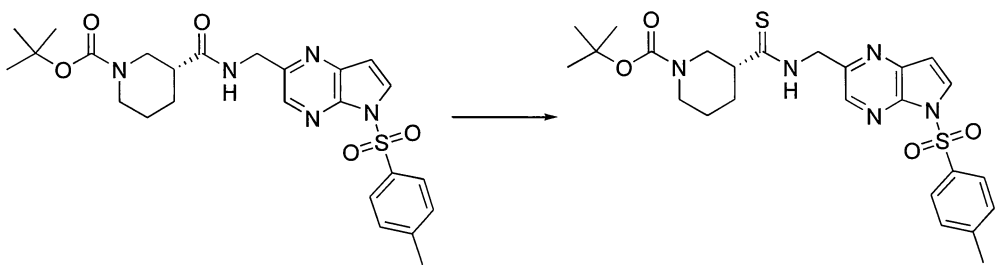
Cô đặc dịch lọc và dịch rửa gom được và bổ sung EtOH (500 mL). Sau hai lần đổi dung môi bổ sung bằng EtOH (2 x 500 mL), cô đặc phần còn lại dạng thô dưới áp suất giảm thu được Phần còn lại (76 g) được tạo huyền phù trong EtOH (550 mL) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 4 giờ. Thu chất rắn này bằng cách lọc và rửa bằng EtOH lạnh (50 mL). Làm khô bánh ướt trong lò chân không thu được *(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua* (51,2 g, 82%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,44 phút; MS *m/z*: 303 $(M+H)^+$.

Bước D: (*R*)-*tert*-butyl 3-((5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat



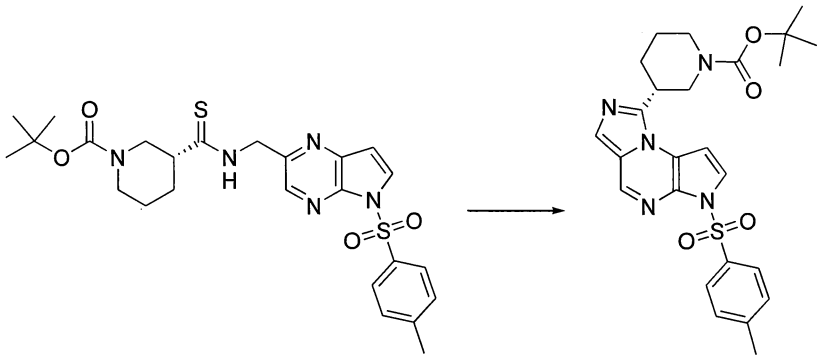
DIEA (7,7 mL, 44,3 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metanamin hydroclorua (5 g, 14,7 mmol) trong DCM (78 mL) và khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 10 phút, sau đó bổ sung axit (*R*)-*N*-Boc-piperidin-3-carboxylic (3,38 g, 14,7 mmol, CNH-Technologies) và HATU (5,61 g, 14,7 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong khoảng 1 giờ, sau đó bổ sung nước (30 mL), và tách riêng các lớp này. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (30 mL) và nước muối (30 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-5% MeOH trong DCM thu được *(R)-tert-butyl 3-((5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)metylcarbamoyl)piperidin-1-carboxylat* thô (7,58 g, 94%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,30 phút; MS *m/z*: 514 $(M+H)^+$.

Bước E: (*R*)-*tert*-butyl 3-((5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metylcarbamothioyl)-piperidin-1-carboxylat



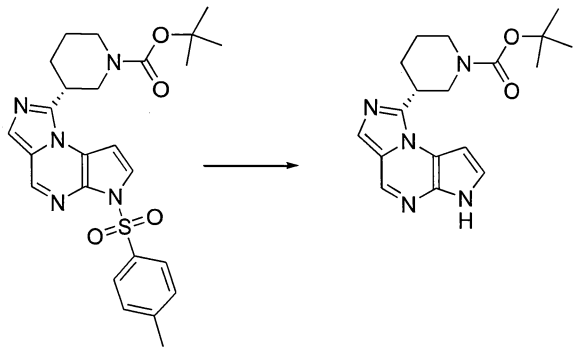
Cho chất phản ứng Lawesson (3,37 g, 8,32 mmol) vào dung dịch chứa (*R*)-*tert*-butyl 3-((5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metylcarbamoyl)-piperidin-1-carboxylat (7,58 g, 13,8 mmol) trong 1,4-dioxan (130 mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 2 giờ, sau đó làm mát đến nhiệt độ môi trường và cô đặc dưới áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại dạng thô trong EtOAc (40 mL) và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, (3 x 40 mL), nước muối (30 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-5% MeOH trong DCM thu được *(R)-tert-butyl 3-((5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)metylcarbamothioyl)piperidin-1-carboxylat* (5,6 g, 74%, độ tinh khiết UV 97%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,60 phút; MS *m/z*: 530 $(M+H)^+$.

Bước F: (*R*)-*tert*-butyl 3-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat



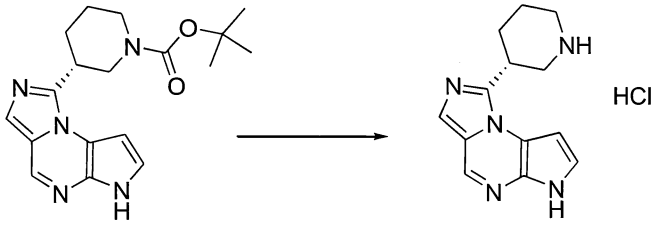
Cho thủy ngân (II) trifloaxetat (4,38 g, 10,3 mmol) vào dung dịch chứa (*R*)-*tert*-butyl 3-((5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)metylcarbamothioyl)-piperidin-1-carboxylat (5,61 g, 10,3 mmol) trong 1,4-dioxan (96 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ, sau đó lọc qua miếng đệm Celite®. Rửa miếng đệm Celite® bằng EtOAc (50 mL) và cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại dạng thô trong EtOAc (40 mL) và rửa pha hữu cơ bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 40 mL) và nước muối (30 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-5% MeOH trong DCM thu được *(R)-tert-butyl 3-(6-tosyl-6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat* (4,4 g, 87%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,49 phút; MS *m/z*: 496 $(M+H)^+$.

Bước G: (*R*)-*tert*-butyl 3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat



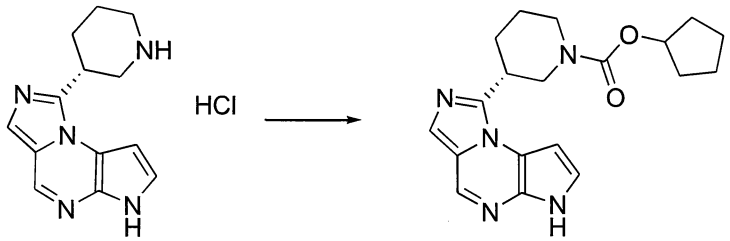
Cho NaOH (dung dịch 2N, 8,9 mL, 18 mmol) vào dung dịch chứa (*R*)-*tert*-butyl 3-(6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (4,44 g, 8,96 mmol) trong 1,4-dioxan (54 mL), và gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 3 giờ. Làm mát phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và bổ sung EtOAc (30 mL) và dung dịch NH_4Cl bão hòa (20 mL). Tách riêng lớp hữu cơ và chiết tiếp lớp nước bằng EtOAc (40 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (40 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu này bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% MeOH trong DCM thu được *(R)-tert-butyl 3-(6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat* (2,80 g, 92%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,85 phút; MS *m/z*: 342 $(M+H)^+$.

Bước H: (*R*)-1-(piperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua



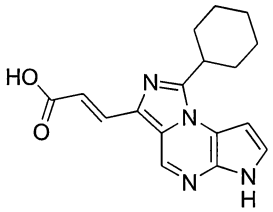
Nạp vào bình đáy tròn (*R*)-*tert*-butyl 3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat (2,8 g, 8,20 mmol), 1,4-dioxan (24 mL) và HCl (4 N trong 1,4-dioxan, 6,2 mL, 24,6 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 18 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và bổ sung Et_2O (40 mL) và khuấy hỗn hợp này trong khoảng 15 phút. Thu chất rắn bằng cách lọc chân không, trong khi rửa bằng Et_2O (50 mL), và sau đó làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ khoảng 60°C thu được *(R)-1-(piperidin-3-yl)-6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin hydroclorua* (2,4 g, 94%) là chất rắn màu trắng đục: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 0,81 phút; MS *m/z* 242 $(M+H)^+$.

Bước I: (*R*)-xyclopentyl 3-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

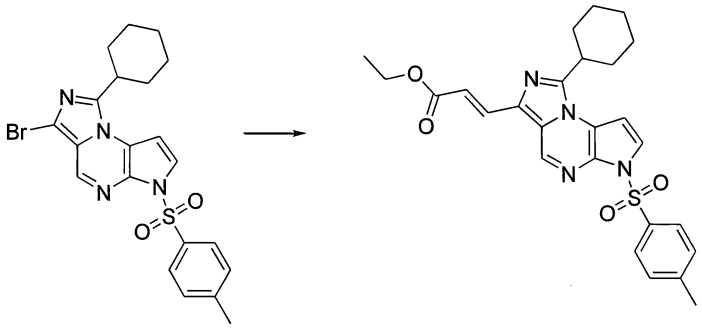


Cho TEA (0,08 mL, 0,57 mmol) vào dung dịch chứa (*R*)-1-(piperidin-3-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin hydroclorua (0,06 g, 0,19 mmol) trong THF (1 mL) và khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 10 phút. Cho vào hỗn hợp phản ứng này xyclopentyl cloformat (0,02 mL, 0,15 mmol, Waterstone) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ khoảng 45°C trong khoảng 18 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô đặc dưới áp suất giảm. Hòa tan nguyên liệu thô này trong DCM (5 mL) và rửa bằng nước (5 mL). Tách riêng lớp hữu cơ và chiết lại lớp chứa nước bằng DCM (2 mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ kết hợp qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu này bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-5% MeOH trong DCM thu được *(R)-xyclopentyl 3-(6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)piperidin-1-carboxylat* (0,015 g, 21%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,87 phút; MS *m/z*: 354 $(M+H)^+$.

Ví dụ 12: axit (*E*)-3-(1-xyclohexyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-3-yl)acrylic

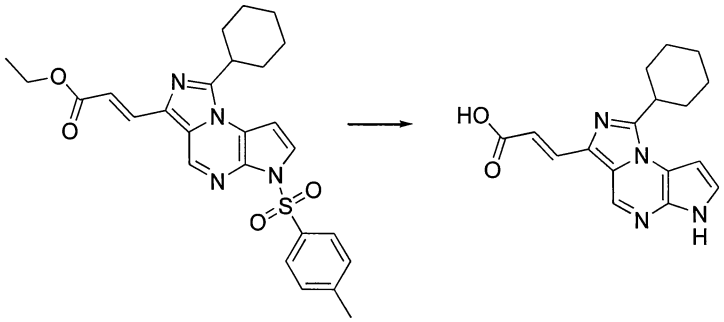


Bước A: (*E*)-etyl 3-(1-xyclohexyl-6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-3-yl)acrylat



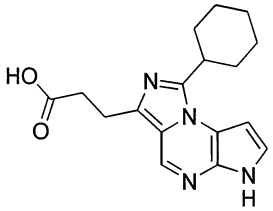
Cho (*E*)-etyl 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxabolan-2-yl)acrylat (0,052 g, 0,23 mmol) và Na_2CO_3 (0,021 g, 0,20 mmol) sau đó đến nước (0,25 mL) vào dung dịch chứa 3-brom-1-xyclohexyl-6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (0,026 g, 0,056 mmol, điều chế số MM.1) và sản phẩm cộng PdCl2(dppf)•DCM (0,005 g, 0,006 mmol) trong THF (1 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 65°C. Sau khoảng 15 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và tinh chế trực tiếp bằng sắc ký trên silicagel (12 g), rửa giải bằng 20-80% EtOAc:DCM (tỷ lệ 1:1) trong heptan thu được *(E)-etyl 3-(1-xyclohexyl-6-tosyl-6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-3-yl)acrylat* (0,045 g, 70%) là chất rắn màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 3,15 phút; MS *m/z*: 493 $(M+H)^+$.

Bước B: axit (*E*)-3-(1-xyclohexyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-3-yl)acrylic



Cho NaOH (dung dịch 2N, 1,30 mL, 2,60 mmol) vào dung dịch chứa (*E*)-etyl 3-(1-xyclohexyl-6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-3-yl)acrylat (0,064 g, 0,13 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 65°C. Sau khoảng 15 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và điều chỉnh độ pH của hỗn hợp phản ứng đến độ pH khoảng 1 bằng HCl đặc. Cô đặc một phần hỗn hợp này trong chân không để loại bỏ 1,4-dioxan và thu chất rắn màu vàng thu được bằng cách lọc và làm khô trong chân không thu được *axit (E)-3-(1-xyclohexyl-6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-3-yl)acrylic* (0,015 g, 37,2%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,85 phút; MS *m/z*: 311 $(M+H)^+$.

Ví dụ 13: axit 3-(1-xyclohexyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-3-yl)propanoic

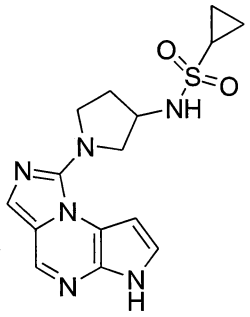


Cho NaOH (dung dịch 2N, 1,57 mL, 3,13 mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(1-xyclohexyl-6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-3-yl)propanoat (0,031 g, 0,063 mmol, được điều chế sử dụng **W** từ Ví dụ 12 Bước A) trong 1,4-dioxan (3 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 65°C. Sau khoảng 2 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và điều chỉnh độ pH của hỗn hợp này đến khoảng 1 bằng dung dịch HCl 1N. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không *và* tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (12 g), rửa giải bằng 2-10% MeOH trong DCM thu được *axit 3-(1-xyclohexyl-6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-3-yl)propanoic* (0,005 g, 26%) là chất rắn màu nâu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,68 phút; MS *m/z*: 313 $(M+H)^+$.

Ví dụ 14*: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(3-(3-hydroxypropyl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit

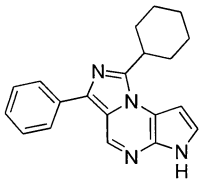
Cho BH_3•DMS (2 M trong THF, 0,040 mL, 0,079 mmol) vào dung dịch chứa *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3-allyl-6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit (0,090 g, 0,16 mmol, được điều chế sử dụng **H** với sản phẩm Ví dụ điều chế 12, sản phẩm Ví dụ điều chế Z.1, HATU và DIEA, và **Q** bằng chất phản ứng Lawesson và thủy ngân (II) trifloaxetat) trong THF (3 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Sau khoảng 2 giờ, bổ sung tiếp BH_3•DMS (2 M trong THF, 0,040 mL, 0,079 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này. Sau khoảng tổng cộng 6 giờ, dung dịch được trộn sơ bộ chứa H_2O_2 (30% chứa nước, 0,324 mL, 3,17 mmol) và NaOH (dung dịch 2N, 0,793 mL, 1,58 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Sau khi khuấy trong khoảng 15 giờ, EtOAc (20 mL) và nước (20 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Tách riêng lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (20 mL), và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại dạng thô này bằng sắc ký trên silicagel (12g), rửa giải bằng EtOAc thu được *N-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(3-(3-hydroxypropyl)-6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit* (0,025 g, 37%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,70 phút; MS *m/z*: 432 $(M+H)^+$.

Ví dụ 15: *N*-(1-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-yl)xyclopropansulfonamit



Cho HCl (4N trong 1,4-dioxan, 1,28 mL, 5,11 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 1-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-ylcarbamat (0,175 g, 0,511 mmol, Ví dụ D.1.42) trong DCM (10 mL). Sau khoảng 4 giờ ở nhiệt độ môi trường, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Tạo huyền phù phần còn lại này trong DCM (10 mL) và DIEA (0,446 mL, 2,56 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng tạo nên hỗn hợp gần như đồng nhất. Cho vào hỗn hợp này xyclopropansulfonyl clorua (0,079 g, 0,56 mmol). Sau khoảng 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, bổ sung tiếp xyclopropan-sulfonyl clorua (0,079 g, 0,56 mmol). Sau khoảng 6 giờ ở nhiệt độ môi trường, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Tách riêng lớp hữu cơ và chiết lớp nước bằng DCM (3 x 10 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô đặc trong chân không *và* tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (40 g), rửa giải bằng 50-90% MeCN trong DCM thu được *N-(1-(6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-yl)xyclopropan-sulfonamit* (0,125 g, 70%) là chất rắn màu nâu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,42 phút; MS *m/z*: 347 $(M+H)^+$.

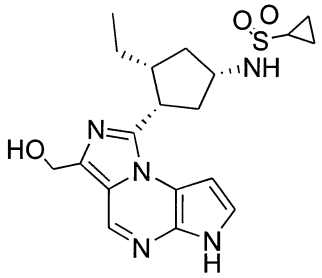
Ví dụ 16: 1-xyclohexyl-3-phenyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin



Cho dung dịch chứa axit phenylbonic (0,12 g, 0,098 mmol) và Na_2CO_3 (0,009 g, 0,084 mmol) trong nước (0,25 mL) vào dung dịch chứa 3-brom-1-xyclohexyl-6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (0,27 g, 0,056 mmol, sản phẩm của Ví dụ điều chế MM.1) và sản phẩm cộng PdCl2(dppf)•DCM (0,0046 g, 0,0056 mmol) trong THF (1 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 60°C. Sau khoảng 6 giờ, làm

mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và được pha loãng bằng EtOAc (5 mL) và nước muối (5 mL). Tách riêng lớp hữu cơ và cô đặc trong chân không. Hòa tan phần còn lại trong 1,4-dioxan (5 mL) và bổ sung NaOH (dung dịch 2N, 1 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 65°C. Sau khoảng 15 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và bổ sung HCl (dung dịch 1N, 3 mL) và EtOAc (5 mL). Tách riêng lớp hữu cơ, cô đặc trong chân không, và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký trên silicagel (12 g), rửa giải bằng 20-80% EtOAc trong DCM thu được *1-xyclohexyl-3-phenyl-6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin* (0,005 g, 28%) là chất rắn: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,75 phút; MS *m/z*: 317 $(M+H)^+$.

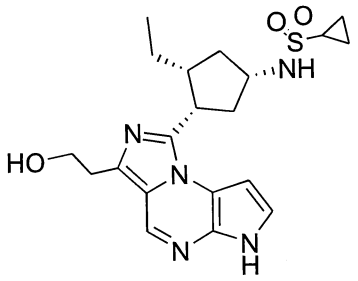
Ví dụ 17*: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(3-(hydroxymetyl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit



Cho natri periodat (0,26 g, 1,2 mmol) sau đó đến osmi tetroxit (4% trọng lượng trong nước, 0,117 mL, 0,015 mmol) vào dung dịch chứa *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3-allyl-6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit (0,17 g, 0,299 mmol, được điều chế sử dụng **H** với sản phẩm Ví dụ điều chế 12, ví dụ điều chế Z.1, HATU và DIEA, và **Q** bằng chất phản ứng Lawesson và thủy ngân (II) trifloaxetat) trong 1,4-dioxan (5 mL) và nước (1,7 mL). Sau khoảng 48 giờ ở nhiệt độ môi trường, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước (khoảng 50 mL) và EtOAc (30 mL). Tách riêng lớp hữu cơ, làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc trong chân không. Hòa tan aldehyt khan trong EtOH (10 mL) và $NaBH_4$ (0,023 g, 0,599 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Sau khoảng 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, bổ sung HCl (dung dịch 1N, khoảng 3 mL). Sau khi khuấy trong khoảng 30 phút, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Phần còn lại được phân bố giữa EtOAc (30 mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (30 mL). Tách riêng lớp hữu cơ, làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc trong chân không. Hòa tan rượu thô trong 1,4-dioxan (10 mL) và bổ sung NaOH (dung dịch 2N, 1,5 mL, 2.99 mmol).

Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 80°C. Sau khoảng 4 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng EtOAc (30 mL) và dung dịch NH_4Cl bão hòa (30 mL). Tách riêng lớp hữu cơ, cô đặc trong chân không, và tinh chế bằng sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 10-50% MeCN trong DCM thu được *N-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(3-(hydroxymetyl)-6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit* (0,007 g, 6%) là chất rắn màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,59 phút; MS *m/z*: 404 $(M+H)^+$.

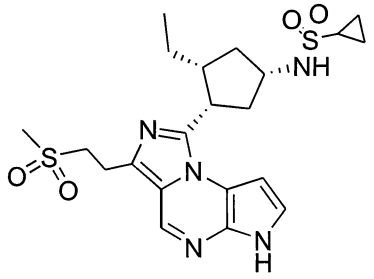
Ví dụ 18*: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(3-(2-hydroxyetyl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit



Cho natri periodat (0,26 g, 1,198 mmol) sau đó đến osmi tetroxit (4% trọng lượng trong nước, 0,12 mL, 0,015 mmol) vào dung dịch chứa *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3-allyl-6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit (0,170 g, 0,299 mmol, được điều chế sử dụng **H** với sản phẩm Ví dụ điều chế 12, ví dụ điều chế Z.1, HATU và DIEA, **Q** bằng chất phản ứng Lawesson và thủy ngân (II) trifloaxetat) trong 1,4-dioxan (5 mL) và nước (1,67 mL). Sau khoảng 4 giờ ở nhiệt độ môi trường, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước (khoảng 50 mL) và thu kết tủa thu được bằng cách lọc. Hòa tan aldehyt thô trong EtOH (10 mL) và $NaBH_4$ (0,023 g, 0,60 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Sau khoảng 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, HCl (dung dịch 1N, khoảng 3 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Sau khi khuấy trong khoảng 30 phút, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Phần còn lại được phân bố giữa EtOAc (20 mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL). Tách riêng lớp hữu cơ, làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc trong chân không. Hòa tan rượu thô trong 1,4-dioxan (10 mL) và bổ sung NaOH (dung dịch 2N, 1,50 mL, 2,99 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 80°C. Sau khoảng 4 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng EtOAc (30 mL) và dung dịch NH_4Cl bão hòa (30 mL). Tách

riêng lớp hữu cơ, cô đặc trong chân không, *và* tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (40 g), rửa giải bằng 5% MeOH trong DCM thu được *N-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(3-(2-hydroxyetyl)-6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit* (0,025 g, 20%) là chất rắn màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,67 phút; MS *m/z*: 418 $(M+H)^+$.

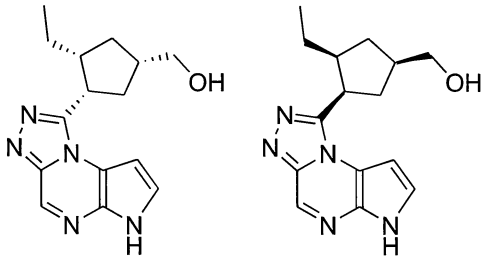
Ví dụ 19*: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(3-(2-(metylsulfonyl)etyl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit



Cho natri periodat (0,21 g, 0,97 mmol) sau đó đến osmi tetroxit (4% trọng lượng trong nước, 0,19 mL, 0,024 mmol) vào dung dịch chứa *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3-allyl-6-tosyl-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit (0,28 g, 0,48 mmol, được điều chế sử dụng **H** với sản phẩm Ví dụ điều chế 12, điều chế Z.1, HATU và DIEA, **Q** bằng chất phản ứng Lawesson và thủy ngân (II) trifloaxetat) trong 1,4-dioxan (5 mL) và nước (1,5 mL). Sau khoảng 4 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DCM (10 mL) và nước (10 mL), tách riêng lớp hữu cơ và cô đặc trong chân không. Hòa tan aldehyt thô trong EtOH (5 mL) và $NaBH_4$ (0,18 g, 4,8 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Sau khoảng 4 giờ, HCl (dung dịch 1N, 10 mL) và DCM (20 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Tách riêng lớp hữu cơ và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng EtOAc trong DCM thu được rượu thô (0,061 g), Cho DIEA (0,047 mL, 0,27 mmol) sau đó đến metansulfonyl clorua (0,0092 mL, 0,12 mmol) vào dung dịch chứa rượu thô này trong DCM (1 mL). Sau khoảng 2 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DCM (10 mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL). Tách riêng lớp hữu cơ, cô đặc trong chân không, và pha loãng bằng DMF (1,0 mL). Natri metanthiolat (0,075 g, 1,1 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 15 giờ, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 50°C. Sau khoảng 4 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng DCM (10 mL) và

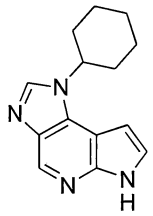
dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL). Tách riêng lớp hữu cơ, cô đặc trong chân không, *và* tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (40 g), rửa giải bằng 20-80% MeCN trong DCM. Gom các phân đoạn chứa thioete này và cô đặc trong chân không. Hòa tan thioete thô này trong DCM (1 mL) và xử lý bằng OXONE® muối tetrabutylamoni (0,114 g, 0,320 mmol). Sau khoảng 4 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DMSO (1 mL) và cô đặc một phần trong chân không để loại bỏ DCM. Tinh chế hỗn hợp thô này bằng RP-HPLC (Bảng 1, Phương pháp **k**). Gom các phần chứa sulfon mong muốn và cô đặc trong chân không. Tinh chế tiếp phần còn lại này bằng sắc ký trên silicagel (12 g), rửa giải bằng 5% MeOH trong DCM thu được *N-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(3-(2-(metylsulfonyl)etyl)-6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit* (0,002 g, 1,4%) là chất rắn: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,82 phút; MS *m/z*: 480 $(M+H)^+$.

Ví dụ 20: (*cis*-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metanol

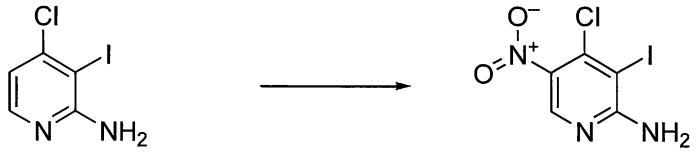


Cho Na_2CO_3 (dung dịch 2N, 2,7 mL) vào dung dịch chứa 5-((*cis*-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metoxy)pyrazin-2-carbonitril (0,145g, 0,267 mmol, được điều chế sử dụng **P** từ ví dụ bào chế 11 bằng LAH, **JJ** bằng 5-clopyrazin-2-carbonitril [ArkPharm], **TT** bằng TFA, **A** từ Ví dụ 1 Bước D, HATU, và TEA, **B** bằng TEA) trong 1,4-dioxan (2,7 mL). Gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 50°C trong khoảng 16 giờ. EtOH (2 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Giữ phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 50°C trong khoảng 16 giờ và sau đó làm mát đến nhiệt độ môi trường. Tinh chế nguyên liệu này bằng RP-HPLC (Bảng 1, Phương pháp **d**) thu được *(cis-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metanol* (0,024 g, 31%) là sản phẩm này: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,63 phút; MS *m/z* 286 $(M+H)^+$.

Ví dụ 21: 1-xyclohexyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin

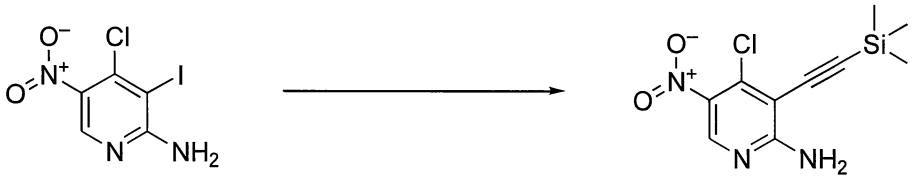


Bước A: 4-clo-3-iodo-5-nitropyridin-2-amin



Dung dịch chứa 4-clo-3-iodopyridin-2-amin (4,00 g, 15,7 mmol, Adesis) trong H_2SO_4 đặc (45 mL) được làm lạnh đến nhiệt độ khoảng 0°C trong bể đá. Bổ sung kali nitrat (3,50 g, 34,6 mmol) theo bốn phần trong khoảng 10 phút. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ khoảng 0°C trong khoảng 1 giờ, sau đó ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 4 giờ. Rót từ từ hỗn hợp phản ứng này lên trên đá nghiền (tổng thể tích 1L) dẫn đến tạo thành chất rắn mà thu bằng cách lọc chân không và làm khô dưới chân không thu được *4-clo-3-iodo-5-nitropyridin-2-amin* (2,2 g, 47%) là chất rắn màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,48 phút; MS *m/z* 298 $(M-H)^-$.

Bước B: 4-clo-5-nitro-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyridin-2-amin



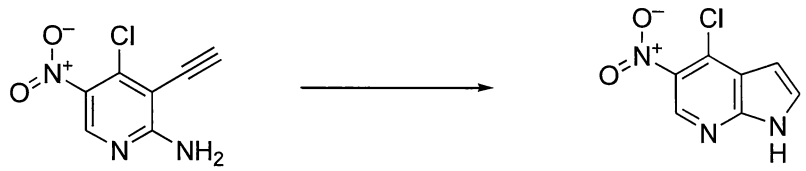
Cho TEA (15,0 mL, 108 mmol) vào dung dịch chứa 4-clo-3-iodo-5-nitropyridin-2-amin (5,30 g, 17,7 mmol) trong THF (90 mL). Loại bỏ khí hỗn hợp phản ứng này và thổi khí nitơ 3 lần. Bis(triphenylphosphin)-paladi(II)diclorua (0,62 g, 0,88 mmol, Strem), đồng(I) iođua (0,17 g, 0,89 mmol), và trimetylsilylaxetylen (5,4 mL, 39 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, loại bỏ khí, và thổi 3 lần khí nitơ. Gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 16 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường. Lọc hỗn hợp phản ứng và rửa bằng THF (200 mL). Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm. DCM (100 mL) được bổ sung vào phần còn lại và lọc kết tủa tạo thành và thu lại thu được *4-clo-5-nitro-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyridin-2-amin* (0,77 g). Cô đặc dịch lọc còn lại dưới áp suất giảm và tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-100% EtOAc trong DCM. Kết hợp nguyên

liệu đã được tinh chế với 0,77g kết tủa thu được *4-clo-5-nitro-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyridin-2-amin* (2,22 g, 47%) là chất rắn màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,62 phút; MS *m/z* 268 $(M-H)^-$.

Bước C: 4-clo-3-etynyl-5-nitropyridin-2-amin

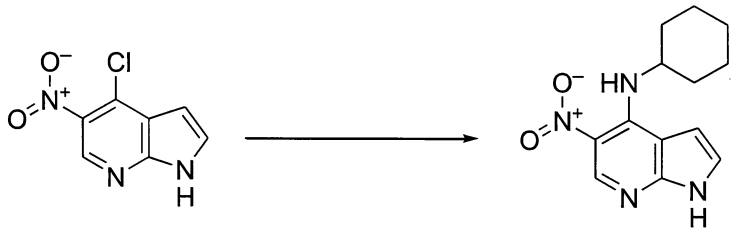
Cho kali florua trên nhôm oxit (40% trọng lượng, 3,2 g, 22 mmol) vào dung dịch chứa 4-clo-5-nitro-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyridin-2-amin (2,36 g, 8,76 mmol) trong DMF (30 mL). Khuấy huyền phù này ở khoảng nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ. Bổ sung than hoạt tính (0,23 g) và lọc huyền phù này qua Celite®, rửa bằng DMF (200 mL). Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và nghiền phần còn lại với ete dầu mỏ (50 mL, b.p. 30-60 °C). Lọc chất rắn, rửa bằng ete dầu mỏ (4 x 25 mL, b.p. 30-60 °C), và làm khô trong chân không thu được *4-clo-3-etynyl-5-nitropyridin-2-amin* (2,12 g, 89%) là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,32 phút; MS *m/z* 196 $(M-H)^-$.

Bước D: 4-clo-5-nitro-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin



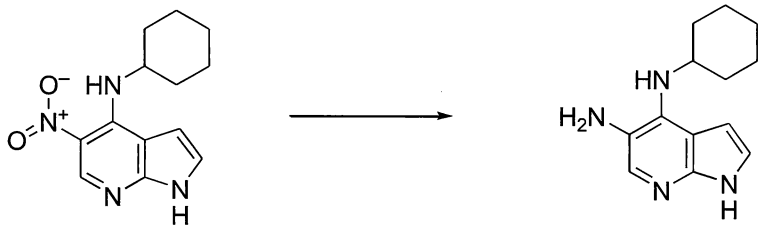
Cho clo(1,5-xyclooctadien)rhodi (I) dime (0,02 g, 0,04 mmol) và tris(4-flophenyl)phosphin (0,128 g, 0,405 mmol) vào dung dịch chứa 4-clo-3-etynyl-5-nitropyridin-2-amin (0,16 g, 0,81 mmol) trong DMF (3 mL). Loại bỏ khí hỗn hợp phản ứng này bằng cách thổi khí argon trong 15 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 45 phút. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và tạo huyền phù phần còn lại này trong ete (10 mL). Thu kết tủa bằng cách lọc và làm khô thu được *4-clo-5-nitro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin* (0,132 g, 83%, chứa khoảng 6% mol DMF và khoảng 3% mol tris(4-flophenyl)phosphin) là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,05 phút; MS *m/z* 198 $(M+H)^+$.

Bước E: *N*-xyclohexyl-5-nitro-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-amin



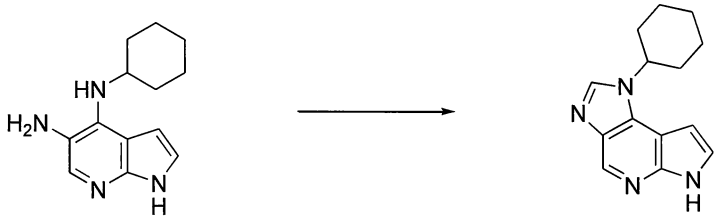
Cho xyclohexylamin (0,55 g, 5,5 mmol) vào dung dịch chứa 4-clo-5-nitro-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin (0,182 g, 0,921 mmol) trong DMF (5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và EtOAc (100 mL) và bổ sung nước (20 mL). Tách riêng các lớp này và rửa lớp hữu cơ bằng nước (3 x 25 mL) và nước muối (20 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc thu được *N-xyclohexyl-5-nitro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-amin* (0,20, 57%) là phần còn lại màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,53 phút; MS *m/z* 261 $(M+H)^+$.

Bước F: *N*-xyclohexyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4,5-diamin



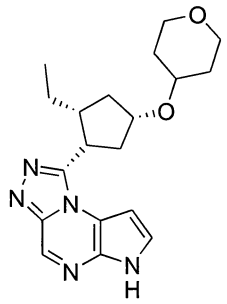
Cho thiếc (II) clorua dihydrat (0,65 g, 2,9 mmol) vào dung dịch chứa *N*-xyclohexyl-5-nitro-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-amin (0,15 g, 0,57 mmol) trong EtOH (10 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 55°C trong khoảng 1 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và EtOAc (75 mL) và bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (25 mL). Thu chất rắn tạo thành bằng cách lọc chân không, rửa bằng EtOAc (25 mL), và loại bỏ. Rửa dịch lọc này bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (3 x 20 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc thu được *N-xyclohexyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4,5-diamin* (0,107 g, 87%) là phần còn lại màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,21 phút; MS *m/z* 231 $(M+H)^+$.

Bước G: 1-xyclohexyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin

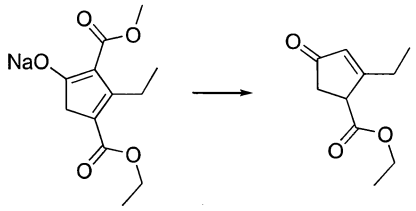


Cho axit *p*-toluensulfonic monohydrat (0,002 g, 0,011 mmol) vào dung dịch chứa *N*-xyclohexyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4,5-diamin (0,084 g, 0,36 mmol) trong trietyl orthoformat (1 mL, 6 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 1 giờ. Bổ sung axit *p*-toluensulfonic monohydrat (0,002 g, 0,011 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 80°C. Sau khoảng 1 giờ, bổ sung monohydrat *của axit p*-toluensulfonic (0,002 g, 0,011 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phản ứng này bằng RP-HPLC (Bảng 1, Phương pháp **m**) thu được *1-xyclohexyl-1,6-dihydroimidazo[4,5-d]pyrolo[2,3-b]pyridin* (0,002 g, 2%) là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,90 phút; MS *m/z* 241 $(M+H)^+$.

Ví dụ 22: 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin



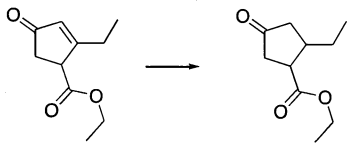
Bước A: etyl 2-etyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat



Trong bình đáy tròn 5L, natri 4-(etoxycarbonyl)-3-etyl-2-(metoxycarbonyl)xyclopenta-1,3-dienolat (316g, 1205 mmol, [Ví dụ 1, bước E]), KCl (126 g, 1687 mmol), và AcOH (241 mL, 4218 mmol, JT Baker) trong toluen (1850 mL) và nước (130 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 6 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch $NaHCO_3$ (3,5 L, 8%). Chiết lớp nước bằng MTBE (2 x 1,5 L). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (1 L), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng chưng cất chân

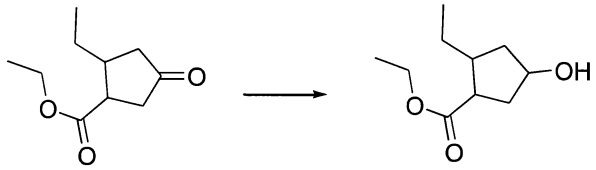
không (80-98°C, 0,6 mmHg) thu được *etyl 2-etyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat* (160,4 g, 69%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,05 - 6,02 (m, 1H), 4,28 - 4,14 (m, 2H), 3,75 (m, J = 0,9, 1,8, 3,8, 6,7, 1H), 2,69 (dd, J = 3,1, 18,4, 1H), 2,61 (dd, J = 6,9, 18,4, 1H), 2,52 (dq, J = 7,4, 24,2, 1H), 2,40 (dq, J = 7,4, 16,1, 1H), 1,30 (t, J = 7,2, 3H), 1,21 (t, J = 7,4, 3H).

Bước B: etyl 2-etyl-4-oxoxyclopentancarboxylat



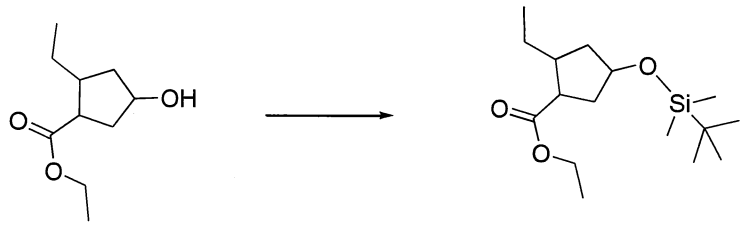
Trong bình được bao ngoài đáy tròn 1L, cho vào đồng(I) clorua (0,679 g, 6,86 mmol), (*S*)-(-)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (4,27 g, 6,86 mmol), và natri *tert*-butoxit (0,6,59 g, 6,86 mmol) trong toluen (250 mL) thu được dung dịch màu nâu. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút, sau đó dung dịch này trở thành màu nâu. Làm lạnh dung dịch này đến nhiệt độ khoảng 5 °C và bổ sung polymetylhydrosiloxan (18,29 mL, 274 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 5°C trong khoảng 40 phút. Làm lạnh dung dịch này đến nhiệt độ khoảng -15°C và dung dịch chứa etyl 2-etyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat (25,00 g, 137 mmol) và bổ sung rượu *tert*-butyl (69,9 mL, 741 mmol) trong toluen (250 mL) theo một phần và khuấy phản ứng này ở nhiệt độ khoảng -15°C trong khoảng 120 giờ. Dừng hỗn hợp phản ứng này bằng cách bổ sung etanol/toluen theo tỷ lệ 1:1 (350 mL) và Celite® 545 (25 g). Khuấy hỗn hợp này trong khoảng 3 giờ và để ấm đến nhiệt độ môi trường. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không, ép suất bằng heptan. Heptan (350 mL) được bổ sung vào phần còn lại này và loại bỏ các chất rắn bằng cách lọc. Cô đặc dịch lọc trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel, sử dụng gradient từ 10 đến 50% EtOAc trong heptan trong 7 cột thể tích thu được *etyl 2-etyl-4-oxoxyclopentancarboxylat* là hỗn hợp chất đồng phân đối quang scalemic, chủ yếu là (1*S*, 2*R*)-*etyl 2-etyl-4-oxoxyclopentancarboxylat* (13,68 g, 54%) là dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,17 (qd, J = 7,1, 1,5, 2H), 3,25 - 3,18 (m, 1H), 2,55 (m, J = 4,7, 3,5, 1,7, 1H), 2,46 - 2,29 (m, 3H), 2,21 (m, J = 11,6, 9,8, 1,3, 1H), 1,53 (m, J = 14,8, 7,4, 6,1, 1H), 1,42 - 1,30 (m, 1H), 1,27 (t, J = 7,1, 3H), 0,98 (t, J = 7,4, 3H).

Bước C: etyl 2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylat



Cho từng phần natri bohydrua (3,29 g, 87 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-etyl-4-oxoxyclopentancarboxylat (12,82 g, 69,6 mmol, 86% ee, chủ yếu là 1*S*, 2*R*) trong MeOH (183 mL). Khuấy huyền phù này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (200 mL) và khuấy phản ứng này trong khoảng 3 giờ. Lọc kết tủa trắng tạo thành và rửa bằng Et_2O (100 mL). Rót dịch lọc này vào trong Et_2O (300 mL). Lọc chất rắn và rửa bằng Et_2O (50 mL). Tách riêng các lớp này và chiết lớp nước bằng Et_2O (2 x 150 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 150 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm (giữ nhiệt độ bể khoảng 25°C và chân không >50 psi) thu được sản phẩm thô là dầu màu vàng nhạt đặc. Rửa dầu này bằng pentan (5 x 80 mL). Làm khô các lớp pentan kết hợp qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc thu được dầu được tinh chế bằng sắc ký silicagel sử dụng EtOAc:pentan theo tỷ lệ 1:1 thu được *etyl 2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylat* là hỗn hợp chất đồng phân đối quang scalemic chủ yếu là (1*S*, 2*R*, 4*S*)- *etyl 2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylat* (12,38 g, 96%) là dầu trong; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,34 – 4,25 (m, 1H), 4,23 – 4,09 (m, 2H), 3,43 – 3,17 (m, 1H), 2,88 (td, *J* = 7,1, 2,2, 1H), 2,40 (dt, *J* = 14,0, 7,8, 1H), 2,09 – 1,91 (m, 3H), 1,33 – 1,24 (m, 4H), 0,95 (t, *J* = 7,4, 3H).

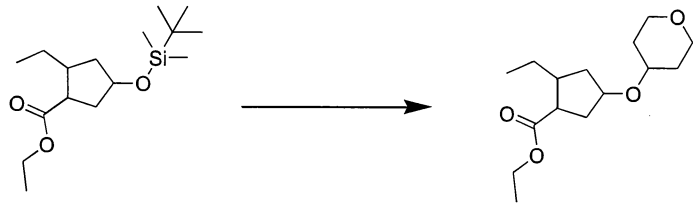
Bước D: (etyl 4-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)-2-etylxyclopentancarboxylat



Cho TBDMS-Cl (9,72 g, 64,5 mmol) và imidazol (9,15 g, 134 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylat (10,0 g, 53,7 mmol) trong DMF (18 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 3 giờ. Heptan (50 mL) được bổ sung vào phản ứng này và tách riêng các lớp này. Chiết lớp đáy bằng heptan (2 x 30 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng nước (2 x 30 mL), nước muối (30 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc thu được *etyl 4-(tert-*

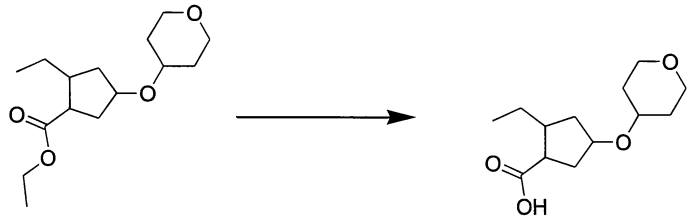
butyldimetylsilyloxy)-2-etylxyclopentancarboxylat (15,87 g, 52,8 mmol, 98%) là dầu không màu; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,13 (m, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,99 (m, 3H), 1,50 – 1,24 (m, 6H), 0,89 (m, 12H), 0,05 (s, 6H).

Bước E: etyl 2-etyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)xyclopentancarboxylat



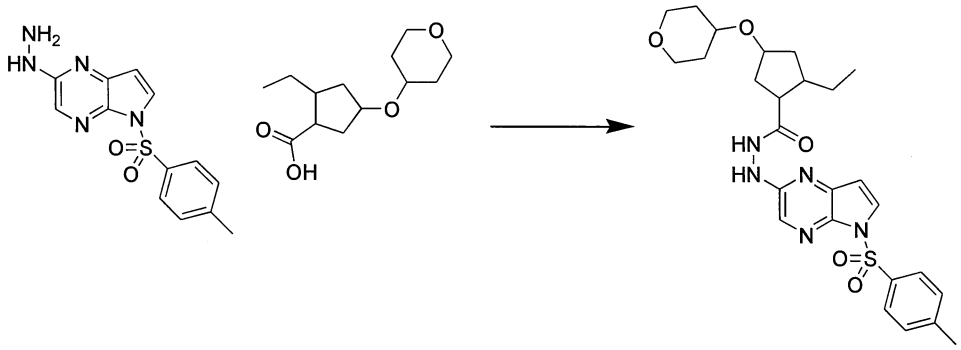
Cho trietylsilan (0,080 mL, 0,499 mmol) và bismuth(III) bromua (0,010 g, 0,022 mmol) vào dung dịch chứa etyl 4-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)-2-etylxyclopentancarboxylat (0,100 g, 0,333 mmol) trong MeCN (2,2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 phút, sau đó bổ sung nhỏ giọt dihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-on (0,050 g, 0,499 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 15 phút. Lọc phản ứng này qua Acrodisc® và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Cho trietylsilan (0,160 mL, 1,00 mmol) và bismuth(III) bromua(0,020 g, 0,045 mmol) vào dung dịch chứa etyl 4-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-etylxyclopentancarboxylat (0,200 g, 0,666 mmol) trong MeCN (4,5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 phút, sau đó bổ sung nhỏ giọt dihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-on (0,100 g, 0,998 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 15 phút. Lọc phản ứng này qua Acrodisc® và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Hòa tan các phần còn lại trong DCM (mỗi phần bằng 2 mL), gom lại, và tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel sử dụng gradient từ 10-100% EtOAc trong heptan thu được *etyl 2-etyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)xyclopentancarboxylat* (0.253 g, 98%) là dầu không màu; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,13 (q, J = 7,1, 2H), 4,05 - 3,98 (m, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 2H), 3,58 - 3,47 (m, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 2,80 (q, J = 8,5, 1H), 2,16 (dt, J = 13,3, 7,7, 1H), 2,09 - 1,93 (m, 3H), 1,90 - 1,81 (m, 2H), 1,62 - 1,49 (m, 3H), 1,43 (ddd, J = 11,1, 7,4, 5,2, 1H), 1,33 - 1,22 (m, 4H), 0,92 - 0,83 (m, 3H).

Bước F: axit 2-etyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)xyclopentancarboxylic



Cho dung dịch NaOH (1 M, 5,00 mL, 5,00 mmol) vào dung dịch chứa axit etyl 2-etyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)xyclopentancarboxylic (0,250 g, 0,925 mmol) trong *p*-dioxan (15 mL) thu được dung dịch không màu. Gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 70°C trong khoảng 8 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Dung dịch này được pha loãng bằng Et_2O (30 mL). Tách riêng các lớp này và chiết lớp nước bằng Et_2O (30 mL). Lớp hữu cơ được đặt một bên. Axit hóa lớp chứa nước bằng HCl 5 N (2 mL) đến độ pH= 2. Dung dịch này được pha loãng bằng Et_2O (30 mL). Tách riêng các lớp này và chiết lớp nước bằng Et_2O (3 x 30 mL). Làm khô các phần chiết hữu cơ kết hợp qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *axit 2-etyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)xyclopentancarboxylic* chứa 6 mol% 1,4-dioxan làm chất phụ trợ (0,194 g, 85%) là dầu không màu; LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,71 phút; MS *m/z*: 243 $(M+H)^+$.

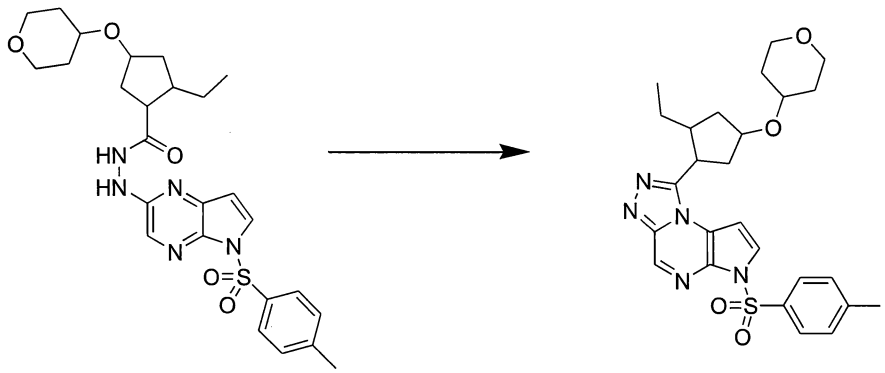
Bước G: 2-etyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)-*N*'-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)xyclopentancarbohydrazit



Cho HATU (0,350 g, 0,920 mmol, Novabiochem) và TEA (0,43 mL, 3,07 mmol) vào dung dịch chứa 2-hydrazinyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (0,233 g, 0,767 mmol, WO2009152133 ví dụ điều chế 9) và axit 2-etyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)xyclopentancarboxylic (0,190 g, 0,767 mmol) trong DCM (8,00 mL). Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 4 giờ. Phân chia phản ứng này giữa DCM (50 mL) và nước (25 mL) và tách riêng các lớp này. Rửa lớp hữu cơ bằng

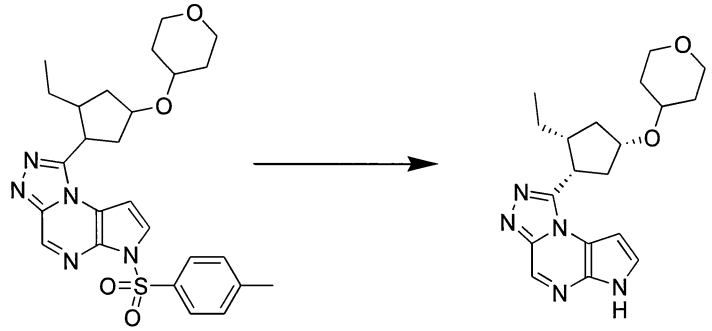
nước (2 x 25 mL) và nước muối (30 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc thu được phần còn lại màu nâu. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel sử dụng gradient từ 1-10% MeOH trong DCM thu được *2-etyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-N'-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)xyclopentancarbohydrazit* (0,300 g, 74%); LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,20 phút; MS *m/z*: 528 $(M+H)^+$.

Bước H: 1-(2-etyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)xyclopentyl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin



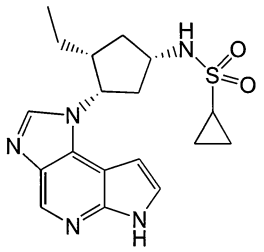
Cho DIEA (0,200 mL, 1,146 mmol) và thionyl clorua (0,031 mL, 0,426 mmol) vào dung dịch chứa 2-etyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)-*N*'-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)xyclopentancarbohydrazit (0,150 g, 0,284 mmol) trong *p*-dioxan (5,00 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 1 giờ, sau đó làm mát đến nhiệt độ môi trường. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc (50 mL), rửa bằng H_2O (3 x 25 mL) và nước muối (2 x 25 mL). Chiết lại các lớp chứa nước bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc thu được *1-(2-etyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)xyclopentyl)-6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin* (0,145 g, 100%); LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,26 phút; MS *m/z*: 510 $(M+H)^+$.

Bước I: 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)xyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin

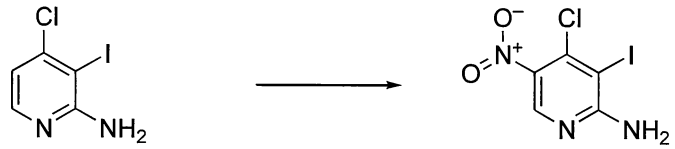


Cho dung dịch NaOH (1 N, 1,50 mL, 1,50 mmol) vào dung dịch chứa 1-(2-etyl-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)xyclopentyl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (0,145 g, 0,285 mmol) trong *p*-dioxan (6,00 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 55°C trong khoảng 45 phút, sau đó làm mát đến nhiệt độ môi trường. Axit hóa hỗn hợp phản ứng này đến khoảng độ pH=2 bằng cách bổ sung dung dịch HCl (1 N, 6 mL). Chiết lớp nước bằng DCM (3 x 20 mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc thu được phần còn lại màu nâu. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel sử dụng gradient từ 1-10% MeOH trong DCM. Tách các chất đồng phân lập thể sử dụng **AA** (Bảng 2, Phương pháp 32, R_t = 15,5 phút, hoặc = âm) thu được *1-((1S,2R,4S)-2-etyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)xyclopentyl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin* (0,048 g, 48%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,70 phút; MS *m/z*: 356 $(M+H)^+$.

Ví dụ 23: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(imidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1(6*H*)-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit

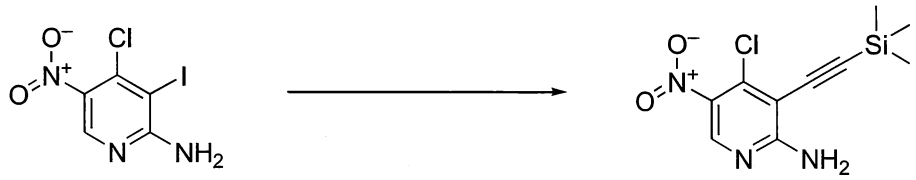


Bước A: 4-clo-3-iodo-5-nitropyridin-2-amin



Dung dịch chứa 4-clo-3-iodopyridin-2-amin (0,25 g, 0,982 mmol, Boa Pharma) trong H_2SO_4 đặc (1,95 mL) được làm lạnh đến nhiệt độ khoảng 0°C trước khi bổ sung từng phần kali nitrat (0,21 g, 2,2 mmol) trong 10 phút. Khuấy phản ứng này trong khoảng 4 giờ ở nhiệt độ khoảng 0°C. Hút bằng pipet từ từ hỗn hợp phản ứng này qua dung dịch chứa amoni hydroxit và đá nghiền (10 mL) trong bể đá. Duy trì độ pH của phản ứng này trên 9 bằng cách bổ sung tăng amoni hydroxit. Lọc kết tủa thu được và làm khô thu được *4-clo-3-iodo-5-nitropyridin-2-amin* (0,085 g, 29%) là chất rắn màu hơi xanh LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,64 phút; MS *m/z*: 298 $(M-H)^-$.

Bước B: 4-clo-5-nitro-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyridin-2-amin

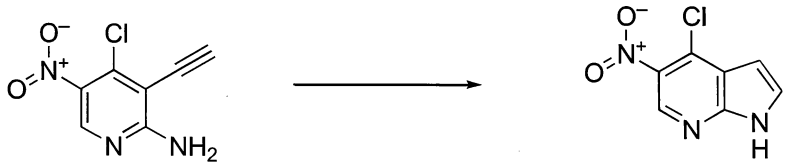


Cho TEA (15,0 mL, 108 mmol) vào dung dịch chứa 4-clo-3-iodo-5-nitropyridin-2-amin (5,30 g, 17,7 mmol) trong THF (90 mL). Loại bỏ khí hỗn hợp phản ứng này và thổi khí nitơ 3 lần. Bis(triphenylphosphin)-paladi(II)diclorua (0,62 g, 0,88 mmol, Strem), đồng(I) iođua (0,17 g, 0,89 mmol), và trimetylsilylaxetylen (5,4 mL, 39 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, loại bỏ khí, và thổi 3 lần khí nitơ. Gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 16 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường. Lọc hỗn hợp phản ứng và rửa bằng THF (200 mL). Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm. DCM (100 mL) được bổ sung vào phần còn lại và lọc kết tủa tạo thành và thu lại để thu được *4-clo-5-nitro-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyridin-2-amin* (0,77 g). Cô đặc dịch lọc còn lại dưới áp suất giảm và tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-100% EtOAc trong DCM. Kết hợp nguyên liệu đã được tinh chế với 0,77g kết tủa thu được *4-clo-5-nitro-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyridin-2-amin* (2,22 g, 47%) là chất rắn màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,62 phút; MS *m/z* 268 $(M-H)^-$.

Bước C: 4-clo-3-etynyl-5-nitropyridin-2-amin

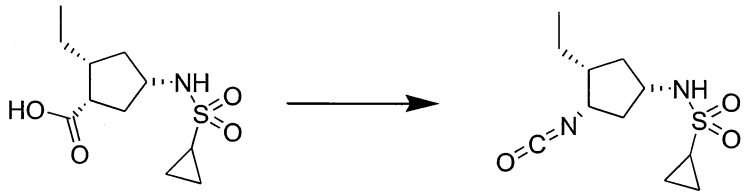
Cho kali florua trên nhôm oxit (40% trọng lượng, 2,67 g, 18,35 mmol) vào dung dịch chứa 4-clo-5-nitro-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyridin-2-amin (1,98 g, 7,34 mmol) trong DMF (25 mL). Khuấy huyền phù này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 giờ. Bổ sung than hoạt tính (0,3 g) và lọc huyền phù này qua Celite®, rửa bằng DMF (150 mL). Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% MeOH trong DCM thu được *4-clo-3-etynyl-5-nitropyridin-2-amin* (1,03 g, 71%) là chất rắn màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,59 phút; MS *m/z*: 196 $(M-H)^-$.

Bước D: 4-clo-5-nitro-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin



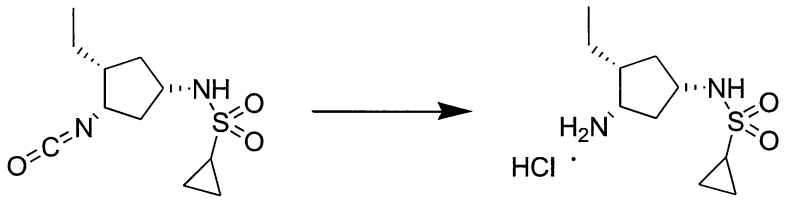
Cho clo(1,5-xyclooctadien)rhodi (I) dime (0,02 g, 0,04 mmol) và tris(4-flophenyl)phosphin (0,128 g, 0,405 mmol) vào dung dịch chứa 4-clo-3-etynyl-5-nitropyridin-2-amin (0,16 g, 0,81 mmol) trong DMF (3 mL). Loại bỏ khí hỗn hợp phản ứng này bằng cách thổi khí argon trong 15 phút. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 45 phút. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và tạo huyền phù phần còn lại này trong ete (10 mL). Thu kết tủa bằng cách lọc và làm khô thu được *4-clo-5-nitro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin* (0,132 g, 83%, chứa khoảng 6% mol DMF và khoảng 3% mol tris(4-flophenyl)phosphin) là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,05 phút; MS *m/z* 198 $(M+H)^+$.

Bước E: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-isoxyanatoxyclopentyl)xyclopropansulfonamit



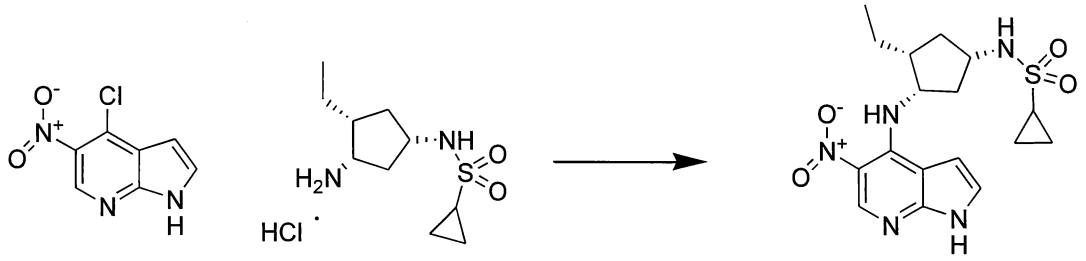
Cho DPPA (0,826 mL, 3,83 mmol) và TEA (1,17 mL, 8,42 mmol) vào hỗn hợp chứa axit (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(xyclopropansulfonamido)-2-etylxyclopentancarboxylic (ví dụ điều chế Z,1, 1,00 g, 3,83 mmol) trong t-BuOH (19,1 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 70°C trong khoảng 45 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% MeOH trong DCM. Làm khô nguyên liệu này dưới áp suất giảm thu được N-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-isoxyanatoxyclopentyl) xyclopropansulfonamit với 30 mol% t-BuOH làm chất phụ trợ (0,97 g, 98%) là dầu không màu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,56 phút; MS *m/z* 259 $(M+H)^{+-}$.

Bước F: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-amino-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit hydroclorua



Hỗn hợp chứa *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-isoxyanatoxyclopentyl) xyclopropansulfonamit (0,972 g, 3,76 mmol) và dung dịch HCl (6 N, 31,4 mL, 188 mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 100°C trong khoảng 60 giờ. Bổ sung dung dịch HCl (12 N, 5 mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 100°C trong khoảng 18 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô đặc dưới áp suất giảm. Xử lý phần còn lại bằng Et_2O (10 mL) và EtOAc (10 mL). Cô đặc hỗn hợp này dưới áp suất giảm. Bổ sung nước (5 mL) và làm khô lạnh mẫu này thu được N-((1S,3S,4R)-3-amino-4-etylxyclopentyl)xyclopropan-sulfonamit hydroclorua (0,859 g, 85%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,28 phút; MS *m/z* 233 $(M+H)^+$.

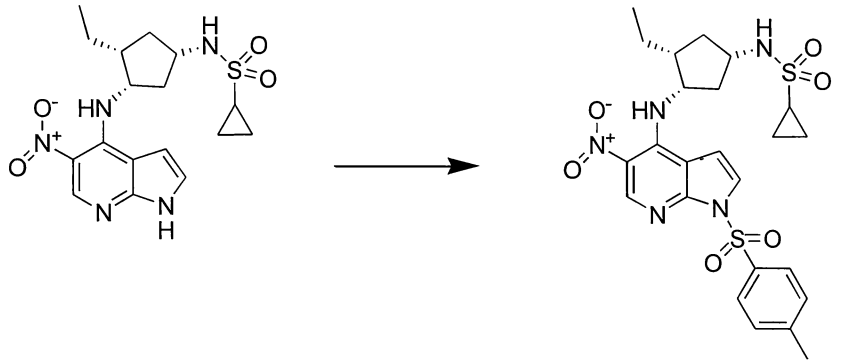
Bước G: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(5-nitro-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-ylamino) xyclopentyl)xyclopropansulfonamit



Cho DIEA (0,419 mL, 2,399 mmol) và *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-amino-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit• hydroclorua (0,215 g, 0,800 mmol) vào hỗn hợp chứa 4-clo-5-nitro-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin (0,158 g, 0,800 mmol) trong DMF (8,7 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 60 giờ. Gia tăng nhiệt độ lên đến khoảng 70°C trong khoảng 2 giờ, sau đó bổ sung DIEA (0,279 mL, 1,599 mmol) và *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-amino-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit hydroclorua (0,093 g, 0,346 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 70°C trong khoảng 2 giờ. Bổ sung tiếp *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-amino-4-etylxyclopentyl) xyclopropansulfonamit hydroclorua (0,060 g, 0,223 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản

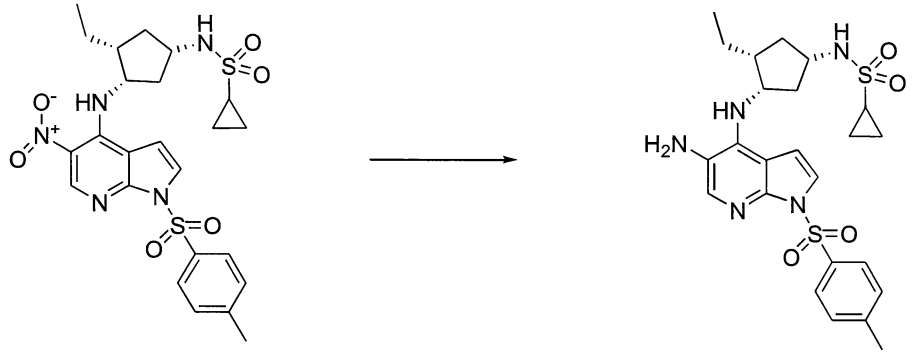
ứng ở nhiệt độ khoảng 70 °C trong khoảng 30 phút. Bổ sung tiếp DIEA (0,279 mL, 1,599 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 70°C trong khoảng 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô đặc trong chân không. Hòa tan phần còn lại trong EtOAc (25 mL) và rửa bằng nước (20 mL). Tách riêng lớp hữu cơ, làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-5% MeOH trong DCM thu được *N-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(5-nitro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit* (0,134 g, 41%) là chất rắn màu cam: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,66 phút; MS *m/z* 394 $(M+H)^+$.

Bước H: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(5-nitro-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-ylamino)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit



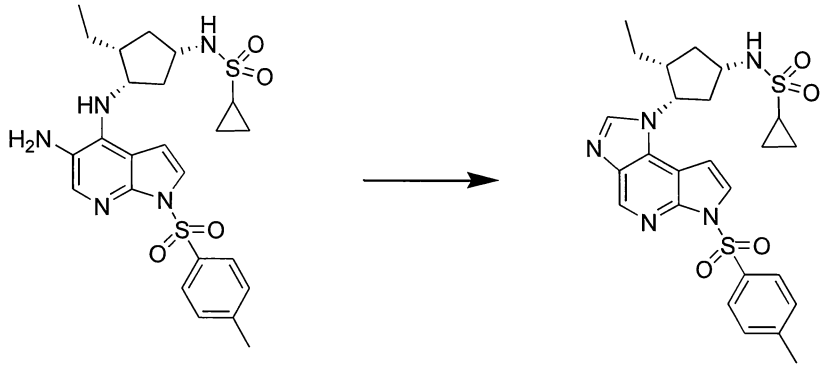
Cho NaH (60% trong dầu khoáng, 0,015 g, 0,37 mmol) vào dung dịch chứa *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(5-nitro-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-ylamino)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (0,123 g, 0,314 mmol) trong DMF (3,0 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 5 phút. Bổ sung 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (0,060 g, 0,314 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 30 phút. Bổ sung tiếp NaH (60% trong dầu khoáng, 0,007 g, 0,18 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 10 phút. Bổ sung tiếp NaH (60% trong dầu khoáng, 0,005 g, 0,12 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 15 phút. Bổ sung tiếp 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (0,012 g, 0,063 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 40 phút. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại trong EtOAc (25 mL) và rửa bằng nước (15 mL). Tách riêng lớp hữu cơ, làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *N-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(5-nitro-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)xyclopentyl)-xyclopropansulfonamit* (0,218 g) là dầu màu đỏ cam chứa 40 mol% DMF và 1 đương lượng EtOAc: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,88 phút; MS *m/z* 548 $(M+H)^+$.

Bước I: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(5-amino-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-ylamino)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit



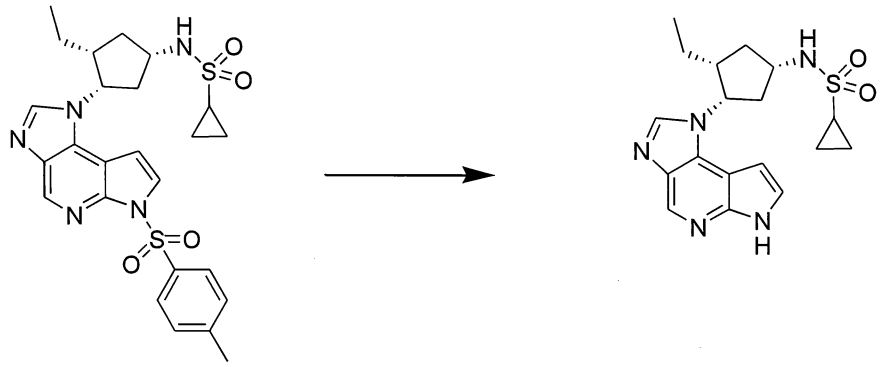
Cho thiếc (II) clorua dihydrat (0,142 g, 0,628 mmol) vào huyền phù chứa *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(5-nitro-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-ylamino)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (0,172 g, 0,314 mmol) trong EtOH (6 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 75°C trong khoảng 15 giờ. Bổ sung thiếc (II) clorua dihydrat (0,128 g, 0,565 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 70°C trong khoảng 40 phút, sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 3 giờ. Làm mát phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc (20 mL) và rửa bằng dung dịch NaOH 1N (10 mL), nước (10 mL) và nước muối (10 mL). Tách riêng lớp hữu cơ, làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung EtOH (10 mL) và cô đặc hỗn hợp này dưới áp suất giảm thu được *N-((1S,3S,4R)-3-(5-amino-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-ylamino)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit* (0,160 g, 98%) là dầu màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,75 phút; MS *m/z* 518 $(M+H)^+$.

Bước J: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosylimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1(6*H*)-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit



Hỗn hợp chứa *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(5-amino-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-ylamino)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit (0,160 g, 0,309 mmol), trimetyl orthoformat (3,42 mL, 30,9 mmol) và hydrat của axit toluen-4-sulfonic (0,006 g, 0,031 mmol) trong MeOH (3,1 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 65°C trong khoảng 1 giờ, sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 14 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô đặc dưới áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại trong EtOAc (10 mL) và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (5 mL), nước (5 mL), và nước muối (5 mL). Tách riêng lớp hữu cơ, làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *N-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6-tosylimidazo[4,5-d]pyrolo[2,3-b]pyridin-1(6H)-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit* là chất rắn màu vàng (0,130 g, 76%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **n**) R_t = 0,76 phút; MS *m/z* 528 $(M+H)^+$.

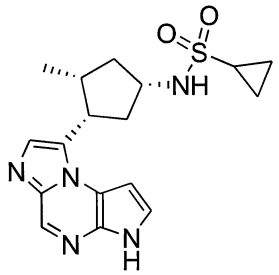
Bước K: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(imidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1(6*H*)-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit



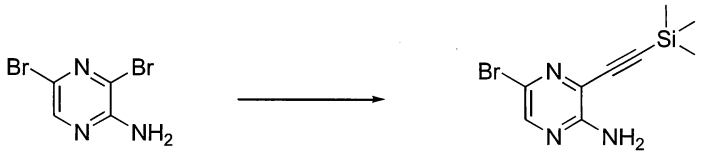
Hỗn hợp chứa *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosylimidazo[4,5-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1(6*H*)-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (0,119 g, 0,214 mmol) và dung dịch NaOH 1N (0,428 mL, 0,428 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 40 phút. Bổ sung dung dịch NaOH (1 N, 0,428 mL, 0,428 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 3,5 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và cô đặc dưới áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại trong EtOAc (10 mL) và nước (10 mL). Điều chỉnh độ pH đến khoảng 5 bằng cách bổ sung dung dịch HCl 1N. Tách riêng lớp hữu cơ, làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Nghiền phần còn lại với Et_2O (5 mL) và loại bỏ dung môi bằng pipet. Làm khô phần còn lại dưới áp suất giảm thu được chất rắn màu vàng sáng được tinh chế bằng sắc ký không đối xứng [Bảng 2, Phương pháp **39**, R_t =

16,6 min, hoặc = âm) thu được *N-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(imidazo[4,5-d]pyrolo[2,3-b]pyridin-1(6H)-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit* (0,036 g, 45%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,71 phút; MS *m/z* 374 $(M+H)^+$.

Ví dụ 24: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit

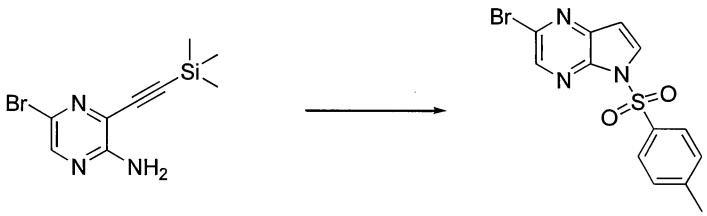


Bước A: 5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin



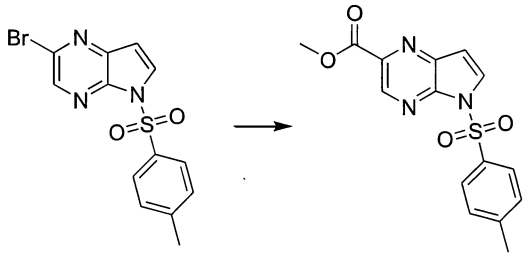
Cho $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3,47 g, 4,94 mmol) vào dung dịch chứa 3,5-dibrompyrazin-2-amin (125 g, 494 mmol), TEA (207,0 mL, 1483 mmol), và đồng (I) iođua (0,941 g, 4,94 mmol) trong THF (1255 mL). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –5-0°C và dung dịch chứa (trimetylsilyl)axetylen (65,0 mL, 470 mmol) trong THF (157 mL) được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng 15 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5-0 °C trong khoảng 1,5 giờ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng đệm Celite® và rửa bằng THF cho tới khi không có sản phẩm được tách rửa nữa. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được chất rắn màu nâu-cam. Nghiền chất rắn này và phá vỡ bằng siêu âm với ete dầu mỏ ấm (b.p. 30-60 °C, 400 mL), làm mát đến nhiệt độ trong phòng, thu, rửa bằng ete dầu mỏ (b.p. 30-60 °C; 2 x 60 mL), và làm khô thu được *5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin* (124 g, 93%, độ tinh khiết 93%) là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,51 phút; MS *m/z*: 270, 272 $(M+H)^+$.

Bước B: 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin



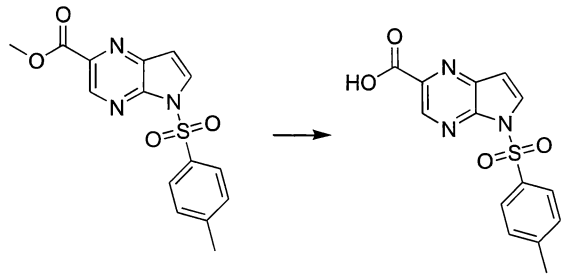
Cho NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,577 g, 14,4 mmol) theo ba phần vào dung dịch chứa 5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin (3,00 g, 11,1 mmol) trong DMF (60 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Sau khoảng 15 phút, bổ sung *p*-toluensulfonyl clorua (2,75 g, 14,4 mmol) và làm ấm phản ứng từ từ đến nhiệt độ môi trường. Sau khoảng 16 giờ, rót hỗn hợp phản ứng lên trên nước đá lạnh (120 mL) và thu kết tủa bằng cách lọc chân không. Hòa tan chất rắn thô trong DCM (15 mL) và tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng 100% DCM thu được *2-brom-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* (2,16 g, 52%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,58 phút; MS *m/z*: 352, 354 $(M+H)^+$.

Bước C: metyl 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carboxylat



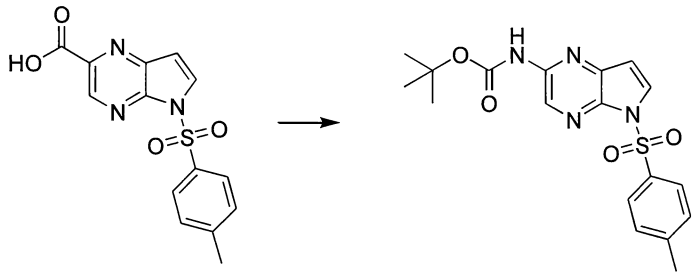
Thổi khí CO vào trong dung dịch màu cam chứa 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (50,0 g, 142 mmol) trong DMF (2,50 L) trong bình đáy tròn 5L trong khoảng 2 phút. Bổ sung bis(triphenylphosphin)-paladi(II) diclorua (9,96 g, 14,2 mmol), TEA (59 mL, 423 mmol) và MeOH (173,0 mL, 4259 mmol) và bình này được lắp khí cầu CO. Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ khoảng 95°C dưới khí CO (1 atm). Sau khi khuấy qua đêm, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường qua đêm và rót vào trong nước đá (3,2 L). Khuấy hỗn hợp này trong khoảng 10 phút và thu kết tủa bằng cách lọc, trong khi rửa bằng nước, và làm khô trong 1 giờ. Hòa tan nguyên liệu thô này trong DCM, tách từ nước dư, làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, bổ sung silicagel, và cô đặc dưới áp suất giảm để chuẩn bị cho sắc ký. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký cột silicagel, rửa giải bằng 0-5% MeOH trong DCM thu được *metyl 5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-carboxylat* với 5 mol% DCM làm chất phụ trợ (40,7 g, 86%, độ tinh khiết 93%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,35 phút; MS *m/z* 332 $(M+H)^+$.

Bước D: axit 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carboxylic



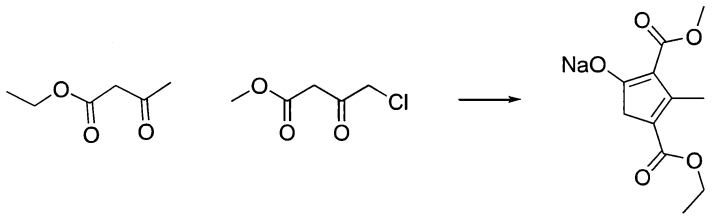
HCl (dung dịch 6N, 714 mL) được bổ sung vào dung dịch màu vàng chứa metyl 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carboxylat (17,8 g, 53,6 mmol) trong 1,4-dioxan (715 mL) trong bình đáy tròn 2L, và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 16 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường. Loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm và thu kết tủa, rửa bằng nước, và làm khô thu được *axit 5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-carboxylic* (14.4 g, 85%) là chất rắn màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,63 phút; MS *m/z* 316 $(M-H)^-$.

Bước E: *tert*-butyl 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-ylcarbamat



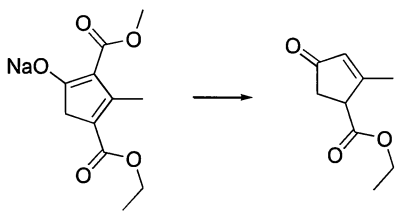
Trong bình đáy tròn 500mL, bổ sung axit 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carboxylic (14,4 g, 45,3 mmol), DPPA (9,78 mL, 45,3 mmol) và TEA (13,9 mL, 100 mmol) trong t-BuOH (200 mL) thu được huyền phù màu cam. Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ khoảng 70°C trong khoảng 16 giờ, làm mát đến nhiệt độ môi trường và lọc nguyên liệu không tan. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký cột silicagel, rửa giải bằng 25-60% EtOAc trong heptan trong 30 phút thu được *tert-butyl 5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-ylcarbamat* (9,75 g, 54%) là chất rắn màu trắng đục: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,79 phút; MS *m/z* 389 $(M+H)^+$.

Bước F: natri 4-(etoxycarbonyl)-2-(metoxycarbonyl)-3-metylxyclopenta-1,3-dienolat



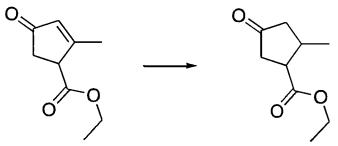
Trong bình đáy tròn 12L, cho từng phần NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 159 g, 3985 mmol) vào THF được khuấy (4004 mL) thu được huyền phù màu xám. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ khoảng 5°C trong bể đá/muối trước khi etyl axetoaxetat (506 mL, 3985 mmol, Alfa Aesar) trong THF khan (200 mL) được bổ sung nhỏ giọt bằng phễu trong khoảng 1 giờ trong thời gian này nhiệt độ tăng dần lên đến khoảng 18°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 giờ và sau đó dung dịch chứa metyl 4-cloaxetoaxetat (230 mL, 1993 mmol, Oakwood) trong THF khan (200 mL) được bổ sung nhỏ giọt bằng phễu trong khoảng 1 giờ. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 50°C trong khoảng 16 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Làm lạnh chất rắn màu cam này đến nhiệt độ khoảng 5°C và bổ sung hỗn hợp nước/đá (2L). Trộn huyền phù này bằng cách quay trên máy cô quay không có chân không trong khoảng 30 phút. Thu chất rắn này bằng cách lọc và rửa bằng nước đá lạnh (750 mL). Ngay khi loại bỏ hầu hết dung môi (khoảng 90%), nghiền chất rắn ướt với MeCN (750 mL), khuấy trong khoảng 30 phút và sau đó thu chất rắn này bằng cách lọc trong khi rửa bằng Et_2O (2 x 500 mL). Làm khô chất rắn này trong không khí trong khoảng 16 giờ và sau đó trong chân không ở nhiệt độ khoảng 55°C thu được natri *4-(etoxycarbonyl)-2-(metoxycarbonyl)-3-metylxyclopenta-1,3-dienolat* (485 g, 98%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,69 (q, J = 2,0 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 2,1 Hz, 3H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước G: etyl 2-metyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat



Trong bình đáy tròn 5L, natri 4-(etoxycarbonyl)-2-(metoxycarbonyl)-3-metylxyclo-penta-1,3-dienolat (485 g, 1954 mmol), KCl (204 g, 2736 mmol, JT Baker), và AcOH (392 mL, 6839 mmol, JT Baker) trong toluen (1200 mL) và nước (1200 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 6 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Sau đó, rót hỗn hợp phản ứng này vào trong bình 12L và pha loãng bằng nước (3 L). $NaHCO_3$ rắn (450 g, 5,3 mol) được bổ sung thận trọng từng phần kèm khuấy trong khoảng 1 giờ. Sau khoảng 30 phút khuấy thêm, tách pha chứa nước bazơ và chiết tiếp bằng Et_2O (4 x 400 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (4 x 500 mL) và nước muối (500 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm thu được dầu màu vàng được tinh chế bằng chưng cất chân không (92-94 °C, 0,4 mmHg) thu được etyl *2-metyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat* (229 g, 69%) là dầu màu vàng: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6,04 - 6,01 (m, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,32 - 1,27 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

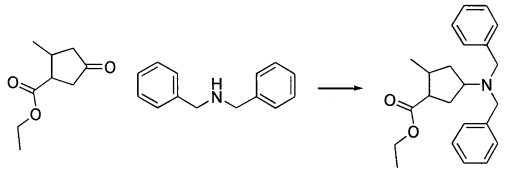
Bước H: etyl 2-metyl-4-oxoxyclopentancarboxylat



Trong bình được bao áo đáy tròn 1L, bổ sung đồng(I) clorua (0,736 g, 7,43 mmol), (*S*)-(-)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (4,63 g, 7,43 mmol), và natri *tert*-butoxit (0,714 g, 7,43 mmol) trong toluen (250 mL) thu được dung dịch màu vàng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 15 phút, sau đó dung dịch này trở thành màu nâu. Làm lạnh dung dịch này đến nhiệt độ khoảng 5 °C và bổ sung polymetylhydrosiloxan (14,86 mL, 223 mmol) và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ khoảng 5°C trong khoảng 40 phút. Làm lạnh dung dịch này đến nhiệt độ khoảng -15°C và dung dịch chứa etyl 2-metyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat (25,00 g, 149 mmol) và *tert*-butyl alcohol (61,7 mL, 654 mmol) trong toluen (250 mL) được bổ sung theo một phần. Khuấy phản ứng này ở -15 °C trong 144 giờ. Dừng hỗn hợp phản ứng này bằng cách bổ sung etanol/toluen theo tỷ lệ 1:1 (350 mL) và Celite® 545 (25 g). Khuấy hỗn hợp này và để ấm đến nhiệt độ môi trường. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không, ép suất bằng heptan. Heptan (350 mL) được bổ sung vào phần còn lại và loại bỏ các chất rắn bằng cách lọc. Cô đặc dịch lọc trong chân không và sản phẩm thô được tinh

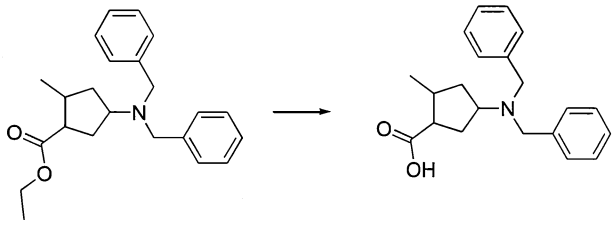
chế bằng sắc ký silicagel sử dụng gradient từ 10 đến 50% EtOAc trong heptan qua 7 thể tích cột thu được *etyl 2-metyl-4-oxoxyclopentancarboxylat (*hỗn hợp scalemic các chất đồng phân không đối quang), chủ yếu là *(1S,2R)-etyl 2-metyl-4-oxoxyclopentancarboxylat* (11,2 g, hiệu suất 42%) là dầu không màu . ^{1}H NMR (400 MHz, *$CDCl_3$*) *δ* 4,19 (qd, J = 7,1, 0,6, 2H), 3,17 (ddd, J = 8,1, 6,8, 5,6, 1H), 2,76 - 2,56 (m, 2H), 2,67 - 2,46 (m, 2H), 2,43 - 2,29 (m, 2H), 2,16 (ddd, J = 18,3, 7,8, 1,7, 1H), 1,29 (t, J = 7,2, 3H), 1,06 (d, J = 7.0, 3H).

Bước I: etyl 4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylat



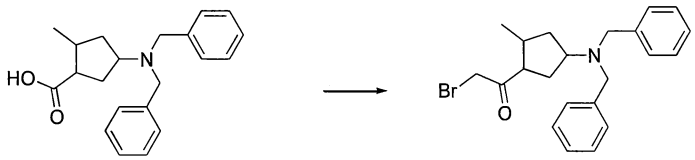
Nạp vào bình đáy tròn etyl 2-metyl-4-oxoxyclopentancarboxylat (10,0 g, 58,8 mmol) và DCE (180 mL). Làm lạnh dung dịch này đến nhiệt độ khoảng 0 °C và bổ sung nhỏ giọt AcOH (5,7 mL, 100 mmol) và dibenzylamin (11,3 mL, 58,8 mmol), dẫn đến tạo thành huyền phù đặc. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 10°C và natri triaxetoxybohydrua (21,2 g, 100 mmol) được bổ sung từng phần. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 20 giờ, sau đó rót chậm vào trong dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa được khuấy (300 mL) và khuấy trong khoảng 20 phút. Tách riêng các lớp này và chiết pha chứa nước bằng DCM (3 x 100 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 100 mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế dầu màu vàng thô thông qua sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-30% EtOAc trong heptan thu được *etyl 4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylat* (hỗn hợp scalemic chất đồng phân không đối quang), chủ yếu là *(1S,2R,4S)- etyl 4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylat)* (15,5 g, 75%) là dầu không màu: ^{1}H NMR (pyridin-*d_5*) δ 7,53 (dd, *J*=0,9, 7,9 Hz, 4H), 7,43-7,35 (m, 4H), 7,33-7,25 (m, 2H), 4,22-4,06 (m, 2H), 3,79 (d, *J*=14,2 Hz, 2H), 3,70 (d, *J*=14,2 Hz, 2H), 3,34-3,22 (m, 1H), 2,76 (dd, *J*=7,9, 16,6 Hz, 1H), 2,25-2,13 (m, 1H), 2,09-1,94 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,52 (dd, *J*=10,5, 22,5 Hz, 1H), 1,16 (t, *J*=7,1 Hz, 3H), 0,98 (d, *J*=7.0 Hz, 3H).

Bước J: Axit 4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylic



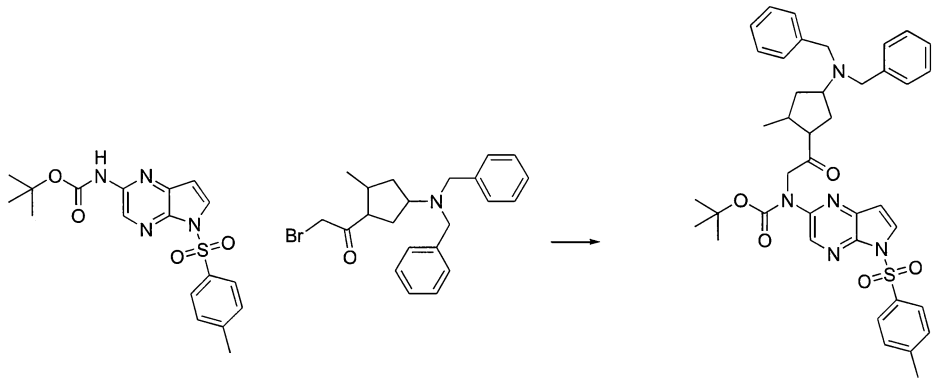
Hòa tan etyl 4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylat (3,65 g, 10,38 mmol) trong hỗn hợp chứa HCl (dung dịch 6N, 20 mL) và 1,4-dioxan (50 mL) và gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 72 giờ. Loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm. Trung hòa pha chứa nước bằng cách bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (40 mL) và chiết bằng EtOAc (50 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (40 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *axit 4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylic* (3,3 g, 98%) là chất rắn vô định hình màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,66 phút; MS *m/z* 324 $(M+H)^+$.

Bước K: 2-brom-1-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)etanon



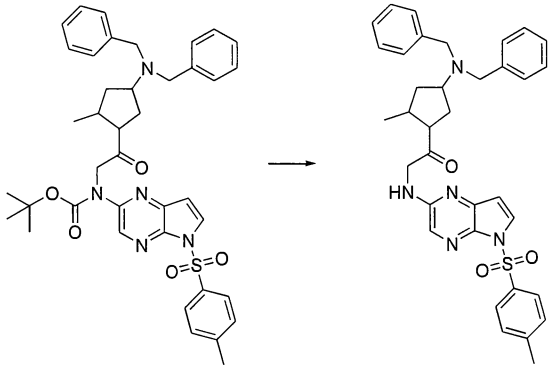
Oxalyl clorua (4,37 mL, 49,9 mmol) được bổ sung chậm vào dung dịch chứa axit 4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylic (7,34 g, 22,7 mmol) trong DCM (100 mL), (lưu ý: sự phát khí nhẹ) sau đó bổ sung nhỏ giọt DMF (0,26 mL, 3,41 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 14 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm thu được chất rắn vô định hình màu be, hòa tan trong THF và MeCN (tỷ lệ 1:1, 100 mL). Dung dịch thu được được bổ sung vào dung dịch chứa trimetylsilyldiazometan (2 M trong Et_2O, 39,7 mL, 79 mmol) trong THF và MeCN (tỷ lệ 1:1, 100 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ khoảng 0°C trong khoảng 3 giờ và sau đó dừng phản ứng bằng cách bổ sung nhỏ giọt HBr (48% chứa nước, 25 mL, 221 mmol). Trung hòa hỗn hợp thu được bằng cách bổ sung nhỏ giọt dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (300 mL) và tách riêng các lớp này. Lớp hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$ khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng 5% đến 45% of EtOAc trong heptan thu được *2-brom-1-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)etanon* (6,3 g, 69%) là dầu màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,90 phút; MS *m/z* 400, 402 $(M+H)^+$.

Bước L: *tert*-butyl 2-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)-2-oxoetyl(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)carbamat



Dung dịch chứa *tert*-butyl 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-ylcarbamat (0,59 g, 1,519 mmol, Ví dụ 3 Bước E) trong DMF (5 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào huyền phù chứa NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,058 g, 1,45 mmol) trong DMF (5 mL), ở nhiệt độ khoảng 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ khoảng 0°C trong khoảng 30 phút và sau đó được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 2-brom-1-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)etanon (0,73 g, 1,8 mmol) trong DMF (10 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ khoảng 0°C trong khoảng 1 giờ và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được phân chia giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc (mỗi dung dịch 100mL). Tách riêng pha hữu cơ, làm khô qua $MgSO_4$ khan và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *tert-butyl 2-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)-2-oxoetyl(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)carbamat* (1,04 g, 97%) là chất rắn vô định hình màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 3,30 phút; MS *m/z* 708 $(M+H)^+$.

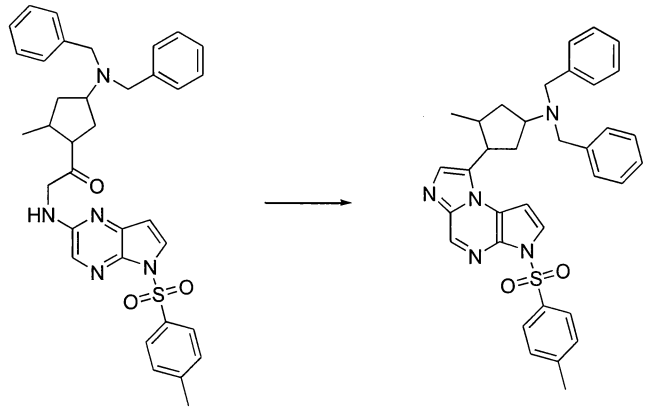
Bước M: 1-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)-2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-ylamino)etanon



Hòa tan *tert*-butyl 2-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)-2-oxoetyl(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)carbamat (6,19 g, 8,75 mmol) trong HCl (4 N trong 1,4-

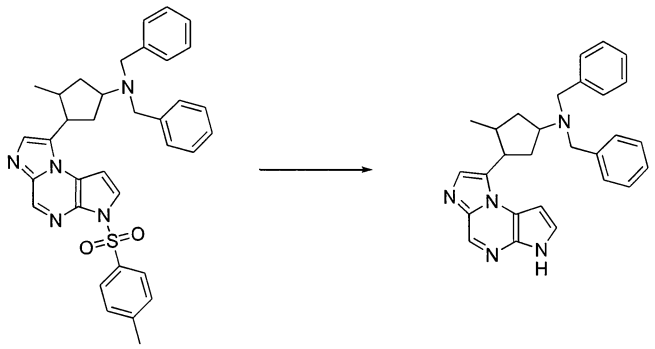
dioxan, 25 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và phần còn lại được phân chia giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc (mỗi dung dịch 100 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối (80 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *1-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)-2-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-ylamino)etanon* (5,2 g, 98%) là chất rắn vô định hình màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 3,00 phút; MS *m/z* 608 $(M+H)^+$.

Bước N: *N,N*-dibenzyl-3-metyl-4-(3-tosyl-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentanamin



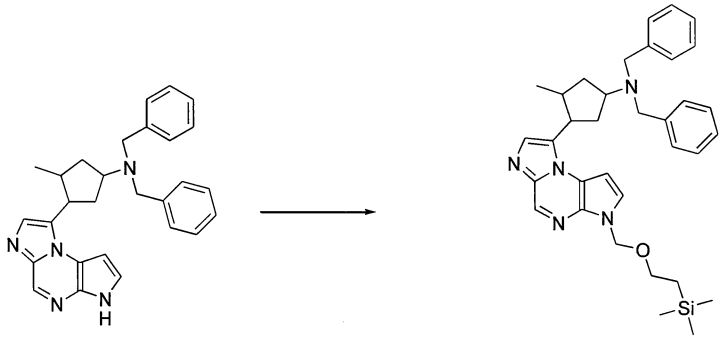
Hỗn hợp chứa 1-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)-2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo [2,3-*b*]pyrazin-2-ylamino)etanon (5, 32 g, 8,75 mmol) và chất phản ứng Lawesson (1,88 g, 4,64 mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 60 °C trong khoảng 2 giờ. Bổ sung chất phản ứng Lawesson (1,88 g, 4,64 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 1 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-8% MeOH trong DCM thu được *N,N-dibenzyl-3-metyl-4-(3-tosyl-3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)xyclopentanamin* (4,47 g, 87%) là chất rắn vô định hình màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,99 phút; MS *m/z* 590 $(M+H)^+$.

Bước O: *N,N*-dibenzyl-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentanamin



Hòa tan *N,N*-dibenzyl-3-metyl-4-(3-tosyl-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentan-amin (4,47 g, 7,58 mmol) trong 1,4-dioxan (40 mL). Bổ sung NaOH (dung dịch 2N, 4 mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 90°C trong khoảng 80 phút. Loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm và xử lý phần còn lại bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (70 mL) và chiết bằng DCM (2 x 60 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối (70 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-8% MeOH trong DCM thu được *N,N-dibenzyl-3-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentan-amin* (1,84 g, 56%) là dầu màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,31 phút; MS *m/z* 436 $(M+H)^+$.

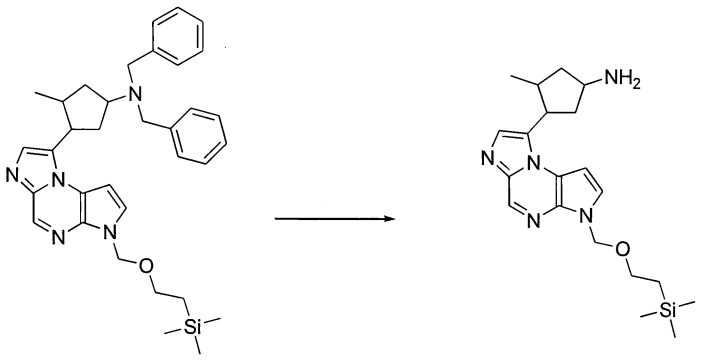
Bước P: *N,N*-dibenzyl-3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentanamin



Cho nhỏ giọt dung dịch chứa *N,N*-dibenzyl-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentanamin (3,96 g, 9,09 mmol) trong DMF (50 mL) vào huyền phù chứa natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,382 g, 9,55 mmol) trong DMF (50 mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 10 phút. Bổ sung nhỏ giọt SEM clorua (1,774 mL, 10,0 mmol) và khuấy

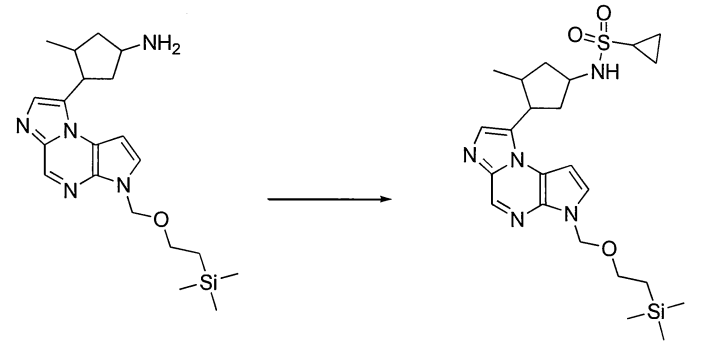
dung dịch này trong khoảng 1 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và phần còn lại được phân chia giữa nước và EtOAc (mỗi dung dịch 200 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (100 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng 10-80% EtOAc trong DCM thu được *N,N-dibenzyl-3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)xyclopentanamin* (3,1g, hiệu suất 60%) là chất rắn vô định hình màu trắng đục, LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 3,32 phút; MS *m/z* 566 $(M+H)^+$.

Bước Q: 3-Metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)xyclopentanamin



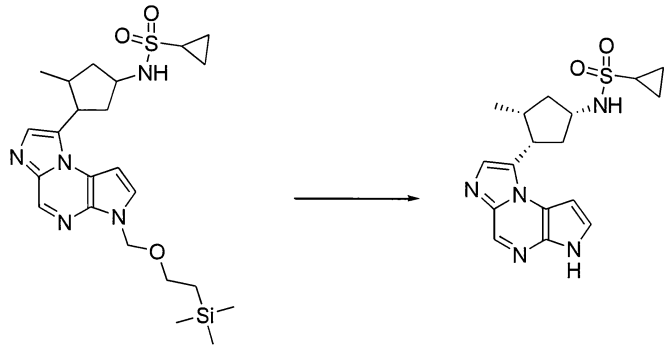
Cho 20% paladi hydroxit ướt trên cacbon (0,6 g, 4,27 mmol) vào dung dịch chứa *N,N*-dibenzyl-3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentanamin (3,0 g, 5,30 mmol) trong trifloetanol (200 mL). Khuấy hỗn hợp này dưới 40 psi hydro ở nhiệt độ khoảng 50°C trong khoảng 90 phút. Loại bỏ chất xúc tác này bằng cách lọc thông qua miếng đệm Celite® và cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được *3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)xyclopentanamin* (2,0 g, hiệu suất 98%) là chất rắn vô định hình màu nâu. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,86 phút; MS *m/z* 386 $(M+H)^+$.

Bước R: *N*-(3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit



Bổ sung nhỏ giọt xyclopropansulfonyl clorua (0,098 g, 0,7 mmol) vào dung dịch chứa 3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentanamin (0,27 g, 0,7 mmol) và DIEA (0,18 mL, 1,05 mmol) trong DCM (5 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 giờ. Bổ sung tiếp 0,18 mL DIEA và 0,098g xyclopropansulfonyl clorua và tiếp tục phản ứng này trong khoảng 3 giờ. Loại bỏ dung môi và phần còn lại được phân chia giữa dung dịch amoni clorua bão hòa và EtOAc (mỗi dung dịch 20mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (10 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel (100% DCM trong 5 phút, sau đó đến 6% MeOH trong DCM trong 30 phút nữa) thu được *N-(3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit* (0,18 g, hiệu suất 52%) là chất rắn màu trắng đục. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,45 phút; MS *m/z* 490 $(M+H)^+$.

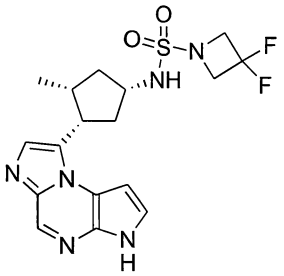
Bước S: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit



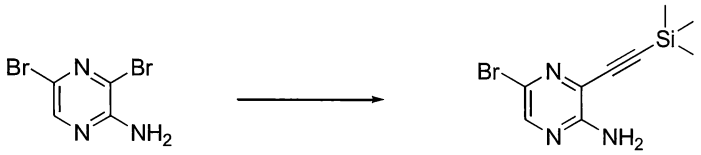
Cho TFA (0,9 mL) vào dung dịch chứa 3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl) etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl) xyclopropansulfonamit (0,18 g, 0,368 mmol) trong DCM (2,5 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ. Loại bỏ các dung môi dưới áp suất giảm và làm khô phần còn lại dưới chân không cao. Hòa tan phần còn lại trong 1,4-dioxan (3 mL) và dung dịch amoni hydroxit 28% trong nước (2,5 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ khoảng 60 °C trong khoảng 2 giờ. Loại bỏ các dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng cách sử dụng quy trình chung **AA** (Bảng 2, Phương pháp **32**, R_t = 20,9 phút, hoặc = âm) thu được *N-((1S,3S,4R)-3-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit*

(0,088 g, hiệu suất 66%) là chất rắn màu trắng. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,52 phút; MS *m/z* 360 $(M+H)^+$.

Ví dụ 25: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentyl)-3,3-difloazetidin-1-sulfonamit

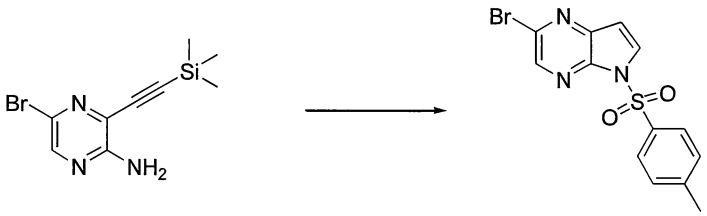


Bước A: 5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin



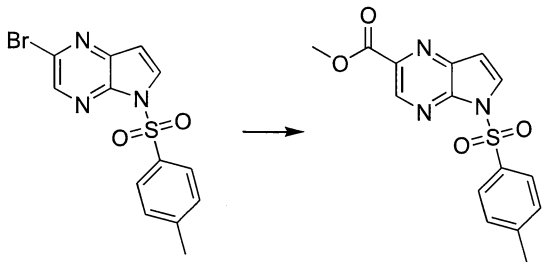
Cho $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3,47 g, 4,94 mmol) vào dung dịch chứa 3,5-dibrompyrazin-2-amin (125 g, 494 mmol), TEA (207,0 mL, 1483 mmol), và đồng (I) iođua (0,941 g, 4,94 mmol) trong THF (1255 mL). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –5-0°C và dung dịch chứa (trimetylsilyl)axetylen (65,0 mL, 470 mmol) trong THF (157 mL) được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng 15 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5-0 °C trong khoảng 1,5 giờ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng đệm Celite® và rửa bằng THF cho tới khi không có sản phẩm được tách rửa nữa. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được chất rắn màu nâu-cam. Nghiền chất rắn này và phá vỡ bằng siêu âm với ete dầu mỏ ấm (b.p. 30-60 °C, 400 mL), làm mát đến nhiệt độ trong phòng, thu, rửa bằng ete dầu mỏ (b.p. 30-60 °C; 2 x 60 mL), và làm khô thu được *5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin* (124 g, 93%, độ tinh khiết 93%) là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,51 phút; MS *m/z*: 270, 272 $(M+H)^+$.

Bước B: 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin



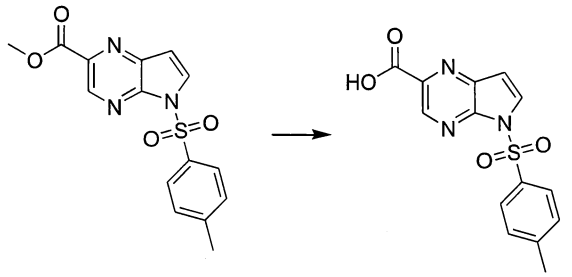
Cho NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,577 g, 14,4 mmol) theo ba phần vào dung dịch chứa 5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin (3,00 g, 11,1 mmol) trong DMF (60 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Sau khoảng 15 phút, bổ sung *p*-toluensulfonyl clorua (2,75 g, 14,4 mmol) và làm ấm phản ứng từ từ đến nhiệt độ môi trường. Sau khoảng 16 giờ, rót hỗn hợp phản ứng lên trên nước đá lạnh (120 mL) và thu kết tủa bằng cách lọc chân không. Hòa tan chất rắn thô trong DCM (15 mL) và tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng DCM thu được *2-brom-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* (2,16 g, 52%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,58 phút; MS *m/z*: 352, 354 $(M+H)^+$.

Bước C: metyl 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carboxylat



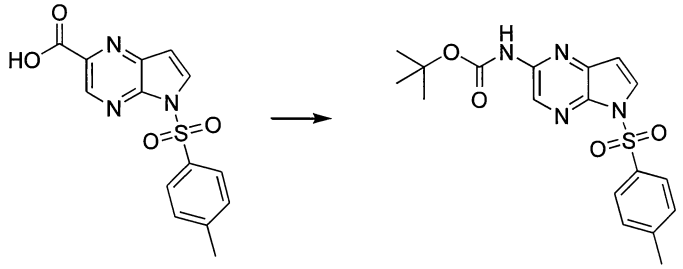
Thổi khí CO vào trong dung dịch màu cam chứa 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (50,0 g, 142 mmol) trong DMF (2,50 L) trong bình đáy tròn 5L trong khoảng 2 phút, Bổ sung bis(triphenylphosphin)-paladi(II) diclorua (9,96 g, 14,2 mmol), TEA (59 mL, 423 mmol) và MeOH (173,0 mL, 4259 mmol) và bình này được lắp khí cầu CO. Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ khoảng 95°C dưới khí CO (1 atm). Sau khi khuấy qua đêm, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường qua đêm và rót vào trong nước đá (3,2 L). Khuấy hỗn hợp này trong khoảng 10 phút và thu kết tủa bằng cách lọc, trong khi rửa bằng nước, và làm khô trong 1 giờ. Hòa tan nguyên liệu thô này trong DCM, tách từ nước dư, làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, bổ sung silicagel, và cô đặc dưới áp suất giảm để chuẩn bị cho sắc ký. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký cột silicagel, rửa giải bằng 0-5% MeOH trong DCM thu được *metyl 5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-carboxylat* với 5 mol% DCM làm chất phụ trợ (40,7 g, 86%, độ tinh khiết 93%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,35 phút; MS *m/z* 332 $(M+H)^+$.

Bước D: axit 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carboxylic



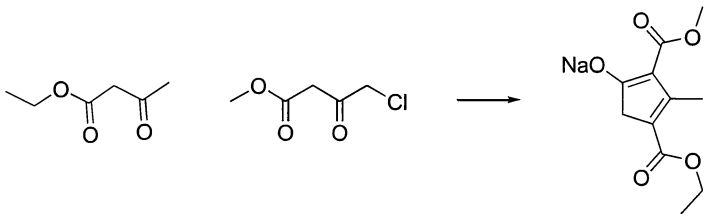
HCl (dung dịch 6N, 714 mL) được bổ sung vào dung dịch màu vàng chứa metyl 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carboxylat (17,8 g, 53,6 mmol) trong 1,4-dioxan (715 mL) trong bình đáy tròn 2L, và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 16 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường. Loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm và thu kết tủa, rửa bằng nước, và làm khô thu được *axit 5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-carboxylic* (14,4 g, 85%) là chất rắn màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,63 phút; MS *m/z* 316 $(M-H)^-$.

Bước E: *tert*-butyl 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-ylcarbamat



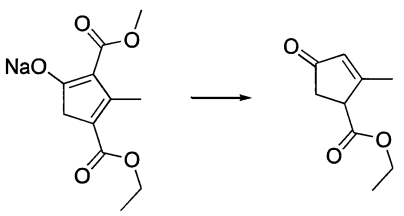
Trong bình đáy tròn 500mL, bổ sung axit 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-carboxylic (14,4 g, 45,3 mmol), DPPA (9,78 mL, 45,3 mmol) và TEA (13,9 mL, 100 mmol) trong t-BuOH (200 mL) thu được huyền phù màu cam. Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ khoảng 70°C trong khoảng 16 giờ, làm mát đến nhiệt độ môi trường và lọc nguyên liệu không tan. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký cột silicagel, rửa giải bằng từ 25-60% EtOAc trong heptan trong 30 phút thu được *tert-butyl 5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-ylcarbamat* (9,75 g, 54%) là chất rắn màu trắng đục: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,79 phút; MS *m/z* 389 $(M+H)^+$.

Bước F: natri 4-(etoxycarbonyl)-2-(metoxycarbonyl)-3-metylxyclopenta-1,3-dienolat



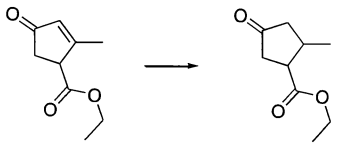
Trong bình đáy tròn 12L, NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 159 g, 3985 mmol) được bổ sung từng phần vào THF khan được khuấy (4004 mL) thu được huyền phù màu xám. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ khoảng 5°C trong bế đá/muối trước khi etyl axetoaxetat (506 mL, 3985 mmol, Alfa Aesar) trong THF khan (200 mL) được bổ sung nhỏ giọt bằng phễu trong khoảng 1 giờ trong thời gian này nhiệt độ tăng dần lên đến khoảng 18°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 giờ và sau đó dung dịch chứa metyl 4-cloaxetoaxetat (230 mL, 1993 mmol, Oakwood) trong THF khan (200 mL) được bổ sung nhỏ giọt bằng phễu trong khoảng 1 giờ. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 50°C trong khoảng 16 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Làm lạnh chất rắn màu cam này đến nhiệt độ khoảng 5°C và bổ sung hỗn hợp nước/đá (2L). Trộn huyền phù này bằng cách quay trên máy cô quay không có chân không trong khoảng 30 phút. Thu chất rắn này bằng cách lọc và rửa bằng nước đá lạnh (750 mL). Ngay khi hầu hết dung môi (khoảng 90%) đã được loại bỏ, nghiền chất rắn ướt với MeCN (750 mL), khuấy trong khoảng 30 phút và sau đó thu chất rắn này bằng cách lọc trong khi rửa bằng Et_2O (2 x 500 mL). Làm khô chất rắn này trong không khí trong khoảng 16 giờ và sau đó trong chân không ở nhiệt độ khoảng 55 °C thu được natri *4-(etoxycarbonyl)-2-(metoxycarbonyl)-3-metylxyclopenta-1,3-dienolat* (485 g, 98%): ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,69 (q, J = 2,0 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 2,1 Hz, 3H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước G: etyl 2-metyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat



Trong bình đáy tròn 5L, natri 4-(etoxycarbonyl)-2-(metoxycarbonyl)-3-metylxyclo-penta-1,3-dienolat (485 g, 1954 mmol), KCl (204 g, 2736 mmol, JT Baker), và AcOH (392 mL, 6839 mmol, JT Baker) trong toluen (1200 mL) và nước (1200 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 6 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Sau đó rót hỗn hợp phản ứng này vào trong bình 12L và pha loãng bằng nước (3 L). $NaHCO_3$ rắn (450 g, 5,3 mol) được bổ sung thận trọng từng phần kèm khuấy trong khoảng 1 giờ. Sau khoảng 30 phút khuấy bổ sung, tách pha chứa nước bazơ và chiết tiếp bằng Et_2O (4 x 400 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (4 x 500 mL) và nước muối (500 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm thu được dầu màu vàng được tinh chế bằng chưng cất chân không (92-94 °C, 0,4 mmHg) thu được etyl *2-metyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat* (229 g, 69%) là dầu màu vàng: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6,04 - 6,01 (m, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,32 - 1,27 (t, *J*=7,1 Hz, 3H).

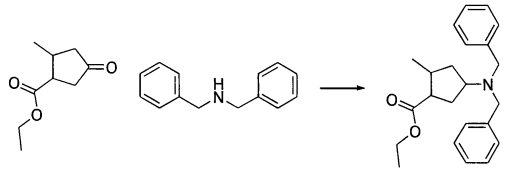
Bước H: etyl 2-metyl-4-oxoxyclopentancarboxylat



Trong bình được bao áo đáy tròn 1 L, cho vào đồng(I) clorua (0,736 g, 7,43 mmol), (*S*)-(-)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (4,63 g, 7,43 mmol), và natri *tert*-butoxit (0,714 g, 7,43 mmol) trong toluen (250 mL) thu được dung dịch màu vàng. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 15 phút, sau đó dung dịch này trở thành màu nâu. Làm lạnh dung dịch này đến nhiệt độ khoảng 5°C và bổ sung polymetylhydrosiloxan (14,86 mL, 223 mmol) và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ khoảng 5°C trong khoảng 40 phút. Làm lạnh dung dịch này đến nhiệt độ khoảng -15°C và dung dịch chứa etyl 2-metyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat (25,00 g, 149 mmol) và rượu *tert*-butyl (61,7 mL, 654 mmol) trong toluen (250 mL) được bổ sung vào một phần. Khuấy phản ứng này ở -15 °C trong 144 giờ. Dừng hỗn hợp phản ứng này bằng cách bổ sung etanol/toluen (350 mL) theo tỷ lệ 1:1 và Celite® 545 (25 g). Khuấy hỗn hợp này và để ấm đến nhiệt độ môi trường. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không, ép suất bằng heptan. Heptan (350 mL) được bổ sung vào phần còn lại này và loại bỏ các chất rắn bằng cách lọc. Cô đặc dịch lọc trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế

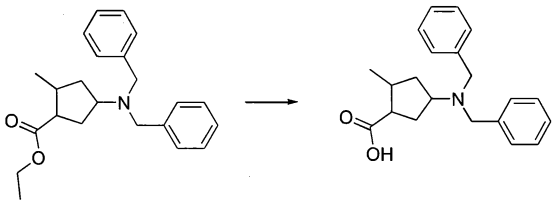
bằng sắc ký silicagel sử dụng gradient từ 10 đến 50% EtOAc trong heptan qua 7 thể tích cột thu được *etyl 2-metyl-4-oxoxyclopentancarboxylat (*hỗn hợp scalemic các chất đồng phân không đối quang), chủ yếu là *(1S,2R)-etyl 2-metyl-4-oxoxyclopentancarboxylat* (11,2 g, hiệu suất 42%) là dầu không màu . ^{1}H NMR (400 MHz, *$CDCl_3$*) *δ* 4,19 (qd, J = 7,1, 0,6, 2H), 3,17 (ddd, J = 8,1, 6,8, 5,6, 1H), 2,76 - 2,56 (m, 2H), 2,67 - 2,46 (m, 2H), 2,43 - 2,29 (m, 2H), 2,16 (ddd, J = 18,3, 7,8, 1,7, 1H), 1,29 (t, J = 7,2, 3H), 1,06 (d, J = 7.0, 3H).

Bước I: etyl 4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylat



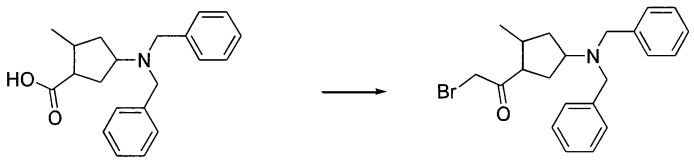
Nạp vào bình đáy tròn etyl 2-metyl-4-oxoxyclopentancarboxylat (10,0 g, 58,8 mmol) và DCE (180 mL), Làm lạnh dung dịch này đến nhiệt độ khoảng 0°C và bổ sung nhỏ giọt AcOH (5,7 mL, 100 mmol) và dibenzylamin (11,3 mL, 58,8 mmol), dẫn đến tạo thành huyền phù đặc. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 10°C và natri triaxetoxybohydrua (21,2 g, 100 mmol) được bổ sung từng phần. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 20 giờ, sau đó rót từ từ vào trong dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa được khuấy (300 mL) và khuấy trong khoảng 20 phút. Tách riêng các lớp này và chiết pha chứa nước bằng DCM (3 x 100 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 100 mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế dầu màu vàng thô thông qua sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-30% EtOAc trong heptan thu được *etyl 4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylat* (hỗn hợp scalemic các chất đồng phân không đối quang), chủ yếu là *(1S,2R,4S) etyl 4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylat* (15,5 g, 75%) là dầu không màu: ^{1}H NMR (pyridin-*d_5*) δ 7,53 (dd, *J*=0,9, 7,9 Hz, 4H), 7,43-7,35 (m, 4H), 7,33-7,25 (m, 2H), 4,22-4,06 (m, 2H), 3,79 (d, *J*=14,2 Hz, 2H), 3,70 (d, *J*=14,2 Hz, 2H), 3,34-3,22 (m, 1H), 2,76 (dd, *J*=7,9, 16,6 Hz, 1H), 2,25-2,13 (m, 1H), 2,09-1,94 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,52 (dd, *J*=10,5, 22,5 Hz, 1H), 1,16 (t, *J*=7,1 Hz, 3H), 0,98 (d, *J*=7.0 Hz, 3H).

Bước J: axit 4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylic



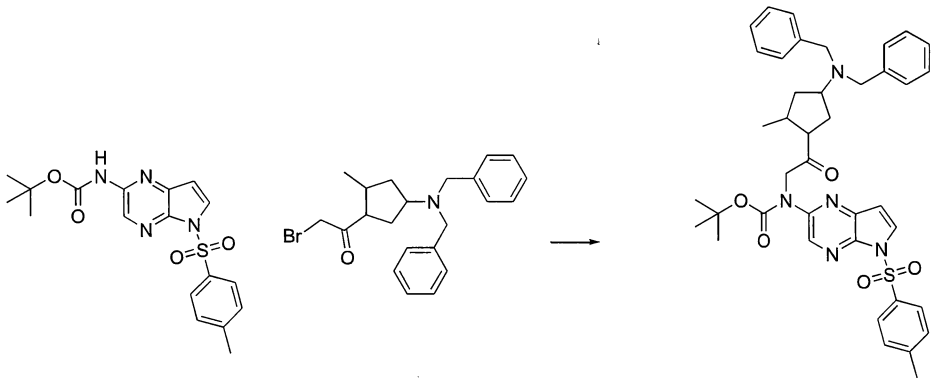
Hòa tan etyl 4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylat (3,65 g, 10,38 mmol) trong hỗn hợp chứa HCl (dung dịch 6N, 20 mL) và 1,4-dioxan (50 mL) và gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 72 giờ. Loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm. Trung hòa pha chứa nước bằng cách bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (40 mL) và chiết bằng EtOAc (50 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (40 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *axit 4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylic* (3,3 g, 98%) là chất rắn vô định hình màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,66 phút; MS *m/z* 324 $(M+H)^+$.

Bước K: 2-brom-1-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)etanon



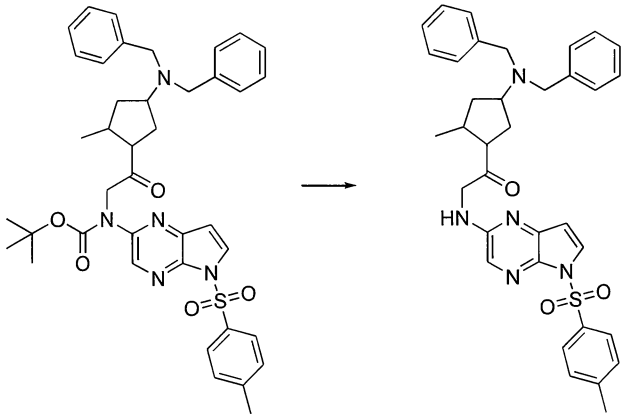
Oxalyl clorua (4,37 mL, 49,9 mmol) được bổ sung chậm vào dung dịch chứa axit 4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentancarboxylic (7,34 g, 22,7 mmol) trong DCM (100 mL), (lưu ý: sự phát khí nhẹ) sau đó bổ sung nhỏ giọt DMF (0,26 mL, 3,41 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 14 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm thu được chất rắn vô định hình màu be, hòa tan trong THF và MeCN (tỷ lệ 1:1, 100 mL). Dung dịch thu được được bổ sung vào dung dịch chứa trimetylsilyldiazometan (2 M trong Et_2O, 39,7 mL, 79 mmol) trong THF và MeCN (tỷ lệ 1:1, 100 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ khoảng 0 °C trong khoảng 3 giờ và sau đó dừng phản ứng bằng cách bổ sung nhỏ giọt HBr (48% chứa nước, 25 mL, 221 mmol). Trung hòa hỗn hợp thu được bằng cách bổ sung nhỏ giọt dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (300 mL) và tách riêng các lớp này. Lớp hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$ khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng từ 5% đến 45% EtOAc trong heptan thu được *2-brom-1-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)etanon* (6,3 g, 69%) là dầu màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,90 phút; MS *m/z* 400, 402 $(M+H)^+$.

Bước L: *tert*-butyl 2-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)-2-oxoetyl(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)carbamat



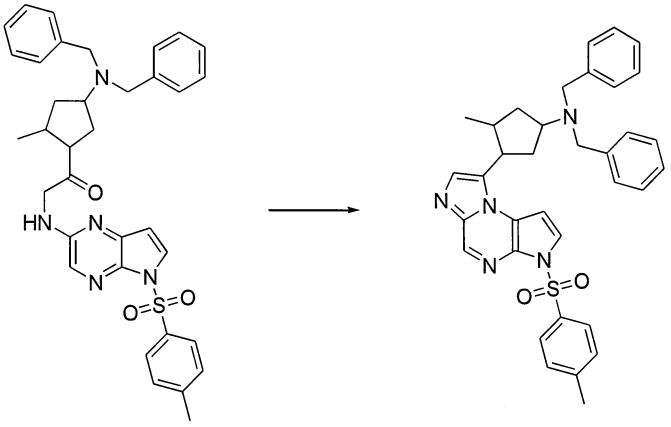
Dung dịch chứa *tert*-butyl 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-ylcarbamat (0,59 g, 1,519 mmol, Ví dụ 3 Bước E) trong DMF (5 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào huyền phù chứa NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,058 g, 1,45 mmol) trong DMF (5 mL), ở nhiệt độ khoảng 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ khoảng 0°C trong khoảng 30 phút và sau đó được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 2-brom-1-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)etanon (0,73 g, 1,8 mmol) trong DMF (10 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ khoảng 0°C trong khoảng 1 giờ và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được phân chia giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc (mỗi dung dịch 100 mL). Tách riêng pha hữu cơ, làm khô qua $MgSO_4$ khan và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *tert-butyl 2-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)-2-oxoetyl(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)carbamat* (1,04 g, 97%) là chất rắn vô định hình màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 3,30 phút; MS *m/z* 708 $(M+H)^+$.

Bước M: 1-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)-2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-ylamino)etanon



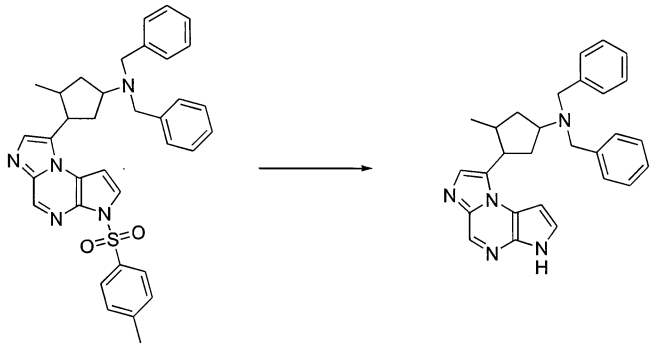
Hòa tan *tert*-butyl 2-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)-2-oxoetyl(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)carbamat (6,19 g, 8,75 mmol) trong HCl (4 N trong 1,4-dioxan, 25 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và phần còn lại được phân chia giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc (mỗi loại 100 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối (80 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *1-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)-2-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-ylamino)etanon* (5,2 g, 98%) là chất rắn vô định hình màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 3,00 phút; MS *m/z* 608 $(M+H)^+$.

Bước N: *N,N*-dibenzyl-3-metyl-4-(3-tosyl-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentanamin



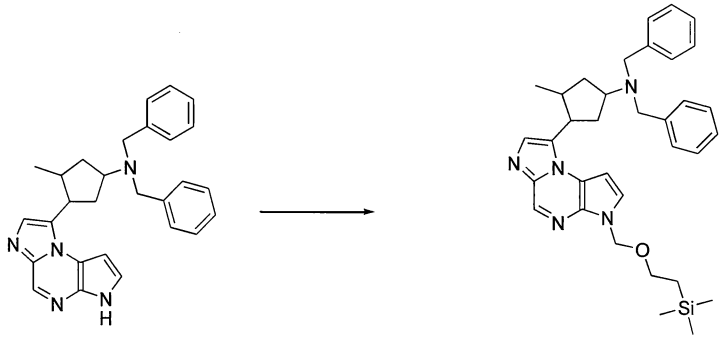
Hỗn hợp chứa 1-(4-(dibenzylamino)-2-metylxyclopentyl)-2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-ylamino)etanon (5,32 g, 8,75 mmol) và chất phản ứng Lawesson (1,88 g, 4,64 mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 2 giờ. Bổ sung tiếp chất phản ứng Lawesson (1,88 g, 4,64 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 1 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-8% MeOH trong DCM thu được *N,N-dibenzyl-3-metyl-4-(3-tosyl-3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)xyclopentanamin* (4,47 g, 87%) là chất rắn vô định hình màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,99 phút; MS *m/z* 590 $(M+H)^+$.

Bước O: *N,N*-dibenzyl-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentanamin



Hòa tan *N,N*-dibenzyl-3-metyl-4-(3-tosyl-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentan-amin (4,47 g, 7,58 mmol) trong 1,4-dioxan (40 mL). Bổ sung NaOH (dung dịch 2N, 4 mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 90°C trong khoảng 80 phút. Loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm và xử lý phần còn lại bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (70 mL) và chiết bằng DCM (2 x 60 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối (70 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-8% MeOH trong DCM thu được *N,N-dibenzyl-3-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentan-amin* (1,84 g, 56%) là dầu màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,31 phút; MS *m/z* 436 $(M+H)^+$.

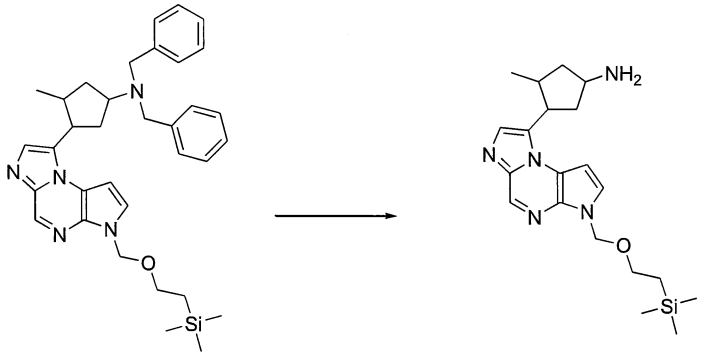
Bước P: *N,N*-dibenzyl-3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentanamin



Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa *N,N*-dibenzyl-3-(3*H*-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentanamin (3,96 g, 9,09 mmol) trong DMF (50 mL) vào huyền phù chứa natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,382 g, 9,55 mmol) trong DMF (50 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 10 phút. Bổ sung nhỏ giọt SEM clorua (1,774 mL, 10.0 mmol) và khuấy dung dịch này trong khoảng 1 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và phân

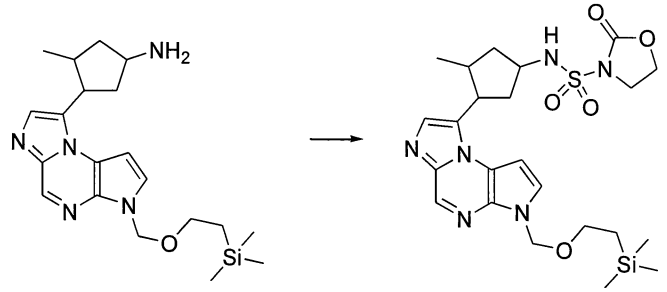
chia phần còn lại giữa nước và EtOAc (mỗi loại 200 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (100 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel, rửa giải bằng 10-80% EtOAc trong DCM thu được *N,N-dibenzyl-3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)xyclopentanamin* (3,1 g, hiệu suất 60%) là chất rắn vô định hình màu trắng đục. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 3,32 phút; MS *m/z* 566 $(M+H)^+$.

Bước Q: 3-Metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)xyclopentanamin



Cho 20% paladi hydroxit ướt trên cacbon (0,6 g, 4,27 mmol) vào dung dịch chứa *N,N*-dibenzyl-3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentanamin (3,0 g, 5,30 mmol) trong trifloetanol (200 mL). Khuấy hỗn hợp này dưới áp suất 40 psi hydro ở nhiệt độ khoảng 50°C trong khoảng 90 phút. Loại bỏ chất xúc tác này bằng cách lọc qua miếng đệm Celite® và cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được *3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)xyclopentanamin* (2,0 g, hiệu suất 98%) là chất rắn vô định hình màu nâu. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,86 phút; MS *m/z* 386 $(M+H)^+$.

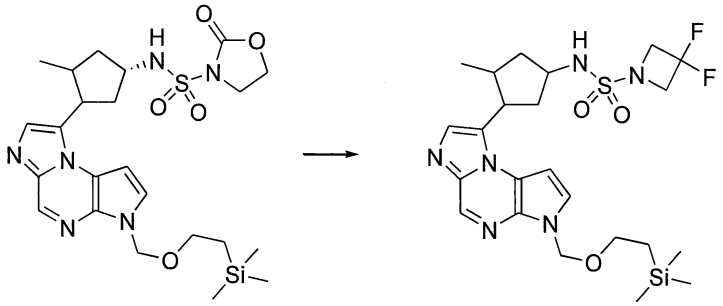
Bước R: *N*-3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo [2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamit



Bổ sung nhỏ giọt TEA (0,542 mL, 3,89 mmol) vào dung dịch chứa 3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-

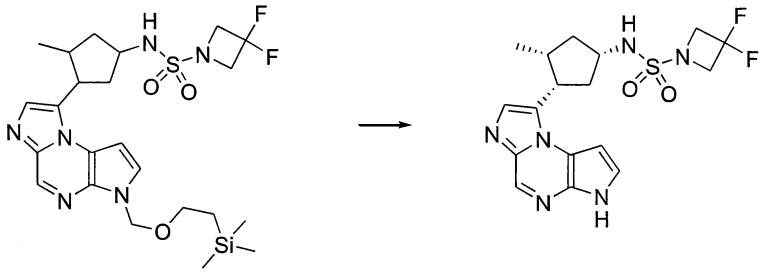
yl)xyclopentanamin (0,50 g, 1,3 mmol) và 2-cloetyl closulfonylcarbamat (0,288 g, 1,297 mmol, được điều chế như được nêu chi tiết trong Biorg. Med. Chem. Lett, **2006** *16, 3367-3370*) trong DCM (16 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và phân chia phần còn lại giữa nước và EtOAc (mỗi dung dịch 30 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (20 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel (0% DCM trong 5 phút, sau đó đến 6% MeOH trong DCM trong 30 phút tiếp nữa) thu được *N-3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamit* (0,24 g, hiệu suất 35%) là chất rắn màu trắng đục. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,42 phút; MS *m/z* 535 $(M+H)^+$.

Bước S: 3,3-diflo-*N*-3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)azetidin-1-sulfonamit



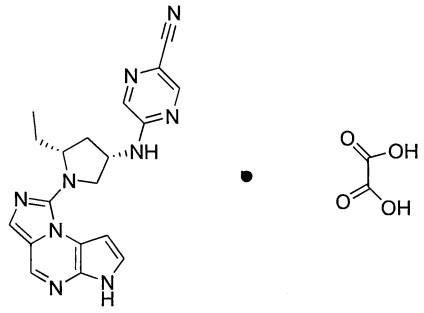
Cho (3,3-difloazetidin hydroclorua (0,07 g, 0,539 mmol, Matirx Scientific) và DIEA (0,196 mL, 1,122 mmol) vào dung dịch chứa 3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)-2-oxooxazolidin-3-sulfonamit (0,24 g, 0,449 mmol) trong MeCN (1,5 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này trong vi sóng ở nhiệt độ khoảng 120°C trong khoảng 30 phút. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và phân chia phần còn lại giữa dung dịch bão hòa chứa amoni clorua trong nước và EtOAc (mỗi dung dịch 20 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (10 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc thu được *3,3-diflo-N-3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)azetidin-1-sulfonamit* (0,2 g, hiệu suất 82%) là chất rắn vô định hình màu trắng đục. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,61 phút; MS *m/z* 541 $(M+H)^+$.

Bước T: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentyl)-3,3-difloazetidin-1-sulfonamit



Cho TFA (0,9 mL) vào dung dịch chứa 3,3-diflo-*N*-3-metyl-4-(3-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclopentyl)azetidin-1-sulfonamit (0,20 g, 0,370 mmol) trong DCM (2,5 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ. Loại bỏ các dung môi dưới áp suất giảm và làm khô phần còn lại dưới chân không cao. Hòa tan phần còn lại trong 1,4-dioxan (3 mL) và dung dịch amoni hydroxit 28% trong nước (2,5 mL) và gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 2 giờ. Loại bỏ các dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng sử dụng quy trình chung **AA** (Bảng 2, Phương pháp **32**, R_t = 15,3 phút, hoặc = âm) thu được *N-((1S,3S,4R)-3-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)-4-metylxyclopentyl)-3,3-difloazetidin-1-sulfonamit* (0,077 g, 51%) là chất rắn màu vàng. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,75 phút; MS *m/z* 411 $(M+H)^+$.

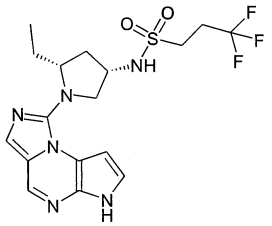
Ví dụ 26*: 5-((3*S*,5*R*)-5-etyl-1-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-ylamino)pyrazin-2-carbonitril oxalat



Cho vào bột nhão paladi hydroxit trên cacbon (20 mol%, 0,082 g, 0,582 mmol) trong EtOH (5 mL) dung dịch chứa 1-((2*R*,4*S*)-4-azido-2-etylpyrolidin-1-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (0,115 g, 0,388 mmol, được điều chế sử dụng **E** từ

(2*R*,4*S*)-*tert*-butyl-4-azido-2-etylpyrolidin-1-carboxylat (được tổng hợp như được mô tả trong. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1598-1611) bằng HCl, **J** bằng Ví dụ 5, Bước C, **OO**, **D** bằng NaOH) trong EtOH (2 mL). Sục vào hỗn hợp phản ứng này khí hydro và bầu khí hydro được duy trì thông qua khí cầu. Sau khoảng 2 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng và bổ sung 5-clopyrazin-2-carbonitril (0,013 g, 0,019 mmol, ArkPharm). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 70 °C. Sau khoảng 7 giờ, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng nước (5 mL). Thu kết tủa thu được bằng cách lọc thu được sản phẩm là bazơ tự do. Hòa tan chất rắn này trong EtOAc (5 mL) và bổ sung axit oxalic dihydrat (0,054 g, 0,43 mmol). Các chất rắn này được siêu âm nhanh kèm gia nhiệt nhẹ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ môi trường, thu các chất rắn bằng cách lọc và làm khô trong chân không thu được *5-((3S,5R)-5-etyl-1-(6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-ylamino)pyrazin-2-carbonitril oxylat,* (0,100 g, 56%) là chất rắn màu nâu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,80 phút; MS *m/z*: 374 $(M+H)^+$.

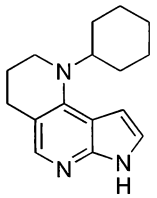
Ví dụ 27*: *N*-((3*S*,5*R*)-5-etyl-1-(6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-yl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit



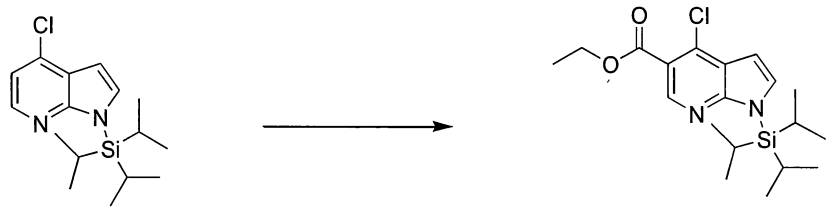
Cho vào huyền phù paladi hydroxit trên cacbon (20 mol%, 0,013 g, 0,019 mmol) trong EtOH (5 mL) dung dịch chứa 1-((2*R*,4*S*)-4-azido-2-etylpyrolidin-1-yl)-6*H*-imidazo[1,5-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin (0,110 g, 0,371 mmol, được điều chế sử dụng **E** từ (2*R*,4*S*)-*tert*-butyl-4-azido-2-etylpyrolidin-1-carboxylat (được tổng hợp như được mô tả trong. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1598-1611) bằng HCl, **J** bằng Ví dụ 5, Bước C, **OO**, **D** bằng NaOH) trong EtOH (2 mL). Sục khí hydro vào hỗn hợp phản ứng này và bầu khí hydro được duy trì thông qua khí cầu. Sau khoảng 2 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng và cô đặc dưới áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại trong DCM (5 mL) và bổ sung 3,3,3-triflopropan-1-sulfonyl clorua (0,080 g, 0,41 mmol, Matrix). Sau khoảng 15 giờ, bổ sung tiếp 3,3,3-triflopropan-1-sulfonyl clorua (80 mg, 0.408 mmol, Matrix). Sau khoảng 2 ngày, phân chia hỗn hợp phản ứng này giữa EtOAc (10 mL) và nước muối (10 mL).

Tách riêng lớp hữu cơ, làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc thu được *N-((3S,5R)-5-etyl-1-(6H-imidazo[1,5-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-1-yl)pyrolidin-3-yl)-3,3,3-triflopropan-1-sulfonamit* (0,025 g,16%) là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,81 phút; MS *m/z*: 431 $(M+H)^+$.

Ví dụ 28: 1-xyclohexyl-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-pyrolo[2,3-*h*][1,6]naphthyridin

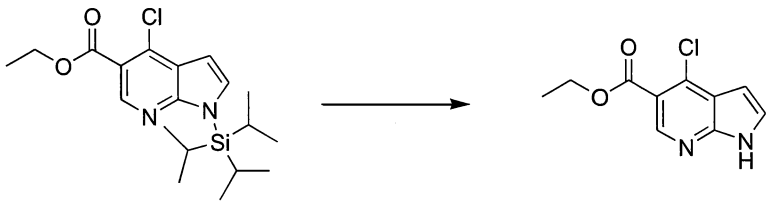


Bước A: etyl 4-clo-1-(triisopropylsilyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-carboxylat



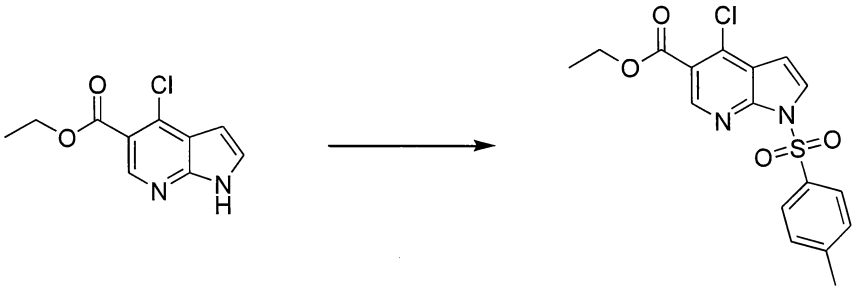
Bổ sung nhỏ giọt *sec*-buLi (1,4 M trong xyclohexan, 15,4 mL, 21,6 mmol) vào dung dịch chứa 4-clo-1-(triisopropylsilyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin (3,03 g, 9,81 mmol, Adesis) trong THF (49 mL) ở nhiệt độ khoảng -78 °C. Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ khoảng -78 °C trong khoảng 1 giờ trước khi bổ sung nhanh etyl cloformat (2,36 mL, 24,5 mmol). Để ấm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng 40 phút. Dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (25 mL). Bổ sung EtOAc (50 mL) và nước (50 mL) và tách riêng các lớp này. Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 20 mL) và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 20 mL). Làm khô các chất hữu cơ qua Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc đến khô dưới áp suất giảm thu được dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% EtOAc trong heptan thu được *etyl 4-clo-1-(triisopropylsilyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-carboxylat* (3,78 g, 98%) là dầu màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 3,98 phút; MS *m/z*: 381 $(M+H)^+$.

Bước B: etyl 4-clo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-carboxylat



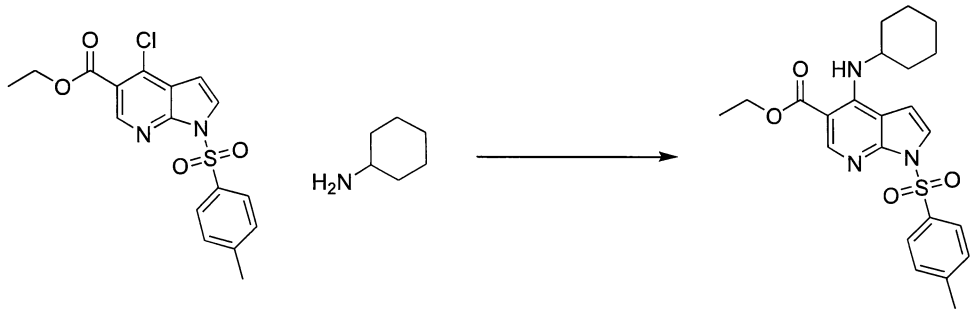
Cho nhỏ giọt TBAF (1.0 M trong THF, 12,6 mL, 12,6 mmol) vào dung dịch chứa etyl 4-clo-1-(triisopropylsilyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-carboxylat (4,30 g, 11,3 mmol) trong THF (57 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 0°C trong khoảng 1 giờ. Làm ấm phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong khoảng 30 phút. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và phân chia dầu thu được giữa EtOAc và nước muối (mỗi dung dịch 100 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Nghiền phần còn lại với DCM và lọc thu được *etyl 4-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-carboxylat* (1,32 g, 52%) là chất rắn màu trắng đục: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,07 phút; MS *m/z*: 225 $(M+H)^+$.

Bước C: etyl 4-clo-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-carboxylat



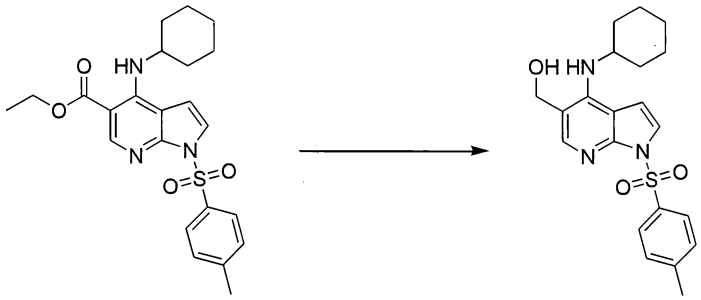
Cho natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,400 g, 10,00 mmol) vào dung dịch chứa etyl 4-clo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-carboxylat (1,32 g, 5,88 mmol) trong DMF (39 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong khoảng 15 phút. Dung dịch chứa 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (2,24 g, 11,8 mmol) trong DMF (17 mL) được bổ sung nhỏ giọt và để ấm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và phân chia phần còn lại giữa EtOAc và nước (mỗi loại 25 mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 25 mL) và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Nghiền chất rắn này bằng heptan, và lọc kết tủa này thu được *etyl 4-clo-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-carboxylat* (2,28 g, 102%, độ tinh khiết 90%) là chất rắn màu trắng: LCMS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,64 phút; MS *m/z*: 379 $(M+H)^+$.

Bước D: etyl 4-(xyclohexylamino)-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-carboxylat



Cho xyclohexanamin (1,24 mL, 10,8 mmol) vào dung dịch chứa etyl 4-clo-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-carboxylat (2,28 g, 5,42 mmol) trong *n*-BuOH (21 mL). Dung dịch thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 110°C trong khoảng 18 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và pha loãng bằng nước và DCM (mỗi loại 50 mL). Tách riêng các lớp này và lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc đến khô dưới áp suất giảm. Nghiền phần còn lại với heptan và lọc kết tủa này thu được *etyl 4-(xyclohexylamino)-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-carboxylat* (1,74 g, 73%) là chất rắn màu vàng nhạt: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 3,18 phút; MS *m/z*: 442 $(M+H)^+$.

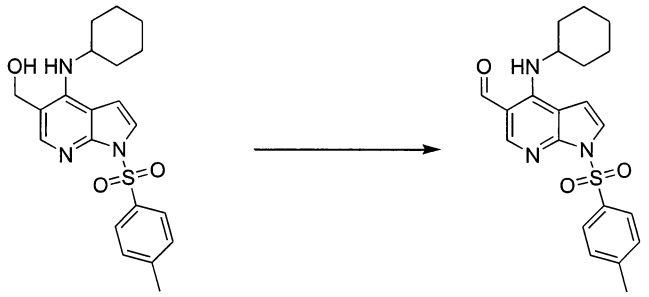
Bước E: (4-(xyclohexylamino)-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)metanol



Bổ sung nhỏ giọt DIBAL-H (1 M trong hexan, 6,60 mL, 6,60 mmol) vào dung dịch chứa etyl 4-(xyclohexylamino)-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-carboxylat (1,71 g, 3,88 mmol) trong toluen (43,1 mL) ở nhiệt độ khoảng -78°C. Khuấy phản ứng này trong khoảng 1 giờ ở nhiệt độ khoảng -78°C và làm ấm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng 1 giờ. Dừng phản ứng bằng dung dịch kali natri tartrat bão hòa (15 mL) và khuấy hỗn hợp này trong khoảng 1 giờ. Bổ sung EtOAc (25 mL) và tách riêng các lớp này. Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc qua miếng đệm silicagel trong khi rửa bằng EtOAc (20 mL), và cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-50% EtOAc trong DCM thu được *(4-(xyclohexylamino)-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-*

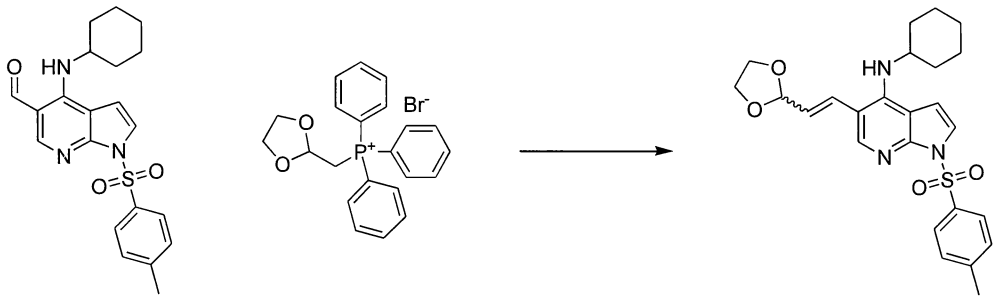
yl)metanol (1,24 g, 80%) là chất rắn màu trắng đục: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,51 phút; MS *m/z*: 400 $(M+H)^+$.

Bước F: 4-(xyclohexylamino)-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-carbaldehyt



Khuấy hỗn hợp chứa (4-(xyclohexylamino)-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)metanol (1,12 g, 2,80 mmol) và mangan dioxit (5,48 g, 63,1 mmol) trong clorofom (70 mL) ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng clorofom (100 mL) và lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng đệm Celite® trong khi rửa bằng cloform (50 mL). Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được *4-(xyclohexylamino)-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-carbaldehyt* (0,975 g, 87%) là chất rắn màu trắng đục: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,70 phút; MS *m/z*: 398 $(M+H)^+$.

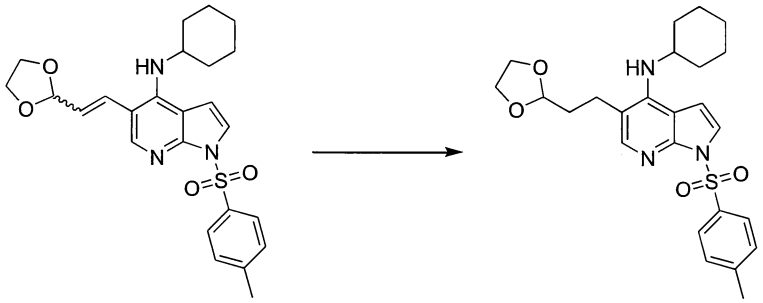
Bước G: (*E*/*Z*)-5-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)vinyl)-*N*-xyclohexyl-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-amin



Nạp vào bình được làm khô trong lò dưới khí nitơ ((1,3-dioxolan-2-yl)metyl)triphenylphosphoni bromua (2,23 g, 5,19 mmol) và THF (14 mL). Làm lạnh bình này đến nhiệt độ khoảng 0°C trong bể đá và bổ sung kali *tert*-butoxit (0,591 g, 5,00 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong khoảng 30 phút ở nhiệt độ khoảng 0°C và dung dịch chứa 4-(xyclohexylamino)-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-carbaldehyt (0,750 g, 1,89 mmol) trong THF (4 mL) được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng 10 phút. Để ấm phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng 16 giờ. Bổ sung nước (10 mL) và chiết hỗn hợp phản ứng này bằng Et_2O (3 x 10 mL). Làm khô các phần chiết

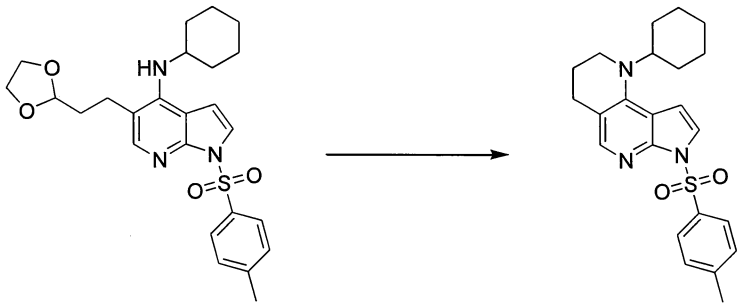
hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế dầu thô này bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng từ 0-50% EtOAc trong DCM thu được *5-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)vinyl)-N-xyclohexyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-amin* (0,590 g, 67%) là hỗn hợp chứa các chất đồng phân *E* và *Z*: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,69 phút, 1,73 phút; MS *m/z*: 468 $(M+H)^+$, 468 $(M+H)^+$.

Bước H: 5-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)etyl)-*N*-xyclohexyl-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-amin



Cho paladi trên cacbon (10 mol%, 0,092 g, 0,086 mmol) vào dung dịch chứa (*E*/*Z*)-5-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)vinyl)-*N*-xyclohexyl-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-amin (0,512 g, 1,10 mmol) trong EtOAc (19 mL). Sục vào hỗn hợp phản ứng này khí hydro và để dưới khí hydro sử dụng khí cầu trong khoảng 1,5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng đệm Celite® trong khi rửa bằng EtOAc (10 mL) và cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được *5-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)etyl)-N-xyclohexyl-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-amin* (0,499 g, 97%) là bọt màu trắng đục: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,84 phút; MS *m/z*: 470 $(M+H)^+$.

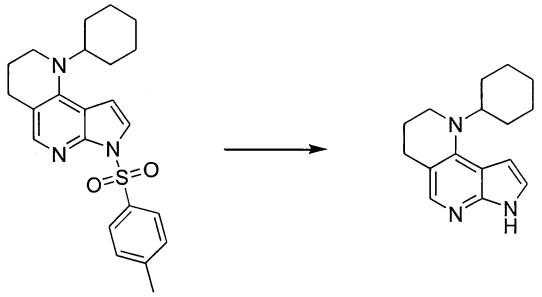
Bước I: 1-xyclohexyl-7-tosyl-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-pyrolo[2,3-*h*]-[1,6]naphthyridin



Cho nhỏ giọt dung dịch HCl (12 N, 0,186 mL, 2,23 mmol) vào dung dịch chứa 5-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)etyl)-*N*-xyclohexyl-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-amin (0,209 g, 0,445 mmol) trong EtOH (2 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ khoảng 40 °C trong khoảng 2 giờ và sau đó làm mát đến nhiệt độ khoảng 0°C trong bể đá. Natri

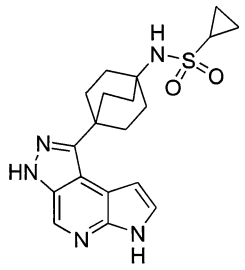
bohydrua (0,118 g, 3,12 mmol) được bổ sung từng phần và làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường. Sau khoảng 2 giờ, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và phân chia phần còn lại giữa EtOAc và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL mỗi loại). chiết pha nước bằng EtOAc (2 x 5 mL) và rửa các chất hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối (mỗi loại 5 mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng 0-50% EtOAc trong heptan thu được *1-xyclohexyl-7-tosyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pyrolo[2,3-h]-[1,6]naphthyridin* (0,138 g, 75%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 3,01 phút; MS *m/z*: 410 $(M+H)^+$.

Bước J: 1-xyclohexyl-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-pyrolo[2,3-*h*][1,6]naphthyridin

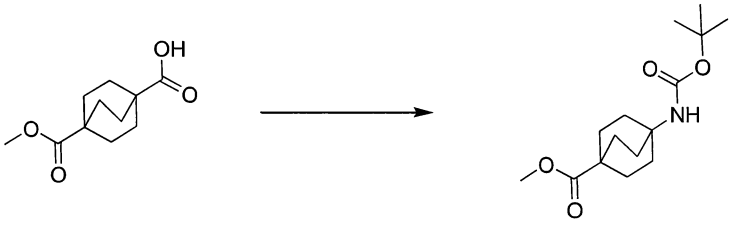


Cho dung dịch NaOH (2 N, 0,32 mL, 0,65 mmol) vào dung dịch chứa 1-xyclohexyl-7-tosyl-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-pyrolo[2,3-*h*][1,6]naphthyridin (0,132 g, 0,323 mmol) trong 1,4-dioxan (2,2 mL). Gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 96 giờ. Bổ sung dung dịch NaOH (5 N, 0,129 mL, 0,646 mmol) và tiếp tục phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 18 giờ. Bổ sung dung dịch NaOH (5 N, 0,065 mL, 0,323 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 100°C trong khoảng 4 giờ. Làm mát phản ứng này đến nhiệt độ môi trường, bổ sung EtOAc và nước (mỗi loại 5mL) và tách riêng các lớp này. Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 5 mL) và rửa các chất hữu cơ kết hợp bằng nước và nước muối (mỗi loại 5 mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-100% (95/4,5/0,5) DCM/MeOH/DEA trong DCM thu được *1-xyclohexyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pyrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin* (0,052 g, 64%) là chất rắn màu nâu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,88 phút; MS *m/z*: 256 $(M+H)^+$.

Ví dụ 29: *N*-(4-(3,6-dihydropyrazolo[4,3-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)xyclopropansulfonamit

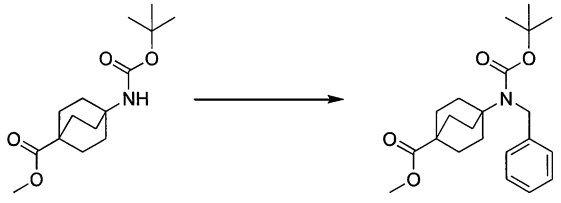


Bước A: metyl 4-(*tert*-butoxycarbonylamino)bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat



Cho DPPA (7,37 mL, 34,2 mmol) và TEA (4,76 mL, 34,2 mmol) vào dung dịch chứa axit 4-(metoxycarbonyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic (7,25 g, 34,2 mmol, Prime Organics) trong toluen (150 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 giờ. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 110°C trong khoảng 1 giờ và bổ sung *tert*-butanol (16,1 mL, 171 mmol) và gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 110°C trong khoảng 14 giờ. Làm mát phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 50 mL) và nước muối (50 mL). Làm khô các chất hữu cơ qua Na_2SO_4 khan lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% MeOH trong DCM thu được *metyl 4-(tert-butoxycarbonylamino) bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat* (4,18 g, 43%) là chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,32 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,95 - 1,76 (m, 12H), 1,42 (s, 9H).

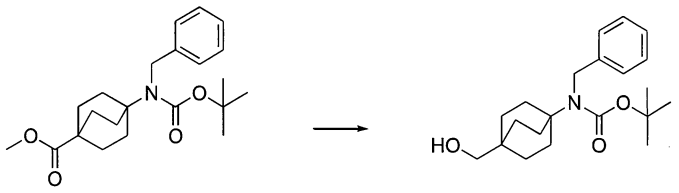
Bước B: metyl 4-(benzyl(*tert*-butoxycarbonyl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat



Cho natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,706 g, 17,6 mmol) vào dung dịch chứa metyl 4-(*tert*-butoxycarbonylamino)bixyclo[2,2,2]octan-1-carboxylat

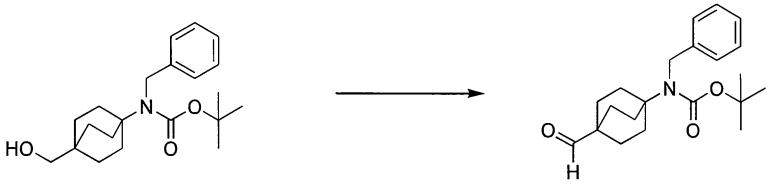
(2,50 g, 8,82 mmol) trong DMF (42 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 30 phút ở nhiệt độ khoảng 0°C và bổ sung TBAI (0,652 g, 1,76 mmol) và benzyl bromua (2,10 mL, 17,7 mmol). Làm ấm phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và tiếp tục khuấy trong khoảng 5 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và hấp thu phần còn lại trong DCM (50 mL) và nước (30 mL). Tách riêng các lớp này và rửa pha hữu cơ bằng nước muối (30 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế dầu thu được bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-30% EtOAc trong heptan thu được *metyl 4-(benzyl(tert-butoxycarbonyl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat* (2,71 g, 82%) là dầu không màu trong: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 3,09 phút; MS *m/z*: 374 $(M+H)^+$.

Bước C: *tert*-butyl benzyl(4-(hydroxymetyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat



Cho lithi bohydrua (0,350 g, 14,46 mmol) vào dung dịch chứa metyl 4-(benzyl(*tert*-butoxycarbonyl)amino)bixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat (2,70 g, 7,23 mmol) trong THF (24 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng 16 giờ. Phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ khoảng 0°C và bổ sung cẩn thận nước (15 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và được pha loãng bằng EtOAc (20 mL). Tách riêng các lớp này và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (2 x 20 mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *tert-butyl benzyl(4-(hydroxymetyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat* (2,31 g, 92%) là bọt nhầy màu trắng đục: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,67 phút; MS *m/z*: 346 $(M+H)^+$.

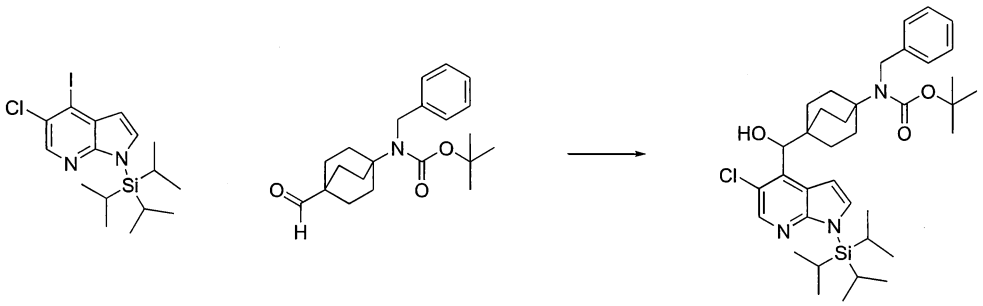
Bước D: *tert*-butyl benzyl(4-formylbixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat



Cho Dess-Martin periodinan (4,24 g, 9,99 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl benzyl(4-(hydroxymetyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat (2,30 g, 6,66 mmol) trong DCM (17 mL). Sau khoảng 4 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DCM (20 mL)

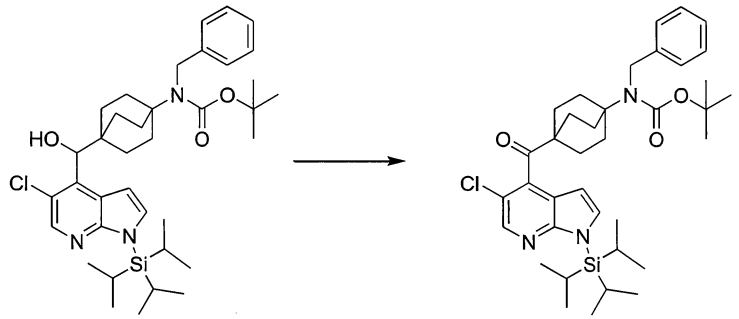
và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 30 mL), nước muối (30 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế dầu thu được bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-40% EtOAc trong heptan thu được *tert-butyl benzyl(4-formylbixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat* (1,10 g, 48%) là dầu không màu trong: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,97 phút; MS *m/z*: 344 $(M+H)^+$.

Bước E: *tert*-butyl benzyl(4-((5-clo-1-(triisopropylsilyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)(hydroxy)metyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat



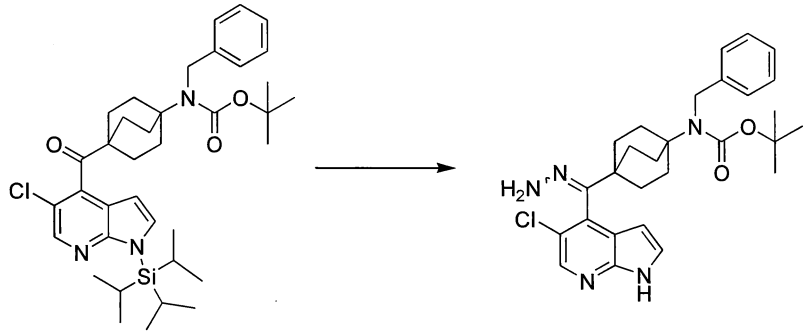
Cho *n*-buLi (dung dịch 1,6M trong hexan, 2,00 mL, 3,20 mmol) vào dung dịch chứa 5-clo-4-iodo-1-(triisopropylsilyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin (1,33 g, 3,06 mmol, Adesis) trong THF (25 mL) ở nhiệt độ khoảng -78 °C với tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong không vượt quá khoảng -70°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 45 phút và dung dịch chứa *tert*-butyl benzyl(4-formylbixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat (1,05 g, 3,06 mmol) trong THF (6 mL) được bổ sung nhỏ giọt. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng -78 °C trong khoảng 1 giờ và làm ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng 1 giờ. Bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa và EtOAc (mỗi loại 10 mL) và tách riêng các lớp này. Chiết pha nước bằng EtOAc (2 x 10 mL) và rửa các chất hữu cơ gom được bằng nước muối (10 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế dầu còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-40% EtOAc trong heptan thu được *tert-butyl benzyl(4-((5-clo-1-(triisopropylsilyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)(hydroxy)metyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat* (1,27 g, 64%) là dầu không màu trong: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **o**) R_t = 3,78 phút; MS *m/z*: 652 $(M+H)^+$.

Bước F: *tert*-butyl benzyl(4-(5-clo-1-(triisopropylsilyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-carbonyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat



Cho Dess-Martin periodinan (1,64 g, 3,86 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl benzyl(4-((5-clo-1-(triisopropylsilyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)(hydroxy)metyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat (1,26 g, 1,93 mmol) trong DCM (10 mL). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 3 giờ và được pha loãng bằng DCM (10 mL). Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 15 mL), nước muối (15 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế dầu thu được bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-25% EtOAc trong heptan thu được *tert-butyl benzyl(4-(5-clo-1-(triisopropylsilyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-carbonyl)-bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat* (0,965 g, 77%) là dầu màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (s, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 3H), 7,23 - 7,08 (m, 3H), 6,23 (d, J = 3,5, 1H), 4,53 (s, 2H), 2,13 - 2,03 (m, 6H), 1,95 – 1,83 (m, 6H), 1,81 – 1,74 (m, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,12 - 1,06 (m, 18H).

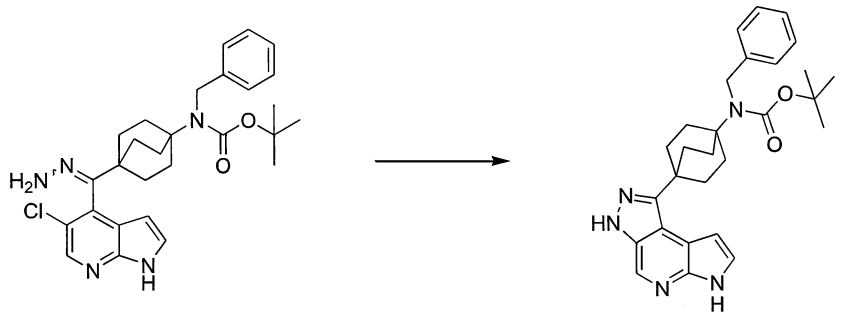
Bước G: *tert*-butyl benzyl(4-((5-clo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-(hydrazono)-metyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat



Cho hydrazin (1,85 mL, 58,8 mmol) và AcOH (0,337 mL, 5,88 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl benzyl(4-((5-clo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)(hydrazono) metyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat (0,765 g, 1,18 mmol) trong EtOH (4 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 6 ngày. Làm mát phản ứng này

đến nhiệt độ môi trường và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Bổ sung EtOAc và nước (mỗi loại 5mL) và tách riêng các lớp này. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (5 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế dầu này bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% MeOH trong DCM thu được *tert-butyl benzyl(4-((5-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-)(hydrazono)metyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat* (0,631 g, 84%, độ tinh khiết 95%) là chất rắn màu trắng đục: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,72 phút, MS *m/z*: 508 $(M+H)^+$.

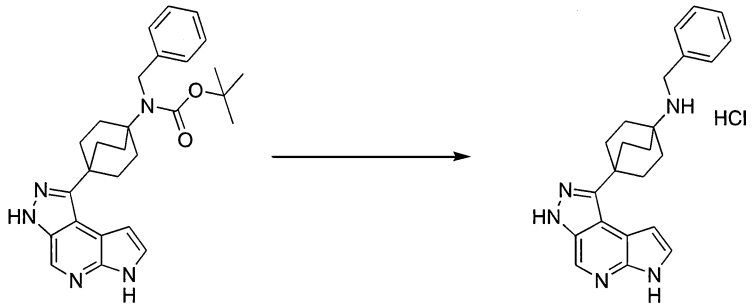
Bước H: *tert*-butyl benzyl(4-(3,6-dihydropyrazolo[4,3-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl)bicycle[2.2.2]octan-1-yl)carbamat



Nạp vào bình phản ứng vi sóng *tert*-butyl benzyl(4-((5-clo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-)(hydrazono)metyl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat (0,700 g, 1.38 mmol) và NMP (11 mL). Natri *tert*-butoxit (0,331 g, 3,44 mmol), paladi axetat (0,031 g, 0,14 mmol) và *(R)*-1-[(*S*)-2-(dixyclohexylphosphino)ferrocenyl]etyl-di-*tert*-butylphosphin (0,076 g, 0,14 mmol), mỗi loại được nạp tuần tự theo một phần vào dung dịch này. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong vi sóng Biotage ở nhiệt độ khoảng 150 °C trong khoảng 2 giờ (áp suất tối đa 250psi, độ biến đổi 1 phút, tối đa 150 oát). Lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng đệm Celite® trong khi rửa bằng EtOAc (15 mL), và cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm. Chuyển nguyên liệu thu được vào bình vi sóng và bổ sung natri *tert*-butoxit (0,331 g, 3,44 mmol), paladi axetat (0,031 g, 0,138 mmol) và *(R)*-1-[(*S*)-2-(dixyclohexylphosphino)ferrocenyl]-etyl-di-*tert*-butylphosphin (0,076 g, 0,138 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong vi sóng Biotage ở nhiệt độ khoảng 160 °C trong khoảng 2 giờ (áp suất tối đa 250psi, độ biến đổi 1 phút, tối đa 150 oát). Lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng đệm Celite® trong khi rửa bằng EtOAc (20 mL). Bổ sung nước (15 mL) và tách riêng các lớp này. Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 10 mL) và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước (3 x 10 mL) và nước muối (5 x 15 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại màu tối bằng sắc

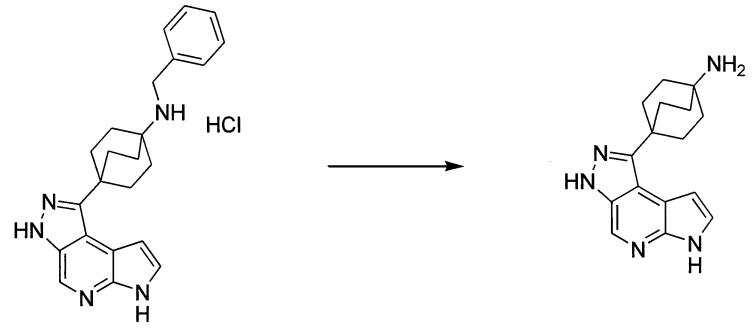
ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 10-100% EtOAc trong heptan thu được *tert-butyl benzyl(4-(3,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)bicycle[2.2.2]octan-1-yl)carbamat* (0,281 g, 40%) là chất rắn màu nâu sáng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,57 phút; MS *m/z*: 472 $(M+H)^+$.

Bước I: *N*-benzyl-4-(3,6-dihdropyrazolo[4,3-*d*]pyrrol[2,3-*b*]pyridin-1-yl)bixyclo [2.2.2]octan-1-amin hydroclorua



Cho dung dịch HCl (4 M trong 1,4-dioxan, 0,58 mL, 2,3 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl benzyl(4-(3,6-dihydropyrazolo[4,3-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbamat (0,280 g, 0,543 mmol) trong 1,4-dioxan (4mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 2 giờ. Làm mát phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và lọc kết tủa này trong khi rửa bằng lượng tối thiểu Et_2O. Làm khô chất rắn này dưới chân không thu được *N-benzyl-4-(3,6-dihdropyrazolo[4,3-d]pyrrol[2,3-b]pyridin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-amin hydroclorua* (0,216 g, 98%) là chất rắn màu nâu vàng,: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,46 phút; MS *m/z*: 372 $(M+H)^+$.

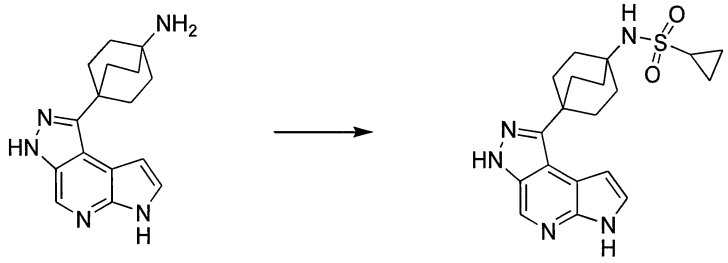
Bước J: 4-(3,6-dihydropyrazolo[4,3-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl)bixyclo[2.2.2] octan-1-amin



Cho amoni format (0,116 g, 1,84 mmol) và 20% $PdOH_2$ trên cacbon (0,039 g, 0,055 mmol) vào dung dịch chứa *N*-benzyl-4-(3,6-dihydropyrazolo[4,3-*d*]pyrolo[2,3-

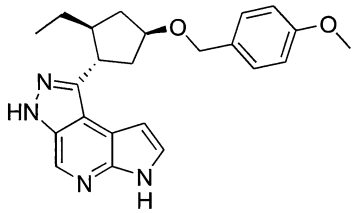
b]pyridin-1-yl)bixyclo[2,2,2]octan-1-amin hydroclorua (0,150 g, 0,368 mmol) trong MeOH (6mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 65°C trong khoảng 2 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng đệm Celite® trong khi rửa bằng EtOAc (khoảng 10 mL) và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Bổ sung nước và EtOAc (mỗi loại 10 mL) và tách riêng các lớp này. Chiết lớp nước bằng EtOAc (5 x 5 mL) và làm khô các chất hữu cơ kết hợp qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *4-(3,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-amin* (0,073 g, 71%) là bọt màu trắng đục: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,08 phút; MS *m/z*: 282 $(M+H)^+$.

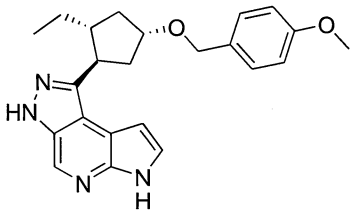
Bước K: *N*-(4-(3,6-dihydropyrazolo[4,3-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)xyclopropansulfonamit



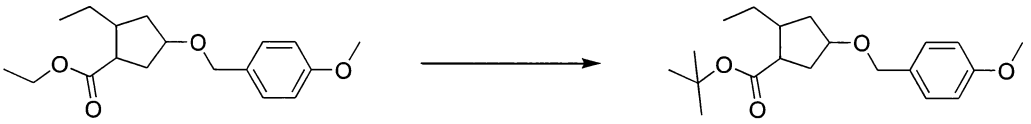
Cho TEA (0,06 mL, 0,40 mmol) và xyclopropansulfonyl clorua (0,027 mL, 0,27 mmol, Matrix) vào hỗn hợp chứa 4-(3,6-dihydropyrazolo[4,3-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-amin (0,075 g, 0,267 mmol) trong DMF (2,5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Xyclopropansulfonyl clorua (0,014 mL, 0,133 mmol, Matrix) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này và tiếp tục khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước (10 mL) và chiết bằng DCM (3 x 10 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (10 mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% MeOH trong DCM thu được *N-(4-(3,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)bixyclo[2.2.2]octan-1-yl)xyclopropansulfonamit* (0,015 g, 15%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,72 phút; MS *m/z*: 386 $(M+H)^+$.

Ví dụ 30 và 31: 1-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)-3,6-dihydropyrazolo[4,3-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin và 1-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)-3,6-dihydropyrazolo[4,3-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin





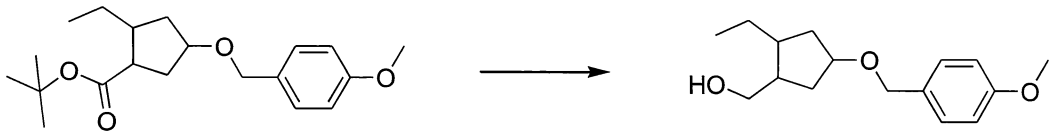
Bước A: *tert*-butyl 2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentancarboxylat



Cho dung dịch NaOH (2 N, 572 mL, 1140 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentancarboxylat (39,8 g, 130 mmol, ví dụ điều chế EE.1 chủ yếu là 1*S*, 2*R*, 4*S* và 1*R*, 2*S*, 4*R*) trong EtOH (286 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 50°C trong khoảng 16 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm. Rửa lớp nước này bằng Et_2O (2 x 300 mL), làm lạnh đến khoảng 0°C trong bể đá và axit hóa đến khoảng độ pH 1 bằng dung dịch HCl (5 N). Chiết huyền phù chứa nước này bằng EtOAc (2 x 400 mL). Rửa các chất hữu cơ kết hợp bằng nước muối (200 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc thu được 34,5 g chất rắn thô. Cho vào dung dịch chứa axit carboxylic thô này (15,0 g, 53,9 mmol) trong DMF (216 mL) iodometan (6,71 mL, 108 mmol) và K_2CO_3 (14,9 g, 108 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 48 giờ. Bổ sung nước và EtOAc (mỗi dung dịch 250 mL) và tách riêng các lớp này. Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 250 mL) và rửa các chất hữu cơ kết hợp bằng nước (250 mL), nước muối (3 x 250 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế dầu này bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-50% EtOAc trong heptan thu được metyl este (14,1 g, 48,1 mmol) là dầu màu vàng. Cho vào dung dịch chứa metyl este này (14,1 g, 48,1 mmol) trong THF (160 mL) kali *tert*-butoxit (16,2 g, 144 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 18 giờ. Bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (100 mL) và pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc (100 mL). Tách riêng các lớp này và các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế dầu còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-40% EtOAc trong heptan thu

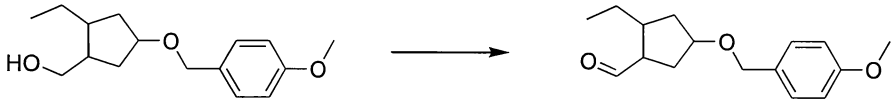
được *tert-butyl 2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentancarboxylat* (11,7 g, 73%, chủ yếu là 1*R*, 2*R*, 4*S* và 1*S*, 2*S*, 4*R*) là dầu không màu trong: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,95 phút; MS *m/z*: 335 $(M+H)^+$.

Bước B: 2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)metanol



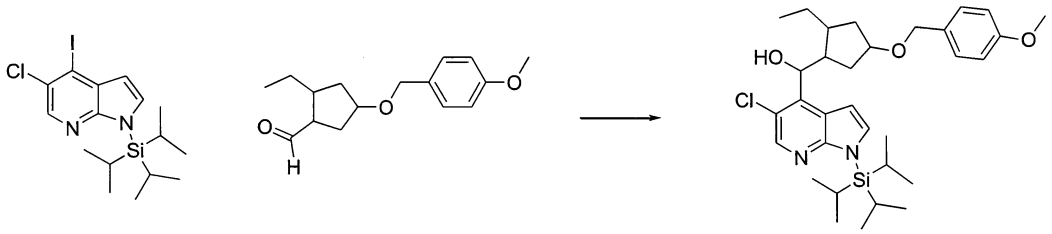
Cho nhỏ giọt LAH (2 M trong THF, 17,5 mL, 35,0 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentancarboxylat (11,7 g, 35,0 mmol) trong THF (175 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C và làm ấm từ từ hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng 1,5 giờ. Phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ khoảng 0°C trong bể đá và dừng phản ứng bằng cách bổ sung liên tục nước (150 mL nhỏ giọt), dung dịch NaOH (1 N, 150 mL) và nước (100 mL). Làm ấm hỗn hợp thu được đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng 30 phút. Lọc hỗn hợp này qua miếng đệm Celite® trong khi rửa bằng Et_2O (500 mL). Tách riêng các lớp dịch lỏng này. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (2 x 200 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)metanol* (8,62 g, 93%) là dầu màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,29 phút; MS *m/z*: 265 $(M+H)^+$.

Bước C: 2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentancarbaldehyt



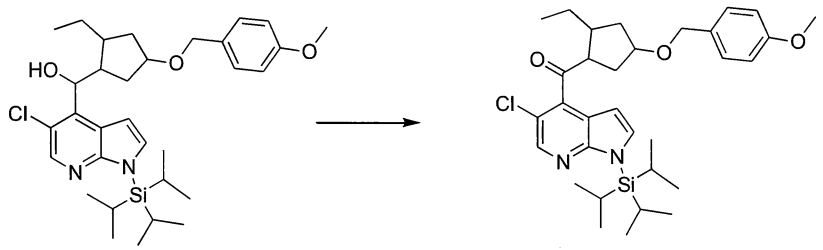
Cho Dess-Martin periodinan (20,7 g, 48,8 mmol) vào dung dịch chứa 2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)metanol (8,60 g, 32,5 mmol) trong DCM (163 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DCM (100 mL), rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 150 mL) và nước muối (150 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế dầu thu được bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-50% EtOAc trong heptan thu được *2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentancarbaldehyt* (6,93 g, 81%) là dầu màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,59 phút; MS *m/z*: 263 $(M+H)^+$.

Bước D: (5-clo-1-(triisopropylsilyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)metanol



Cho *n*-BuLi (dung dịch 1,6M trong hexan, 10,7 mL, 17,2 mmol) vào dung dịch chứa 5-clo-4-iodo-1-(triisopropylsilyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin (4,99 g, 11,5 mmol, Adesis) trong THF (90 mL) ở nhiệt độ khoảng -78 °C với tốc độ để nhiệt độ bên trong không vượt quá khoảng -70°C. Sau khi khuấy trong khoảng 45 phút ở nhiệt độ khoảng -78°C dung dịch chứa 2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentancarbaldehyt (3,00 g, 11,4 mmol) trong THF (22 mL) được bổ sung nhỏ giọt và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng -78°C trong khoảng 1 giờ. Làm ấm từ từ phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng 0,5 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng -78°C, bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (40 mL), và làm ấm hỗn hợp này đếnn nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước (10 mL) và tách riêng các lớp này. Chiết pha nước bằng EtOAc (3 x 50 mL). Rửa các chất hữu cơ kết hợp bằng nước muối (50 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế dầu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-40% EtOAc trong heptan thu được *(5-clo-1-(triisopropylsilyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)metanol* (4,47 g, 68%, độ tinh khiết 92%) là dầu màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **o**) R_t = 2,64 phút; MS *m/z*: 571 $(M+H)^+$.

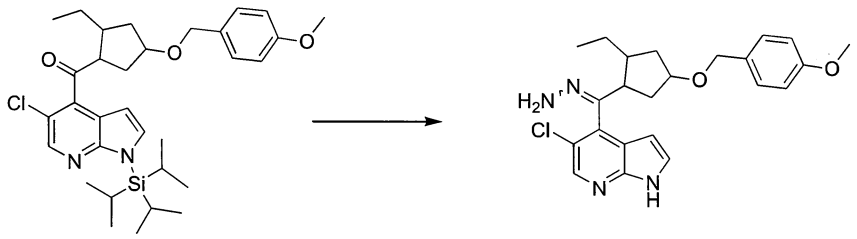
Bước E: (5-clo-1-(triisopropylsilyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)metanon



Cho Dess-Martin periodinan (4,58 g, 10,8 mmol) vào dung dịch chứa (5-clo-1-(triisopropylsilyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)metanon (4,47 g, 7,20 mmol) trong DCM (40 mL).

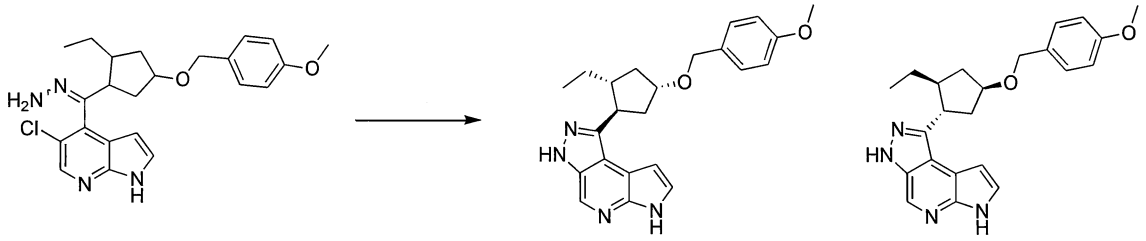
Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 90 phút. Phản ứng này được pha loãng bằng DCM (40 mL), rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 60 mL), nước muối (40 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-40% EtOAc trong heptan thu được *(5-clo-1-(triisopropylsilyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)-xyclopentyl)metanon* (3,32 g, 81%) là dầu màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **o**) R_t = 3,04 phút; MS *m/z*: 569 $(M+H)^+$.

Bước F: 5-clo-4-2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)-(hydrazono)metyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin



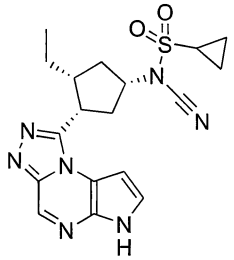
Cho hydrazin (2,78 mL, 89,0 mmol) và AcOH (0,508 mL, 8,87 mmol) vào dung dịch chứa (5-clo-1-(triisopropylsilyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-4-yl)-2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)metanon (1,01 g, 1,77 mmol) trong EtOH (5,5 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 18 giờ. Làm mát phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Bổ sung nước (20 mL) và EtOAc (25 mL) và tách riêng các lớp này. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối (mỗi dung dịch 15 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế dầu thô này bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% MeOH trong DCM thu được *5-clo-4-((2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)-(hydrazono)metyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin* (0,354 g, 47%) là bọt màu vàng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,40 phút, MS *m/z*: 427 $(M+H)^+$.

Bước G: 1-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)-3,6-dihydropyrazolo[4,3-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin và 1-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)-3,6-dihydropyrazolo[4,3-*d*]pyrolo[2,3-*b*]pyridin



Nạp vào bình phản ứng vi sóng 5-clo-4-((2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy) xyclopentyl)(hydrazono)metyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin (0,900 g, 2,11 mmol) và NMP (14,1 mL). Bổ sung tuần tự natri *tert*-butoxit (0,506 g, 5,27 mmol), paladi(II) axetat (0,047 g, 0,211 mmol) và ((*R*)-1-[(*S*)-2-(dixyclohexylphosphino)ferrocenyl]etyl-di-*tert*-butylphosphin (0,117 g, 0,211 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp này trong vi sóng ở nhiệt độ khoảng 150°C trong khoảng 1 giờ (áp suất tối đa 250psi, độ biến đổi 1 phút, tối đa 150 oát). Bổ sung EtOAc (20 mL) và lọc hỗn hợp này qua miếng đệm Celite® trong khi rửa bằng EtOAc (20 mL). Bổ sung nước (15 mL) và tách riêng các lớp này. Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 10 mL), rửa các chất hữu cơ kết hợp bằng nước (3 x 10 mL), nước muối (5 x 10 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 40-100% EtOAc trong heptan, sau đó tinh chế sử dụng quy trình chung **AA** thu được *1-((1S,2S,4R)-2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)-3,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrolo[2,3-b]pyridin* hoặc *1-((1R,2R,4S)-2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)-3,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrolo[2,3-b]pyridin* (0,065 g, 8%, Bảng 2, Phương pháp **35**, R_t = 20,0 phút, hoặc = dương) và *1-((1S,2S,4R)-2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)-3,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrolo[2,3-b]pyridin* hoặc *1-((1R,2R,4S)-2-etyl-4-(4-metoxybenzyloxy)xyclopentyl)-3,6-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrolo[2,3-b]pyridin* (0,058 g, 7%, Bảng 2, Phương pháp **35**, R_t = 23,4 phút, hoặc = âm): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,26 phút; MS *m/z*: 391 $(M+H)^+$.

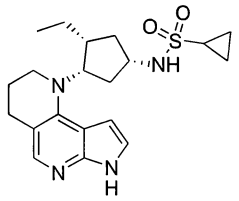
Ví dụ 32: *N*-xyano-*N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit



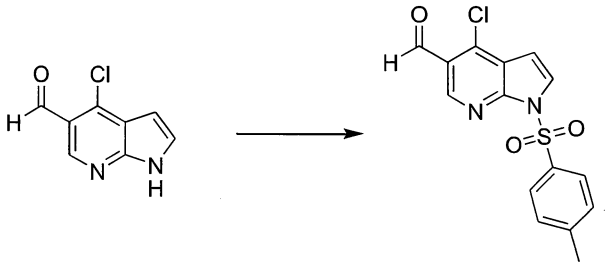
Cho KOH (0,022 g, 0,401 mmol) vào dung dịch chứa *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (0,05 g, 0,134 mmol, WO2009152133) trong DMF (4 mL), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 5 phút. Bổ sung tosyl xyanua (0,024 g, 0,134 mmol) và tiếp tục khuấy trong khoảng 2 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và phần còn

lại này được tinh chế bằng HPLC điều chế (Bảng 1, Phương pháp **q**) thu được *N-xyano-N-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit* (0,0025 g, 5%) là chất rắn màu trắng đục: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,84 phút; MS *m/z*: 400 $(M+H)^+$.

Ví dụ 33*: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-pyrolo[2,3-*h*][1,6]naphthyridin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit

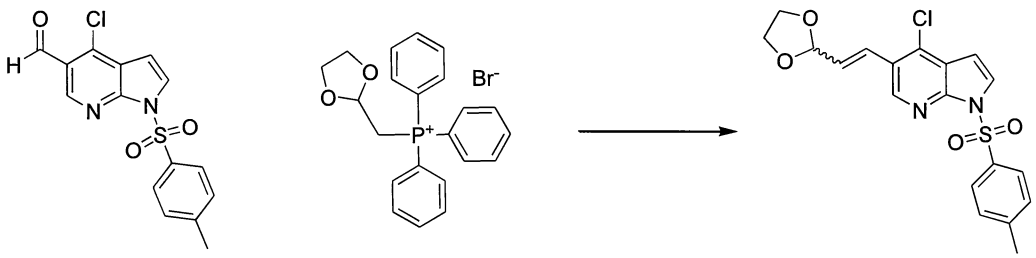


Bước A: 4-clo-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-carbaldehyt



Cho NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,500 g, 12,5 mmol) vào huyền phù chứa 4-clo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-carbaldehyt (2,00 g, 11,1 mmol, Adesis) trong DMF (30 mL) tạo thành dung dịch màu vàng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 30 phút, sau đó bổ sung 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (2,40 g, 12,6 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 30 phút và rót vào trong nước đá (khoảng 50 mL). Thu chất rắn này thông qua lọc chân không, trong khi rửa bằng nước (khoảng 15 mL), và làm khô trong lò chân không thu được *4-clo-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-carbaldehyt* (3,22 g, 87%) là chất rắn màu trắng đục,: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,56 phút; MS *m/z*: 335 $(M+H)^+$.

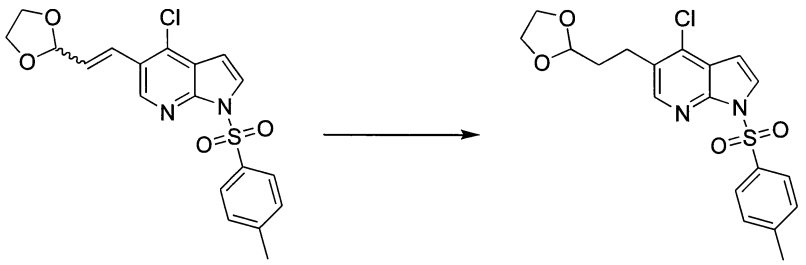
Bước B: (*E/Z*)-5-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)vinyl)-4-clo-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin



Nạp vào bình đáy tròn ((1,3-dioxolan-2-yl)metyl)triphenylphosphoni bromua (5,29 g, 12,3 mmol) và THF (29,0 mL). Làm lạnh bình này đến nhiệt độ khoảng 0°C

trong bể đá và bổ sung kali *tert*-butoxit (1,38 g, 12,3 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong khoảng 30 phút ở nhiệt độ khoảng 0°C và huyền phù chứa 4-clo-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-carbaldehyt (1,50 g, 4,48 mmol) trong THF (8,30 mL) được bổ sung nhỏ giọt. Làm ấm phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng 16 giờ. Bổ sung dung dịch natri hydroxit (2 M, 4,50 mL, 9,00 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 55°C trong khoảng 1 giờ. Bổ sung nước và ete (mỗi dung dịch 10 mL) và tách riêng các lớp này. Chiết pha nước bằng ete (3 x 10 mL), làm khô các chất hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4 khan và lọc. loại bỏ khoảng 50% dung môi dưới áp suất giảm và lọc chất hữu cơ còn lại qua silicagel, rửa bằng ete (khoảng 15 mL). Cô đặc dịch lọc này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-50% EtOAc trong DCM thu được chất rắn màu trắng. Hòa tan chất rắn này trong DMF (12 mL) và bổ sung NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,179 g, 4,49 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 30 phút, sau đó bổ sung 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (0,684 g, 3,59 mmol). Khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 30 phút và rót vào trong nước đá (khoảng 30 mL). Bổ sung EtOAc (30 mL) và tách riêng các lớp này. Chiết pha chứa nước tiếp bằng EtOAc (2 x 30 mL) và rửa các chất hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 20 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế dầu thu được bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-50% EtOAc trong heptan thu được *(E/Z)-5-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)vinyl)-4-clo-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin* (0,90 g, 50%) là bọt màu trắng đục.: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,65 phút; MS *m/z*: 405 $(M+H)^+$ và R_t = 2,70 phút; MS *m/z*: 405 $(M+H)^+$.

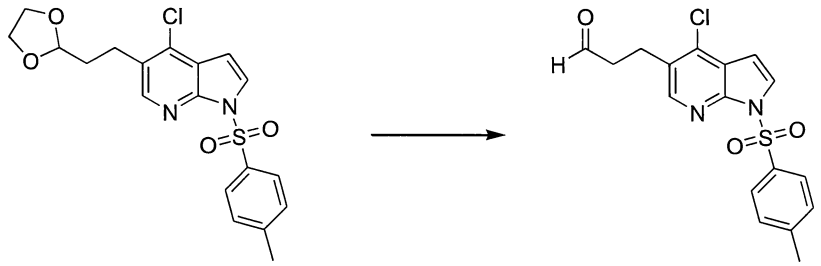
Bước C: 5-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)etyl)-4-clo-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin



Hỗn hợp chứa *(E/Z)*-5-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)vinyl)-4-clo-1-tosyl-1-pyrolo[2,3-*b*]pyridin (0,900 g, 2,22 mmol) và 10% trọng lượng Pd/C (0,118 g, 0,111 mmol) được thổi khí N_2 và được tạo chân không dưới máy hút chân không (3 lần). Sau khi hút chân không lần thứ ba, bổ sung EtOAc (23 mL). Nạp vào bình này khí N_2 và tạo chân không

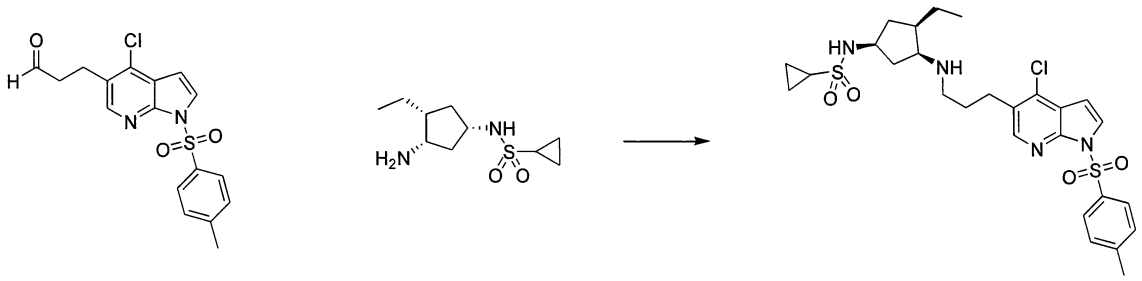
dưới máy hút chân không (3 lần). Sau khi hút chân không lần thứ 3, đặt bình này dưới khí hydro trong khoảng 1 giờ. Thay bầu khí hydro bằng N_2 và lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng đệm Celite® rửa bằng EtOAc (khoảng 10 mL) và cô đặc dịch lọc này dưới áp suất giảm thu được *5-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)etyl)-4-clo-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin* (0,530 g, 59%) là dầu được hóa rắn khi để yên: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,71 phút; MS *m/z*: 407 $(M+H)^+$.

Bước D: 3-(4-clo-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)propanal



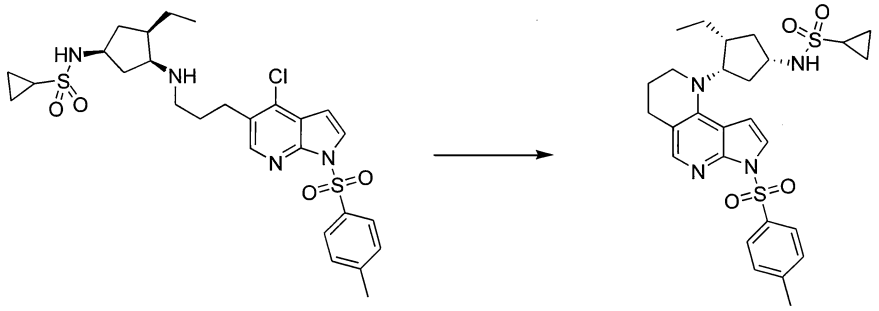
Cho dung dịch HCl (6 M, 0,639 mL, 3,83 mmol) vào dung dịch chứa 5-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)etyl)-4-clo-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin (0,520 g, 1,28 mmol) trong THF (4,2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ và được gia nhiệt đến nhiệt độ khoảng 50°C trong khoảng 1 giờ. Làm mát phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và bổ sung nước (0,64 mL) và khuấy phản ứng này trong khoảng 16 giờ. Điều chỉnh độ pH đến khoảng 7 bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và bổ sung EtOAc (khoảng 10 mL). Tách riêng các lớp này và chiết pha chứa nước bằng EtOAc (10 mL). Làm khô các chất hữu cơ kết hợp qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Bổ sung axeton (12 mL) và pyridini *p*-toluensulfonat (0,096 g, 0,383 mmol). Gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 2 giờ. Làm mát phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-50% EtOAc trong DCM thu được *3-(4-clo-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)propanal* (0,44 g, 84%, độ tinh khiết 90%) là bọt màu trắng đục.: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,50 phút; MS *m/z*: 363 $(M+H)^+$.

Bước E: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3-(4-clo-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)propylamino)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit



Cho axit axetic đóng băng (0,089 mL, 1,6 mmol) vào hỗn hợp chứa 3-(4-clo-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)propanal (0,420 g, 1,04 mmol) và *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-amino-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit (0,290 g, 1,25 mmol, được điều chế sử dụng **OOO** từ Ví dụ 23 bước E bằng NaOH) trong DCE (4,00 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong khoảng 15 phút ở nhiệt độ môi trường và bổ sung natri triaxetoxybohydrua (0,331 g, 1,56 mmol). Để khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 72 giờ. Dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (khoảng 5 mL) được bổ sung chậm, sau đó đến DCM (5 mL). Tách riêng các lớp này và chiết pha chứa nước bằng DCM (2 x 5 mL). Làm khô các chất hữu cơ kết hợp qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Dầu màu vàng còn lại được tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-50% EtOAc trong heptan thu được *N-((1S,3S,4R)-3-(3-(4-clo-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)propylamino)-4-etylxyclopentyl)xyclo-propansulfonamit* (0,330 g, 55%) là bọt màu trắng,: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,10 phút; MS *m/z*: 579 $(M+H)^+$.

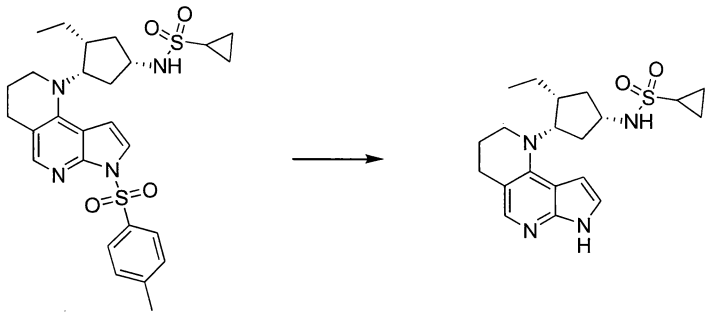
Bước F: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(7-tosyl-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-pyrolo[2,3-*h*][1,6]naphthyridin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit



Nạp vào lọ vi sóng dung dịch chứa *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(3-(4-clo-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)propylamino)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit (0,200 g, 0,345 mmol) trong 1-propanol (1,70 mL), Bổ sung DIEA (0,180 mL, 1,04

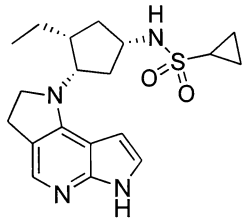
mmol) và kali iođua (0,057 g, 0,345 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này trong vi sóng Biotage® ở nhiệt độ khoảng 150°C trong khoảng 30 phút. Phản ứng này được gia nhiệt lại bằng vi sóng ở nhiệt độ khoảng 180°C trong khoảng 1 giờ. Phản ứng này được gia nhiệt lại bằng vi sóng ở nhiệt độ khoảng 180°C trong khoảng 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển vào bình đáy tròn và bổ sung silicagel (khoảng 1 g). Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và hỗn hợp silicagel thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% MeOH trong DCM thu được *N-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(7-tosyl-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pyrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit* (0,050 g, 27%) là bọt màu vàng,: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,52 phút; MS *m/z*: 543 $(M+H)^+$.

Bước G: *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-pyrolo[2,3-*h*][1,6]naphthyridin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit

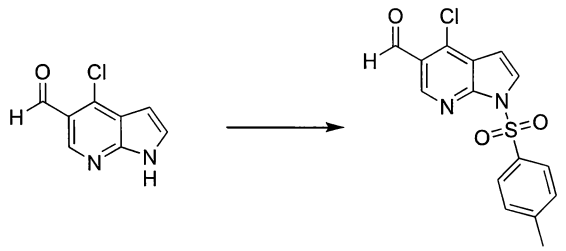


Cho dung dịch NaOH (5 N, 0,106 mL, 0,529 mmol) vào dung dịch chứa *N*-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(7-tosyl-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-pyrolo[2,3-*h*][1,6]naphthyridin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropansulfonamit (0,041 g, 0,076 mmol) trong 1,4-dioxan. Gia nhiệt phản ứng này đến nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 16 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và bổ sung nước (5 mL) và EtOAc (10 mL). Tách riêng các lớp này và chiết pha chứa nước bằng EtOAc (2 x 10 mL). Làm khô các chất hữu cơ kết hợp qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% MeOH trong DCM thu được *N-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(2,3,4,7-tetrahydro-1H-pyrolo[2,3-h][1,6]naphthyridin-1-yl)xyclopentyl)xyclopropan-sulfonamit* (0,02 g, 72%) là chất rắn màu trắng,: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,48 phút; MS *m/z*: 389 $(M+H)^+$.

Ví dụ 34*: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2,3-dihydrodipyrolo[2,3-*b*:2',3'-*d*]pyridin-1(6*H*)-yl)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit

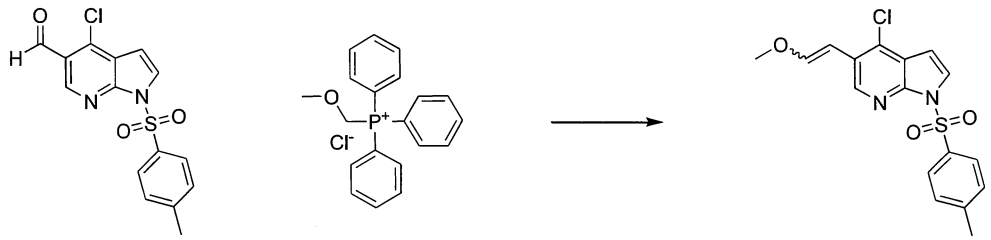


Bước A: 4-clo-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-carbaldehyt



Cho NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,500 g, 12,5 mmol) vào huyền phù chứa 4-clo-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-carbaldehyt (2,00 g, 11,1 mmol, Adesis) trong DMF (30 mL) tạo thành dung dịch màu vàng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 30 phút, sau đó bổ sung 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (2,40 g, 12,6 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 30 phút và rót vào trong nước đá (khoảng 50 mL). Thu chất rắn này thông qua lọc chân không, trong khi rửa bằng nước (khoảng 15 mL), và làm khô trong lò chân không thu được *4-clo-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-carbaldehyt* (3,22 g, 87%) là chất rắn màu trắng đục: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,56 phút; MS *m/z*: 335 $(M+H)^+$.

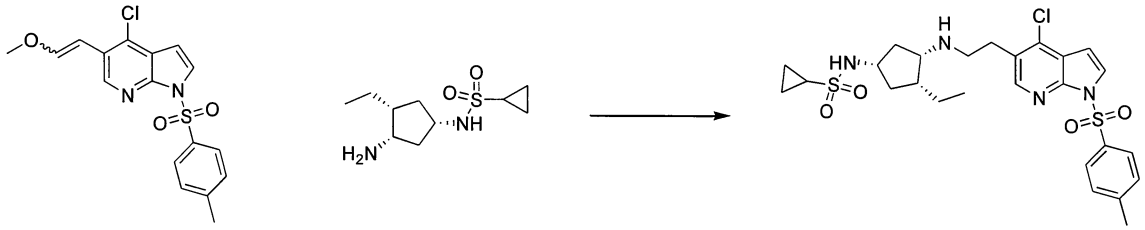
Bước B: (*E/Z*)- 4-clo-5-(2-metoxyvinyl)-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin



Huyền phù chứa (metoxymetyl)triphenylphosphoni clorua (1,28 g, 3,73 mmol) trong THF (14,8 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C được bổ sung nhỏ giọt dung dịch kali *tert*-butoxit (dung dịch 1M trong THF, 3,70 mL, 3,70 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 30 phút ở nhiệt độ khoảng 0°C và bổ sung huyền phù chứa 4-clo-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-carbaldehyt (1,00 g, 2,99 mmol) trong THF (1,80 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong khoảng 4 giờ. Trung

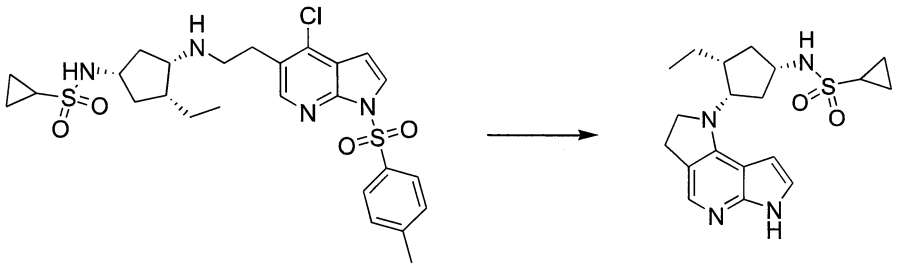
hòa phản ứng này bằng dung dịch HCl 1M và sau đó bổ sung EtOAc và nước (mỗi dung dịch 10 mL). Tách riêng các lớp này và chiết pha chứa nước bằng EtOAc (2 x 10 mL). Làm khô các chất hữu cơ kết hợp qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn còn lại được tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-50% EtOAc trong heptan thu được *(E/Z)-4-clo-5-(2-metoxyvinyl)-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin* (0,96 g, 89%) là chất rắn màu trắng đục.: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,83 phút; MS *m/z*: 363 $(M+H)^+$ và R_t = 2,86 phút; MS *m/z*: 363 $(M+H)^+$

Bước C: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2-(4-clo-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)etylamino)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit



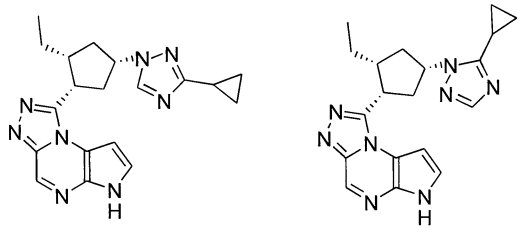
Cho dung dịch HCl (1 M, 6,55 mL, 6,55 mmol) vào hỗn hợp chứa *(E/Z)*-4-clo-5-(2-metoxyvinyl)-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin (0,95 g, 2,62 mmol) trong THF (26 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 16 giờ. Làm mát phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và điều chỉnh độ pH đến khoảng 7 bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Bổ sung DCM (khoảng 30 mL) và tách riêng các lớp này. Chiết pha nước bằng DCM (2 x 20 mL). Làm khô các chất hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4 khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Thấm hút phần còn lại này trong DCE (13 mL) và bổ sung *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-amino-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit (0,608 g, 2,62 mmol, được điều chế sử dụng **OOO** từ Ví dụ 23 bước E bằng NaOH) và axit axetic đóng băng (0,150 mL, 2,62 mmol). Bổ sung natri triaxetoxybohydrua (0,832 g, 3,93 mmol) và để khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Phản ứng này được pha loãng bằng DCM (20 mL) và bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ (20 mL). Tách riêng các lớp này và chiết pha chứa nước bằng DCM (2 x 10 mL). Rửa các chất hữu cơ kết hợp bằng nước muối (10 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 25-100% EtOAc trong heptan thu được *N-((1S,3S,4R)-3-(2-(4-clo-1-tosyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)etylamino)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit* (0,45 g, 30%) là chất rắn màu trắng đục: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,87 phút; MS *m/z*: 565 $(M+H)^+$.

Bước D: *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2,3-dihydrodipyrolo[2,3-*b*:2',3'-*d*]pyridin-1(6*H*)-yl)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit

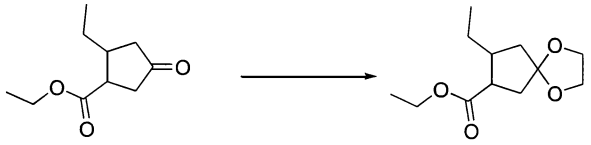


Nạp vào lọ vi sóng dung dịch chứa *N*-((1*S*,3*S*,4*R*)-3-(2-(4-clo-1-tosyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)etylamino)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit (0,350 g, 0,619 mmol) trong 1-propanol (3,2 mL). Bổ sung DIPEA (0,324 mL, 1,86 mmol) và kali iođua (0,154 g, 0,929 mmol) và gia nhiệt phản ứng này trong vi sóng Biotage® trong khoảng 10 giờ ở nhiệt độ khoảng 180°C. EtOAc và nước (mỗi dung dịch 10 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và tách riêng các lớp này. Chiết pha nước bằng EtOAc (2 x 10 mL). Làm khô các chất hữu cơ kết hợp qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-100% DCM/MeOH/Et2NH (950/45/5) trong DCM và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế tiếp chất rắn này bằng HPLC điều chế (Bảng 1, Phương pháp **w**) thu được *N-((1S,3S,4R)-3-(2,3-dihydrodipyrolo[2,3-b:2',3'-d]pyridin-1(6H)-yl)-4-etylxyclopentyl)xyclopropansulfonamit* với 30 mol% amoni axetat là chất phụ trợ (0,099 g, 38%) là chất rắn màu trắng.: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,70 phút; MS *m/z*: 375 $(M+H)^+$.

Ví dụ 35 và 35.1: 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(3-xyclopropyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-etylxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin và 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(5-xyclopropyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-etylxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin

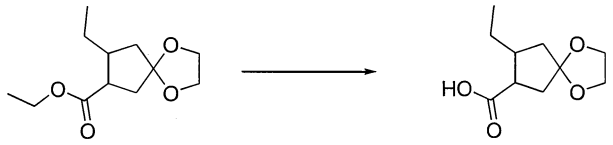


Bước A: etyl 8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-carboxylat



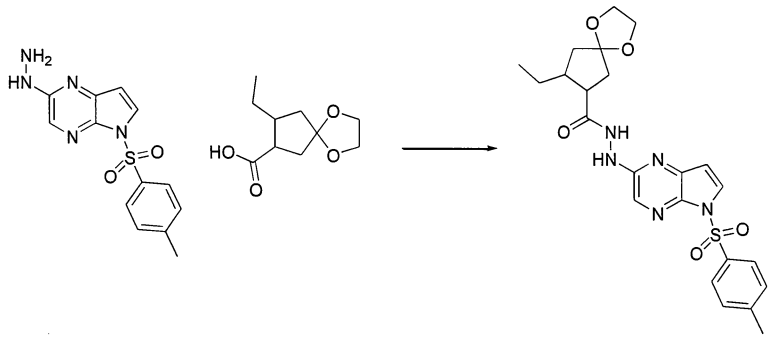
Nạp vào bình đáy tròn etyl 2-etyl-4-oxoxyclopentancarboxylat (1,5 g, 8,1 mmol, Ví dụ 22, Bước B) trong DCM (22 mL). Cho vào bình này etylen glycol (0,91 mL, 16 mmol), trietylorthoformat (2,0 mL, 12 mmol), và monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (0,31 g, 1,6 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 24 giờ. Cô đặc dung dịch này dưới áp suất giảm thu được dầu màu nâu hòa tan trong EtOAc và tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-50% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp lại và cô đặc đến khô dưới áp suất giảm thu được *etyl 8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-carboxylat* là dầu màu vàng nhạt (1,6 g, 83%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) MS *m/z* 229 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (CDCl) δ 4,14 (q, 2 H), 3,90 (m, 4 H), 2,99 (q, 1 H), 2,32-2,27 (m, 1 H), 2,26-2,11 (m, 1 H), 2,05-1,99 (m, 1 H), 1,96-1,91 (m, 1 H), 1,83-1,78 (m, 1 H), 1,46-1,39 (m, 1 H), 1,31-1,24 (m, 1 H), 1,26 (t, 3 H), 0,90 (t, 3 H).

Bước B: axit 8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-carboxylic



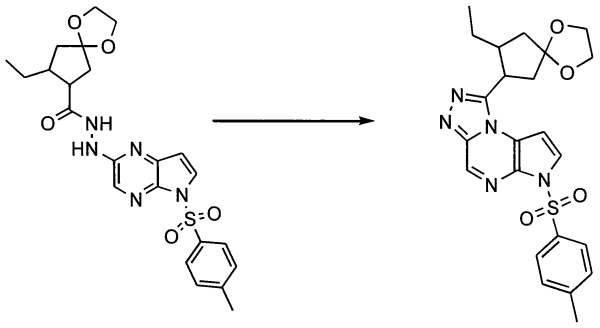
Nạp vào bình đáy tròn etyl 8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-carboxylat (0,32 g, 1,4 mmol) và natri hydroxit (dung dịch 1 N, 14,0 mL, 14,0 mmol). Khuấy dung dịch này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Cho vào dung dịch này DCM (30 mL) sau đó bổ sung dung dịch axit xitric 20% (khoảng 20 mL) để đạt đến độ pH là khoảng 2. Tách riêng các lớp này và chiết dung dịch nước này bằng DCM (2x30 mL) và DCM/EtOAc (tỷ lệ 1:1, 30 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô /đặc dưới áp suất giảm thu được axit *8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-carboxylic* là dầu trong không màu (0,27 g, 96%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,20 phút; MS *m/z*: 201 $(M+H)^+$.

Bước C: 8-etyl-*N*'-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-carbohydrazit



Nạp vào bình đáy tròn 50 mL 2-hydrazinyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (0,350 g, 1,16 mmol, Ví dụ 1, Bước D), axit 8-etyl-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-7-carboxylic (0,250 g, 1,25 mmol), và DCM (6,0 mL). Cho vào hỗn hợp phản ứng này HATU (0,483 g, 1,27 mmol) và TEA (0,64 mL, 4,6 mmol) và khuấy huyền phù màu vàng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 3 giờ. Cho vào dung dịch phản ứng này DCM (25 mL) và rửa dung dịch này bằng nước và nước muối (mỗi dung dịch 20 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm thu được dầu màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ: 0-10% MeOH trong DCM. Các phần chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm thu được *8-etyl-N'-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-carbohydrazit* là bọt (0,50 g, 89%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,49 phút; MS *m/z*: 486 $(M+H)^+$.

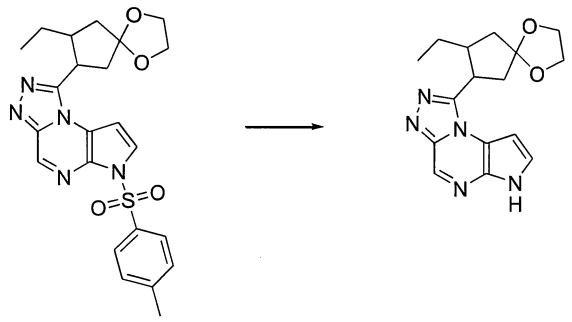
Bước D: 1-(8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin



Nạp vào bình đáy tròn 8-etyl-*N*'-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-carbohydrazit (4,90 g, 10,1 mmol) và 1,4-dioxan (50 mL). Cho vào bình này DIEA (8,81 mL, 50,5 mmol) sau đó bổ sung thionyl clorua (0,770 mL, 10,6 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ khoảng 75°C trong khoảng 90

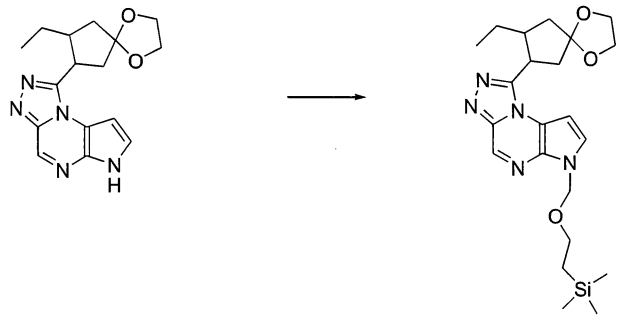
phút. Bổ sung tiếp thionyl clorua (0,074 mL, 1,0 mmol) và tiếp tục gia nhiệt trong khoảng 1 giờ. Làm mát phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Dung dịch này được pha loãng bằng DCM (75 mL) và rửa bằng nước (50 mL). Tách riêng các lớp này và lớp hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm thu được dầu nâu tối. Sản phẩm thô được tinh chế thông qua sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-60% axeton trong heptan. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp lại và cô đặc thu được nguyên liệu mà được nạp lên trên cột thứ hai rửa giải bằng gradient từ 0-60% axeton trong heptan. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp lại và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *1-(8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)-6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin* là bột vàng nhạt (3,0 g, 64%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,44 phút; MS *m/z*: 468 $(M+H)^+$.

Bước E: 1-(8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin



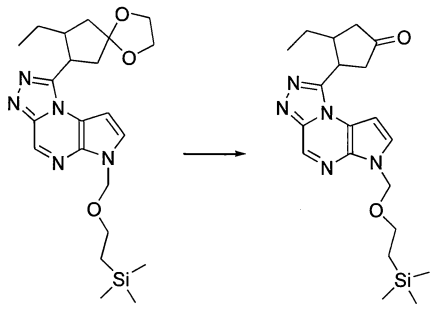
Cho dung dịch natri hydroxit (2N, 12 mL) vào dung dịch chứa 1-(8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (3,76 g, 8,04 mmol) trong 1,4-dioxan (55 mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 90 phút. Loại bỏ dung môi và phần còn lại được phân chia giữa dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước và EtOAc (mỗi dung dịch 75mL). Rửa tiếp pha nước này bằng EtOAc (60 mL); rửa các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối (65 mL), làm khô qua magiê sulfat khan, lọc, và cô đặc thu được chất rắn màu nâu. Nghiền chất rắn này trong ete (20 mL) và thu kết tủa bằng cách lọc và làm khô thu được *1-(8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin* (2,22 g, 88%) là chất rắn màu be. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,71 phút; MS *m/z*: 314 $(M+H)^+$.

Bước F: 1-(8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin



Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 1-(8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (2,78 g, 8,87 mmol) trong DMF (45 mL) vào huyền phù chứa natri hydrua (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,355 g, 8,87 mmol) trong DMF (45 mL), ở nhiệt độ khoảng 0°C và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ này trong khoảng 20 phút. SEM Cl (1,75 mL, 8,87 mmol) được bổ sung nhỏ giọt và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm trong khi được làm ấm lên dần dần. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và phần còn lại được phân chia giữa EtOAc và nước (mỗi dung dịch 120 mL). Rửa tiếp pha nước này bằng EtOAc (50 mL); rửa các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối (100 mL), làm khô qua magiê sulfat khan, lọc, và cô đặc thu được *1-(8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)-metyl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin* (3,87 g, 98%) là chất rắn vô định hình màu nâu. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,49 phút; MS *m/z*: 444 $(M+H)^+$.

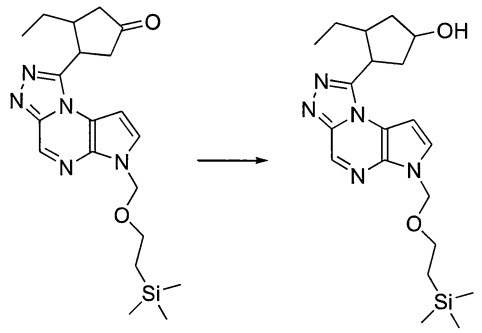
Bước G: 3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanon



Cho dung dịch HCl (1N, 26.2 mL) vào dung dịch chứa 1-(8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (3,87 g, 8,72 mmol) trong THF (30 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C. Loại bỏ bể đá và khuấy phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 6 giờ. Loại bỏ THF dưới áp suất giảm. Trung hòa pha chứa nước bằng cách bổ sung

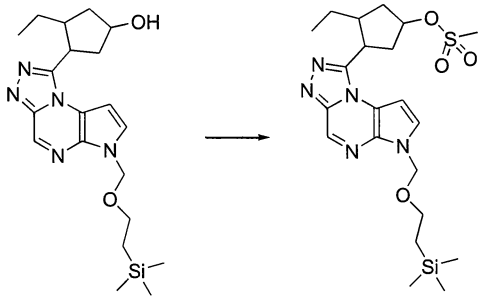
dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc (2x50 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối (60 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel sử dụng từ 20 đến 80 % EtOAc trong DCM thu được *3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentanon* (2,84 g, 81%) là chất rắn vô định hình màu vàng. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,44 phút; MS *m/z*: 400 $(M+H)^+$.

Bước H: 3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanon



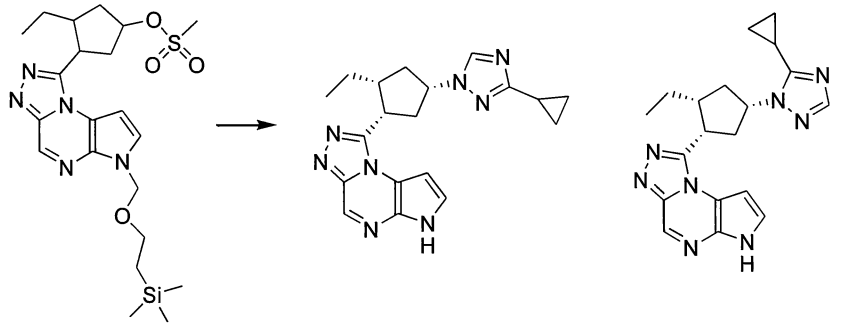
Dung dịch chứa 3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanon (0,296 g, 0,741 mmol) trong THF (2,96 mL) được làm lạnh đến nhiệt độ khoảng 0°C và cho vào dung dịch này DIBAL-H (1M trong xyclohexan, 1,482 mL, 1,482 mmol). Khuấy phản ứng này trong khoảng 45 phút. Dừng phản ứng này bằng MeOH (3 mL). Cho vào hỗn hợp phản ứng này dung dịch NH_4Cl bão hòa (10 mL) và EtOAc (10 mL). Thu lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được nguyên liệu thô. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký cột silicagel sử dụng 0-5% $MeOH/CH_2Cl_2$ thu được hỗn hợp scalemic được làm giàu *(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentanol* (148 mg, 0,369 mmol, 50 %) và hỗn hợp scalemic được làm giàu *(1R,3R,4S)-3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentanol* (60 mg, 0,149 mmol, 20 %) cả hai là các chất rắn vô định hình. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,37 phút; MS *m/z*: 402 $(M+H)^+$ và R_t = 2,16 phút; MS *m/z*: 402 $(M+H)^+$ tương ứng.

Bước I: 3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl metansulfonat



Bổ sung nhỏ giọt MsCl (0,107 mL, 1,37 mmol) vào dung dịch chứa hỗn hợp scalemic được làm giàu (1*R*,3*R*,4S)-3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanol (0,5 g, 1,245 mmol) và TEA (0,347 mL, 2,49 mmol) trong DCM (13 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký cột silicagel sử dụng từ 10 đến 70% EtOAc trong DCM thu được *3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl metansulfonat* (0,48 g, 80%) là chất rắn vô định hình màu trắng. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,54 phút; MS *m/z*: 480 $(M+H)^+$

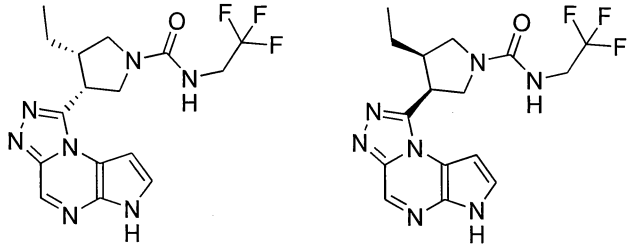
Bước J: 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(3-xyclopropyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-etylxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin và 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(5-xyclopropyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-etylxyclopentyl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]



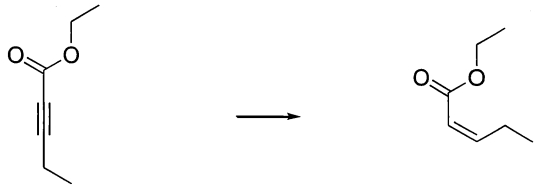
Cho natri hydrua (0,019 g, 0,486 mmol, 60% phân tán trong dầu khoáng) vào dung dịch chứa 3-xyclopropyl-1*H*-1,2,4-triazol (0,054 g, 0,494 mmol) trong DMF (3 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 10 phút. Tăng nhiệt độ lên đến khoảng 50°C và bổ sung 3-etyl-4-(6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6H-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl metansulfonat (0,079 g, 0,165 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 75°C qua đêm. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và phần còn lại được phân chia giữa nước và EtOAc (mỗi dung

dịch 10 mL). Rửa tiếp pha nước này bằng EtOAc (7 mL); các phần chiết kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hỗn hợp chứa *1-(4-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-etylxyclopentyl)-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin* và *1-(4-(5-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-etylxyclopentyl)-6-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin*. Hòa tan hỗn hợp này trong DCM (3 mL) và bổ sung 2mL axit trifloaxetic. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ. Loại bỏ các dung môi dưới áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại trong 1,4-dioxan (3 mL); bổ sung 2 mL dung dịch NH_4OH bão hòa (4 mL) trong nước. Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 2 giờ. Loại bỏ các dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng HPLC (Bảng 2, Phương pháp **32**) thu được *1-((1S,2R,4S)-4-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-etylxyclopentyl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin* (0,028 g, hiệu suất 25%) [Ví dụ 35] và *1-((1S,2R,4S)-4-(5-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-etylxyclopentyl)-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin* (0,013 g, hiệu suất 12%) [Ví dụ 35.1] cả hai là chất rắn màu trắng. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,74 phút; MS *m/z*: 363 $(M+H)^+$ và LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,73 phút; MS *m/z*: 363 $(M+H)^+$

Ví dụ 36 và 37: (3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)-*N*-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-1-carboxamit và (3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)-*N*-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-1-carboxamit

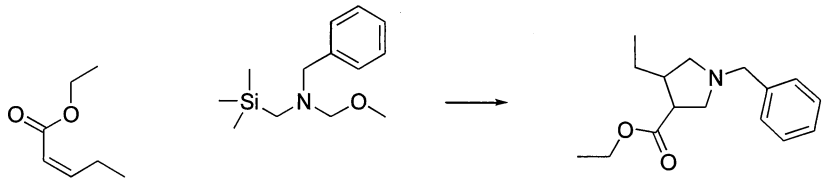


Bước A: (*Z*)-etyl pent-2-enoat



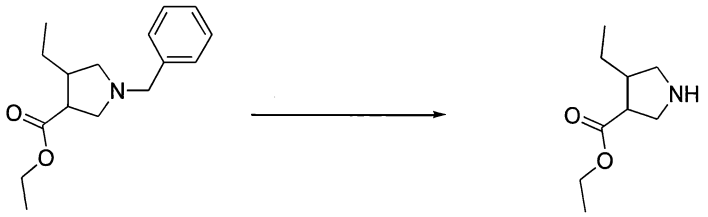
Cho etyl pent-2-ynoat (5,22 mL, 39,6 mmol) vào bột nhão chứa chất xúc tác Lindlar (0,844 g, 0,396 mmol) trong THF (100 mL) và bổ sung pyridin (10,00 mL). Sục khí hydro vào hỗn hợp phản ứng này trong khoảng 10 phút và bầu khí hydro được duy trì thông qua khí cầu. Sau khoảng 15 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng đệm Celite®, pha loãng bằng Et_2O (30 mL) và rửa bằng dung dịch $CuSO_4$ bão hòa (40 mL), sau đó đến nước (40 mL). Tách riêng lớp hữu cơ, làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc trong chân không thu được hợp chất *(Z)-etyl pent-2-enoat* thô (5 g, 98%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1,05 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 2,65 (m, 2H), 4,18 (q, 2 H), 5,72 (m, 1H), 6,21 (m, 1H).

Bước B: (*cis*)-etyl 1-benzyl-4-etylpyrolidin-3-carboxylat



Cho TFA (0,030 mL, 0,390 mmol) vào dung dịch chứa *N*-benzyl-1-metoxy-*N*-((trimetylsilyl)metyl)metanamin (9,98 mL, 39.0 mmol) và (*Z*)-etyl pent-2-enoat (5 g, 39,0 mmol) trong DCM (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khoảng 2 ngày, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không thu được hợp chất *(cis)-etyl 1-benzyl-4-etylpyrolidin-3-carboxylat* thô (9,8 g, 96%) là dầu. LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,62 phút; MS *m/z*: 262 $(M+H)^+$.

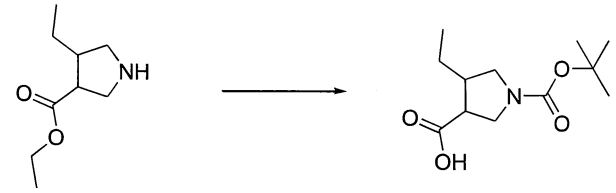
Bước C: (*cis*)-etyl 4-etylpyrolidin-3-carboxylat



Nạp vào máy lắc parr $PdOH_2$ trên cacbon (2,243 g, 3,19 mmol) và (*cis*)-etyl 1-benzyl-4-etylpyrolidin-3-carboxylat (16,7 g, 63,9 mmol) sau đó đến EtOH (100 mL). Loại bỏ khí hỗn hợp phản ứng này và thổi khí hydro và lắc trên máy lắc parr ở áp suất 60 psi trong khoảng 4 ngày ở nhiệt độ môi trường. Loại bỏ khí hỗn hợp phản ứng này và thổi khí nitơ. Lọc huyền phù này qua miếng đệm Celite® rửa bằng EtOH (~ 900 mL). Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm thu được *(cis)-etyl 4-etylpyrolidin-3-carboxylat*

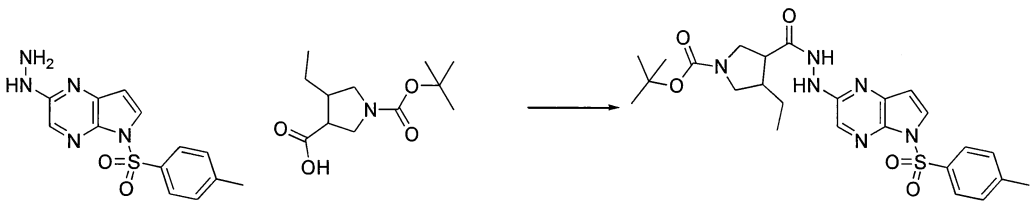
(8,69 g, 79%) là dầu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,11 phút; MS *m/z*: 172 $(M+H)^+$.

Bước D: axit (*cis*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-etylpyrolidin-3-carboxylic



Cho dung dịch HCl (6N, 130 mL, 782 mmol) vào bình được nạp (*cis*)-etyl 4-etylpyrolidin-3-carboxylat (8,69 g, 50,7 mmol). Dung dịch này được gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 75°C trong khoảng 12 giờ. Bổ sung dung dịch HCl (6N, 100 mL, 599 mmol) và khuấy ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 20 giờ. Bổ sung dung dịch HCl (6N, 100 mL, 599 mmol) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 20 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Bổ sung 1,4-dioxan (275 mL) và nước (50 mL) sau đó bổ sung từng phần Na_2CO_3 (13,5 g, 127 mmol). Bổ sung di-*tert*-butyl dicacbonat (13,3 g, 60,9 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Lọc chất rắn và rửa bằng EtOAc (250 mL). Axit hóa lớp chứa nước bằng dung dịch HCl (1N) đến độ pH 3-4. Phân chia các lớp này và chiết lớp nước bằng EtOAc (3 x 100 mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua Na_2SO_4 khan, lọc và loại bỏ dưới áp suất giảm. Vì lớp hữu cơ được cô đặc hầu như hoàn toàn (còn lại khoảng 10 mL), tạo thành chất rắn. Bổ sung heptan (30 mL) và lọc chất rắn rửa bằng heptan thu được *axit (cis)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-etylpyrolidin-3-carboxylic* (3,9 g, 32%) là chất rắn màu trắng đục là sản phẩm: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 0,57 phút; MS *m/z*: 242 $(M-H)^-$.

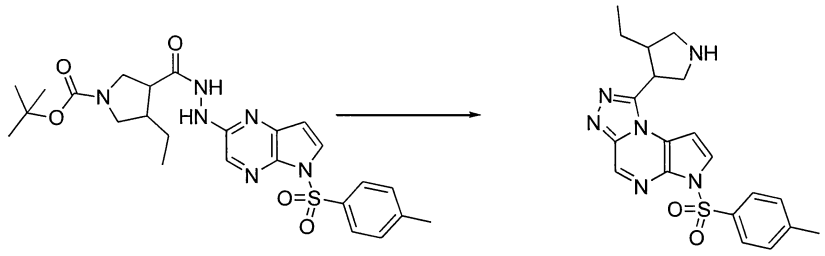
Bước E: (*cis*)-*tert*-butyl 3-etyl-4-(2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl) hydrazincarbonyl)pyrolidin-1-carboxylat



Cho TEA (5,75 mL, 41,2 mmol) và HATU (6,90 g, 18,15 mmol, Novabiochem) vào huyền phù chứa 2-hydrazinyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (5,00 g, 16,48 mmol, ví dụ 1, Bước D) và axit (*cis*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-etylpyrolidin-3-

carboxylic (4,01 g, 16,48 mmol) trong DCM (70 mL). Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ khoảng 25°C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được chuyển vào phễu tách và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (4 x 30 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc trong chân không thu được bọt màu nâu. Tinh chế nguyên liệu thô này thông qua sắc ký nhanh trên silicagel bằng cách nạp khô hợp chất này lên trên cột và rửa giải bằng 50-100% EtOAc trong DCM/ete dầu mỏ (1:1) thu được *(cis)-tert-butyl 3-etyl-4-(2-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl) hydrazincarbonyl)pyrolidin-1-carboxylat* với EtOAc là chất phụ trợ (9,41 g, 100%) là bọt màu vàng nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,45 phút; MS *m/z*: 529 $(M+H)^+$.

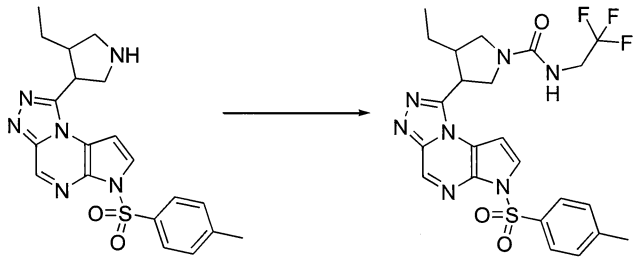
Bước F: 1-((*cis*)-4-etylpyrolidin-3-yl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin



Cho tuần tự một phần TEA (7,00 mL, 50,2 mmol) và thionyl clorua (1,80 mL, 24,6 mmol) vào dung dịch chứa (*cis*)-*tert*-butyl 3-etyl-4-(2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarbonyl)pyrolidin-1-carboxylat (9,4 g, 16,41 mmol) trong 1,4-dioxan (150 mL). Gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 70°C trong khoảng 18 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Bổ sung một phần dung dịch chứa HCl (4 M trong 1,4-dioxan , 41,0 mL, 164 mmol) và khuấy phản ứng này trong khoảng 3 giờ. Bổ sung Et_2O (100 mL) và lọc chất rắn. Gom các chất rắn này với phần lỏng ngưng cái và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Hòa tan một phần chất rắn này trong EtOAc (650 mL) và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (150 mL). Nhũ tương tạo thành và được lọc qua Celite® rửa bằng EtOAc. Chất rắn trên mặt trên cùng của lớp Celite® là sản phẩm. Chất rắn này được tách khỏi Celite® và hòa tan trong dung dịch chứa 10% MeOH trong DCM (150 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (2 x 30 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (4 x 150 mL), làm khô qua $MgSO_4$, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *1-((cis)-4-etylpyrolidin-3-yl)-6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-*

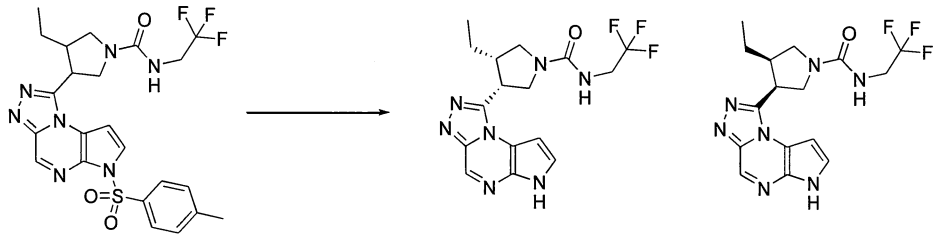
e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin (5,88 g, 80%) là bọt màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,55 phút; MS *m/z*: 411 $(M+H)^+$.

Bước G: (*cis*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-1-carboxamit



Cho CDI (0,150 g, 0,926 mmol) vào dung dịch chứa 2,2,2-trifloetanamin (0,080 g, 0,804 mmol) trong DMF (3 mL). Khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ khoảng 65°C trong khoảng 2 giờ. Bổ sung 1-((*cis*)-4-etylpyrolidin-3-yl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (0,250 g, 0,609 mmol) và tiếp tục khuấy phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 65°C trong khoảng 2 giờ. Phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ khoảng nhiệt độ môi trường. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% MeOH thu được *(cis)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-1-carboxamit* (0,306 g, 94%) là phần còn lại màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 2,19 phút; MS *m/z*: 536 $(M+H)^+$.

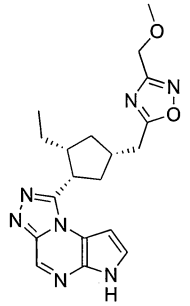
Bước H: (3*S*,4*R*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)-*N*-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-1-carboxamit và (3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)-*N*-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-1-carboxamit



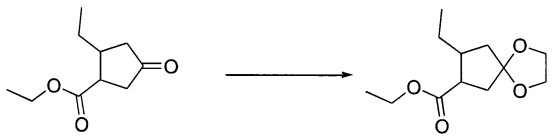
Cho dung dịch NaOH (1 N, 1,50 mL, 1,50 mmol) vào dung dịch chứa (*cis*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)-*N*-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-1-carboxamit (0,306 g, 0,571 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL). Gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 50 °C trong khoảng 1 giờ. Phân chia các lớp này

giữa DCM (25 mL) và nước (10 mL). Axit hóa lớp chứa nước bằng dung dịch axit xitric 20% đến độ pH khoảng 4 và chiết bằng DCM (4 x 25 mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm thu được phần còn lại màu nâu. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% MeOH trong DCM thu được hỗn hợp các sản phẩm raxemic là phần còn lại màu nâu. Hợp chất này được tinh chế tiếp sử dụng HPLC điều chế bất đối xứng (Bảng 2, Phương pháp **55**) thu được *(3S,4R)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-1-carboxamit* (R_t = 14,5 phút, hoặc = âm) (0,031 g, 14%)[Ví dụ 36]: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,62 phút; MS *m/z*: 382 $(M+H)^+$ và *(3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)-N-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-1-carboxamit* (R_t = 17,3 phút, hoặc = dương) (0,033 g, 15%)[Ví dụ 37]: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,62 phút; MS *m/z*: 382 $(M+H)^+$.

Ví dụ 38: 5-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metyl)-3-(metoxymetyl)-1,2,4-oxadiazol



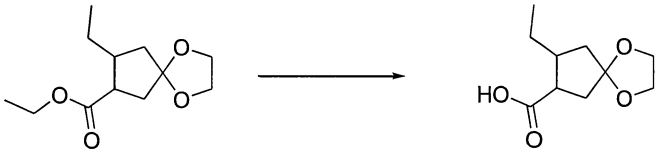
Bước A: etyl 8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-carboxylat



Nạp vào bình đáy tròn etyl 2-etyl-4-oxoxyclopentancarboxylat (1,5 g, 8,1 mmol, Ví dụ 22, Bước B) trong DCM (22 mL). Cho vào bình này etylen glycol (0,91 mL, 16 mmol), trietylorthoformat (2,0 mL, 12 mmol) và monohydrat của axit *p*-toluensulfonic (0,31 g, 1,6 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 24 giờ. Dung dịch này được cô đặc dưới áp suất giảm thu được dầu màu nâu hòa tan trong EtOAc và tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-50% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp lại và cô đặc đến khô dưới áp suất giảm thu được *etyl 8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-carboxylat* là dầu màu vàng nhạt

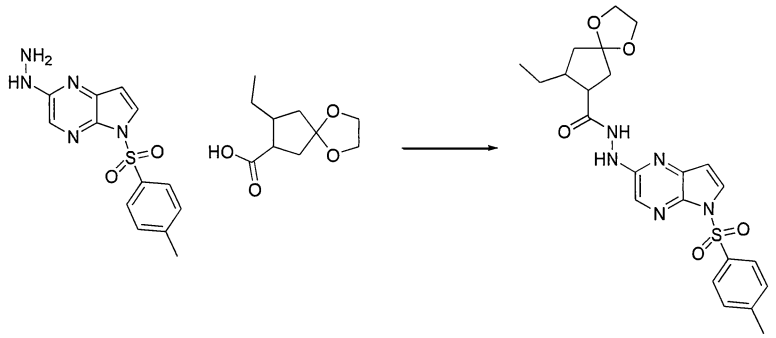
(1,6 g, 83%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) MS *m/z* 229 $(M+H)^+$; ^1H NMR (CDCl) δ 4,14 (q, 2 H), 3,90 (m, 4 H), 2,99 (q, 1 H), 2,32-2,27 (m, 1 H), 2,26-2,11 (m, 1 H), 2,05-1,99 (m, 1 H), 1,96-1,91 (m, 1 H), 1,83-1,78 (m, 1 H), 1,46-1,39 (m, 1 H), 1,31-1,24 (m, 1 H), 1,26 (t, 3 H), 0,90 (t, 3 H).

Bước B: axit 8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-carboxylic



Nạp vào bình đáy tròn etyl 8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-carboxylat (0,32 g, 1,4 mmol) và dung dịch natri hydroxit (1 N, 14,0 mL, 14,0 mmol). Khuấy dung dịch này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Cho vào dung dịch này DCM (30 mL) sau đó bổ sung dung dịch axit xitric 20% (khoảng 20 mL) để đạt được độ pH là khoảng 2. Tách riêng các lớp này và chiết dung dịch nước này bằng DCM (2x30 mL) và DCM/EtOAc (tỷ lệ 1:1, 30 mL). Các phần chiết kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *axit 8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-carboxylic* là dầu trong không màu (0,27 g, 96%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,20 phút; MS *m/z*: 201 $(M+H)^+$.

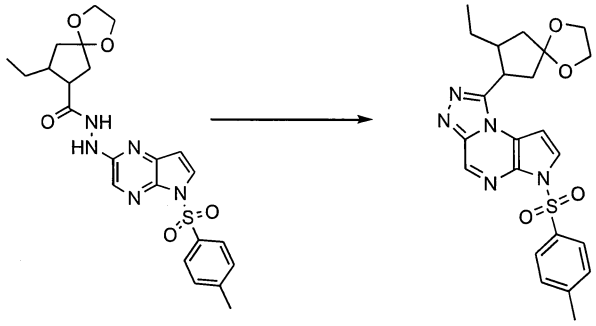
Bước C: 8-etyl-*N*'-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-carbohydrazit



Nạp vào bình đáy tròn 50 mL 2-hydrazinyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (0,350 g, 1,16 mmol, Ví dụ 1, Bước D), axit 8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-carboxylic (0,250 g, 1,25 mmol), và DCM (6,0 mL). Cho vào hỗn hợp phản ứng này HATU (0,483 g, 1,27 mmol) và TEA (0,64 mL, 4,6 mmol) và khuấy huyền phù màu vàng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 3 giờ. Cho vào dung dịch phản ứng này DCM (25 mL) và dung dịch này được rửa bằng nước và nước muối (mỗi dung dịch 20 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm

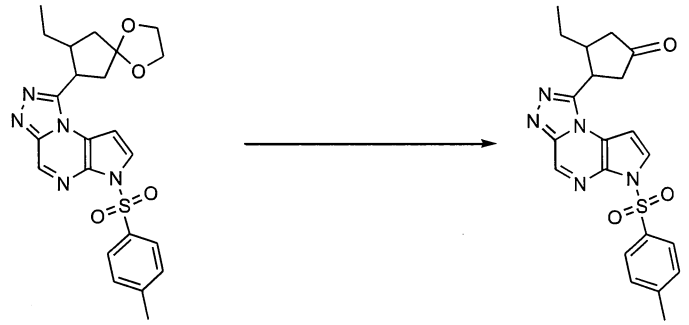
thu được dầu màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% MeOH trong DCM trong 25 phút thu được *8-etyl-N'-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-carbohydrazit* là bọt (0,50 g, 89%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,49 phút; MS *m/z*: 486 $(M+H)^+$.

Bước D: 1-(8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin



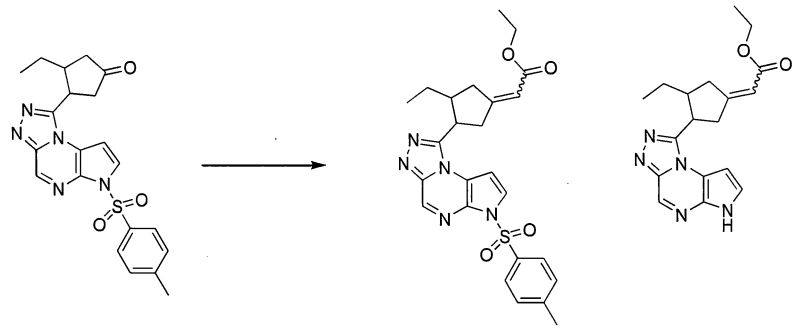
Nạp vào bình đáy tròn 8-etyl-*N*'-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-carbohydrazit (4,90 g, 10,1 mmol) và 1,4-dioxan (50 mL). Cho vào bình này DIEA (8,81 mL, 50,5 mmol) sau đó bổ sung thionyl clorua (0,770 mL, 10,6 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ khoảng 75°C trong khoảng 90 phút. Bổ sung tiếp thionyl clorua (0,074 mL, 1,0 mmol) và tiếp tục gia nhiệt trong khoảng 1 giờ. Làm mát phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Dung dịch này được pha loãng bằng DCM (75 mL) và rửa bằng nước (50 mL). Tách riêng các lớp này và lớp hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm thu được dầu nâu tối. Sản phẩm thô được tinh chế thông qua sắc ký nhanh silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-60% axeton trong heptan. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp lại và cô đặc thu được nguyên liệu mà được nạp lên trên cột thứ hai rửa giải bằng gradient từ 0-60% axeton trong heptan. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp lại và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *1-(8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)-6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin* là bột màu vỏ nâu (3,0 g, 64%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,44 phút; MS *m/z*: 468 $(M+H)^+$.

Bước E: 3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanon



Nạp vào bình đáy tròn 1-((7*S*,8*R*)-8-etyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (3,56 g, 7,61 mmol) và THF (20 mL). Bổ sung vào dung dịch này dung dịch HCl (6N, 3,81 mL, 22,8 mmol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 2 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và bổ sung DCM (75 mL) và nước (50 mL). Tách riêng các lớp này và dung dịch hữu cơ này được làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm thu được *3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentanon* là bọt màu nâu (2,99 g, 93%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,40 phút; MS *m/z*: 424 $(M+H)^+$.

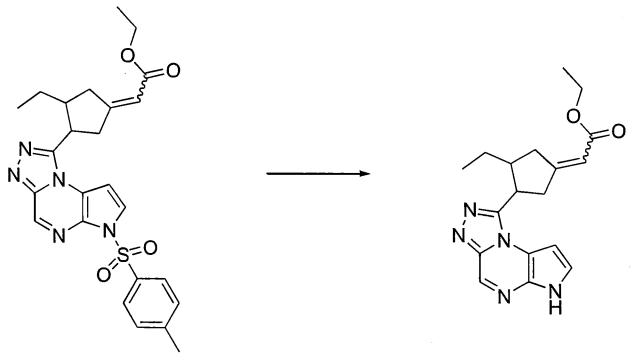
Bước F: etyl 2-((*cis*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyliden)axetat



Cho etyl 2-(dietoxyphosphoryl)axetat (1,18 mL, 5,90 mmol) vào bột nhão chứa natri hydrua (0,227 g, 5,67 mmol, 60% phân tán trong dầu) trong THF (30 mL). Sau khoảng 30 phút bổ sung dung dịch chứa (*cis*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanon (2,00 g, 4,72 mmol) trong THF (1,0 mL). Sau khoảng 4 giờ, bổ sung EtOAc và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Tách riêng lớp hữu cơ, cô đặc trong chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng 20-100% EtOAc trong DCM thu được *etyl 2-((cis)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-*

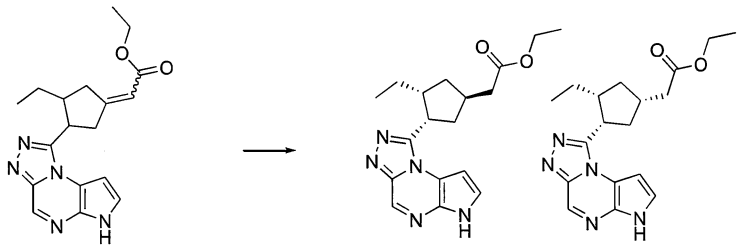
pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyliden)axetat (2,08 g, 89%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 2,52-2,56 phút; MS *m/z*: 494 $(M+H)^+$ là hỗn hợp chứa các chất đồng phân không đối quang và *etyl 2-((cis)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyliden)axetat* (0,150 g, 9%), là hỗn hợp chứa các chất đồng phân không đối quang: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,85-1,89; MS *m/z*: 340 $(M+H)^+$.

Bước G: etyl 2-((*cis*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyliden)axetat



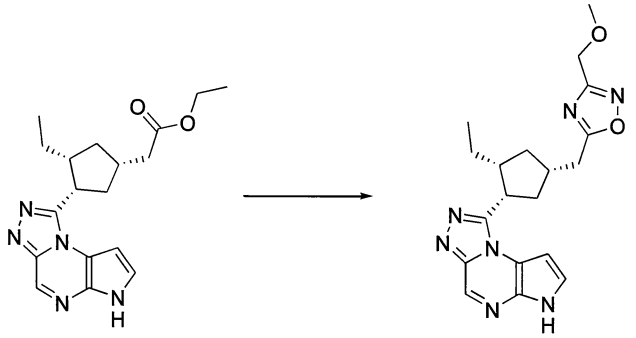
Cho dung dịch chứa TBAF (11,55 mL, 11,55 mmol, 1 M trong THF) vào dung dịch chứa etyl 2-((*cis*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyliden)axetat (1,9 g, 3,85 mmol) trong THF (30 mL) ở 0°C. Sau khoảng 10 phút, bổ sung TBAF (7,70 mL, 7.70 mmol, 1 M trong THF). Sau khoảng 1 giờ, EtOAc và nước muối được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau khoảng một giờ tách riêng lớp hữu cơ, cô đặc trong chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc thu được *etyl 2-((cis)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyliden)axetat* (1,3 g, 100 %) là hỗn hợp chứa các chất đồng phân không đối quang: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,86-1,90 phút; MS *m/z*: 340 $(M+H)^+$.

Bước H: etyl 2-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetat và 2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetat



Cho dung dịch chứa etyl 2-((*cis*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyliden)axetat (1,3 g, 3,83 mmol) trong THF (5 mL) vào bột nhão chứa $PdOH_2$ trên cacbon (0,134 g, 0,192 mmol) trong THF (20 mL). Sục khí hydro vào hỗn hợp phản ứng này và bầu khí hydro được duy trì thông qua khí cầu. Sau khoảng 3 ngày lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite®, cô đặc trong chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc thu được etyl 2-((*cis*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetat (1,3 g, hiệu suất 99 %) là chất rắn màu nâu tối /đen. Tinh chế tiếp hợp chất này bằng HPLC điều chế bất đối xứng (Bảng 2, phương pháp **47**) thu được etyl *2-((1R,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetat* (R_t = 12,0 phút, hoặc = âm) (0,400 g, 31%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,85 phút; MS *m/z*: 342 $(M+H)^+$ và *etyl 2-((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetat* (R_t = 13,7 phút, hoặc = âm) (0,420 g, 32%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,84 phút; MS *m/z*: 342 $(M+H)^+$.

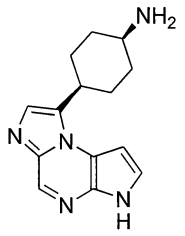
Bước I: 5-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metyl)-3-(metoxymetyl)-1,2,4-oxadiazol



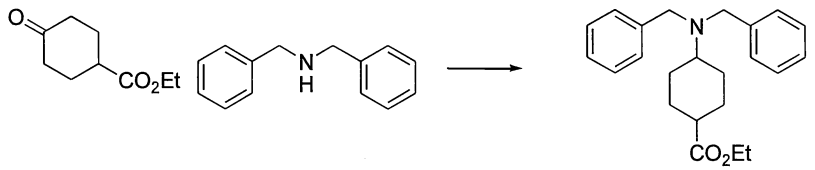
Cho (*Z*)-*N*'-hydroxy-2-metoxyaxetimidamit (0,300 g, 2,89 mmol, Tyger) và K_2CO_3 (0,100 g, 0,726 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-((1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-

pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)axetat (0,100 g, 0,293 mmol) trong toluen (0,20 mL) và MeOH (0,20 mL). Gia nhiệt dung dịch này trong vi sóng CEM ở nhiệt độ khoảng 130°C trong khoảng 1 giờ (áp suất tối đa 250 psi, độ biến đổi 1 phút, tối đa 300 oát). Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Pha loãng phần còn lại bằng DCM (3 mL) và lượng nhỏ MeOH. Tinh chế nguyên liệu thô bằng sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% MeOH trong DCM. Hòa tan phần còn lại trong EtOAc và bổ sung heptan. Cô đặc dung môi này. Làm khô chất rắn này trong lò chân không được gia nhiệt (khoảng 70°C) trong khoảng 20 giờ thu được *5-(((1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl)metyl)-3-(metoxymetyl)-1,2,4-oxadiazol* (0,062 g, 56%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,79 phút; MS *m/z*: 382 $(M+H)^+$.

Ví dụ 39: *cis*-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclohexanamin



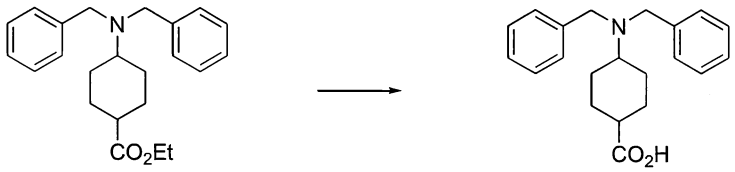
Bước A: etyl 4-(dibenzylamino)xyclohexancarboxylat



Nạp vào bình 250 mL etyl 4-oxoxyclohexancarboxylat (5 g, 28,5 mmol, Alfa Aesar) và THF (75 mL). Làm lạnh dung dịch này đến nhiệt độ khoảng 0°C và bổ sung nhỏ giọt AcOH (2,28 mL, 39,9 mmol) và dibenzylamin (6,18 g, 31,3 mmol) (TCI), dẫn đến tạo thành huyền phù đặc. $Na(OAc)_3BH$ (14,3 g, 64,1 mmol) được bổ sung từng phần và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 72 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 10°C. Bổ sung nước (25 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 15 phút. Bổ sung heptan (50 mL). Tách riêng các lớp này và rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch AcOH 10% (25 mL) và sau đó bằng nước (10 mL). Lớp hữu cơ được chiết bằng dung dịch HCl 4% hai lần (40 mL và 20 mL). Lớp chứa nước kết hợp được rửa bằng heptan (20 mL). Bổ sung chậm vào lớp chứa nước này dung dịch K_2CO_3 30% (30 g) để điều chỉnh độ pH đến 10. Dung dịch nước này được chiết bằng

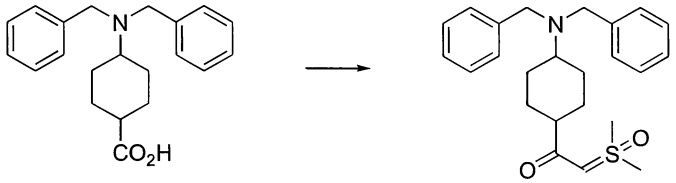
heptan hai lần (75 mL và 15 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (30 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 khan và lọc. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được *etyl 4-(dibenzylamino)xyclohexancarboxylat* (7,2 g, 72%) là dầu hóa rắn khi để yên: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 3,18 và 3,23 phút; MS *m/z*: 352 $(M+H)^+$.

Bước B: axit 4-(dibenzylamino)xyclohexancarboxylic



Cho vào bình 250 mL, etyl 4-(dibenzylamino)xyclohexancarboxylat (7,2 g, 20,5 mmol) và dung dịch H_2SO_4 đặc (7,64 mL, 143 mmol) trong nước (80 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 90°C trong khoảng 18 giờ, làm lạnh xuống nhiệt độ khoảng 5°C và điều chỉnh độ pH đến khoảng 7 bằng cách bổ sung dung dịch NaOH 50%. Dung dịch nước này được chiết bằng ete (300 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 khan, lọc và rửa bằng ete. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được *axit 4-(dibenzylamino)xyclohexancarboxylic* (5,6 g, 85%) là chất rắn: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,65 phút; MS *m/z*: 324 $(M+H)^+$.

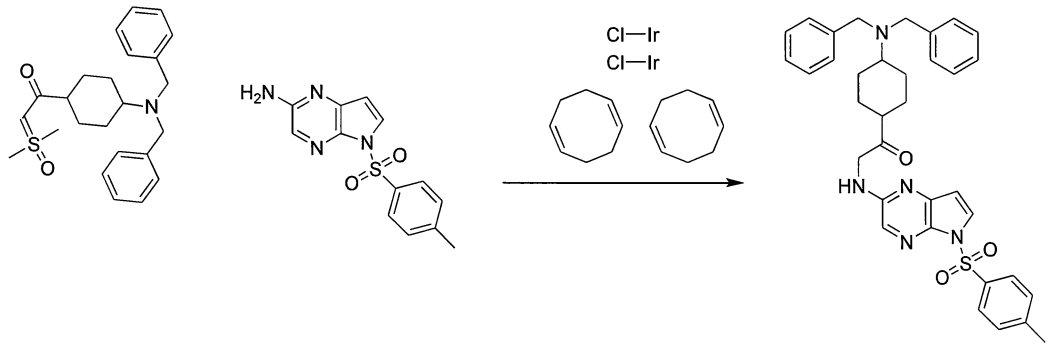
Bước C: sulfoxoni, dimetyl-, 2-(4-(dibenzylamino)xyclohexyl)-2-oxoetylit



Cho vào bình 250mL, axit 4-(dibenzylamino)xyclohexancarboxylic (5,6 g, 17,3 mmol), HATU (6,75 g, 17,4 mmol) và TEA (8,45 mL, 60,6 mmol) trong THF (60 mL) thu được huyền phù màu trắng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 giờ. Cho vào bình 500 mL, trimetylsulfoxoni clorua (6,82 g, 51,9 mmol) và kali *tert*-butoxit (6,44 g, 54,5 mmol) trong THF (60 mL) thu được huyền phù màu trắng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 65 °C trong khoảng 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 5°C. Dung dịch este được hoạt hóa trên đây được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng 50 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0-5 °C trong khoảng 90 phút. Dừng hỗn hợp phản ứng này bằng cách bổ sung nhỏ giọt nước (120 mL) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0-5 °C trong khoảng 25 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng được dừng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0-5 °C trong

khoảng 30 phút, sau đó ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 18 giờ. Loại bỏ THF dưới áp suất giảm thu được huyền phù màu trắng. Phân chia huyền phù này giữa EtOAc (300 mL) và nước (200 mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (50 mL) và nước muối (3 x 40 mL). Lớp hữu cơ này được làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại trong MeOH nóng (100 mL) và cô đặc dưới áp suất giảm. Hòa tan dầu trong MeOH nóng (60 mL) và cô đặc dưới áp suất giảm thu được chất rắn màu trắng. Hòa tan chất rắn này trong MeOH (36 g) và nước (12 g) ở nhiệt độ khoảng 55 °C. Làm mát dung dịch này đến nhiệt độ môi trường, sau đó đến khoảng 5°C. Bổ sung tiếp MeOH/nước theo tỷ lệ 3:1 (40 mL) vào huyền phù này. Lọc huyền phù này, rửa bằng MeOH/nước theo tỷ lệ 1:1 (20 mL) và heptan (20 mL). Làm khô bánh ướt thu được ở nhiệt độ khoảng 60°C trong lò chân không trong khoảng 72 giờ thu được *sulfoxoni, dimetyl-, 2-(4-(dibenzylamino)xyclohexyl)-2-oxoetylit* (5,44 g, 79%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,42, 1,45 phút; MS *m/z* 398 $(M+H)^+$.

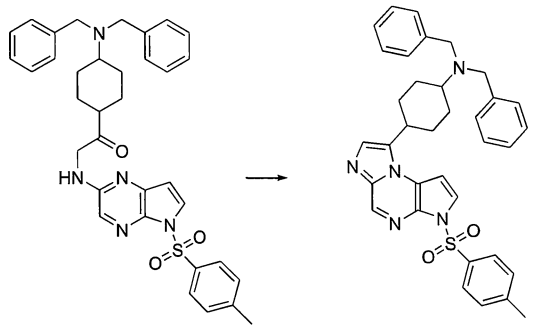
Bước D: 1-(4-(dibenzylamino)xyclohexyl)-2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-ylamino)etanon



Cho vào bình đáy tròn 2 cổ, 100 mL, sulfoxoni, dimetyl-, 2-(4-(dibenzylamino)xyclohexyl)-2-oxoetylit (5,4 g, 13,6 mmol), 5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-amin (4,7 g, 16,3 mmol, điều chế E.1.1), và $[Ir(COD)Cl]_2$ (0,365 g, 0,543 mmol. Alfa Aesar). Thổi vào bình phản ứng này khí N_2 trong khoảng 10 phút. Cho vào bình phản ứng này, DCE đã được loại khí trước đó (25 mL) qua xilanh. Thổi vào hỗn hợp phản ứng này khí N_2 trong khoảng 10 phút và khuấy dưới khí N_2 ở nhiệt độ khoảng 70°C trong khoảng 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ môi trường và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel nhanh, rửa giải bằng gradient từ 5-70% EtOAc : heptan thu được *1-(4-(dibenzylamino)xyclohexyl)-2-(5-*

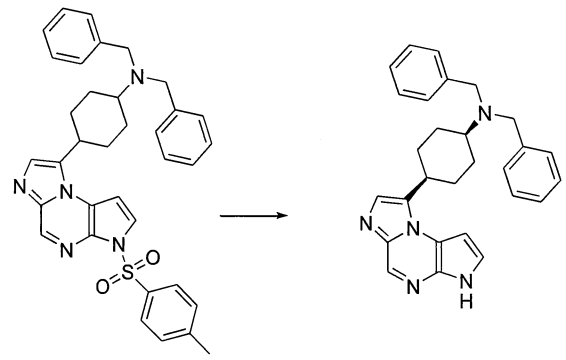
tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-ylamino)etanon (5,8 g, 65%) là chất rắn như thủy tinh: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 3,24 và 3,26 phút; MS *m/z* 608 $(M+H)^+$.

Bước E: *N,N*-dibenzyl-4-(3-tosyl-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclohexanamin



Hỗn hợp chứa 1-(4-(dibenzylamino)xyclohexyl)-2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-ylamino)etanon (5,8 g, 9,54 mmol) và PFPAA (23,7 g, 76 mmol) trong MeCN (70 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 50°C trong khoảng 17 giờ. Bổ sung PFPAA (4,73 g, 15,2 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 7 giờ và ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 72 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm thu được *N,N-dibenzyl-4-(3-tosyl-3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)xyclohexanamin* (11,3 g chất thô, chứa 5,6 g nguyên chất, 100%) là bọt: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 3,03 và 3,09 phút; MS *m/z* 590 $(M+H)^+$.

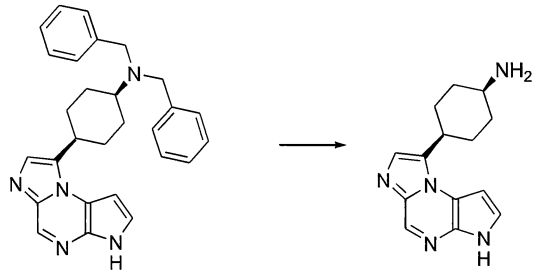
Bước F: (*cis*)-*N,N*-dibenzyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclohexanamin



Hòa tan *N,N*-dibenzyl-4-(3-tosyl-3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclohexanamin (5,6 g, 9,5 mmol) trong 1,4-dioxan (80 mL). Bổ sung dung dịch NaOH (2 N, 47,5 mL, 95 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 120 phút. Loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm và chiết phần còn lại bằng 2-metyl tetrahydrofuran (300 mL). Chiết lớp nước bằng 2-metyl tetrahydrofuran (3 x 50 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối (30

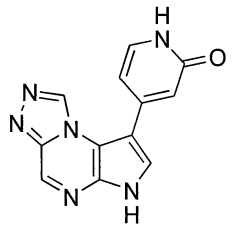
mL), làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Cho vào phần còn lại này EtOAc (500 mL). Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc và làm khô dịch lọc này qua Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silicagel nhanh, rửa giải bằng gradient từ 1-8% MeOH trong EtOAc thu được *(cis)-N,N-dibenzyl-4-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)xyclohexanamin* (1,0 g, 24%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp a) R_t = 2,48 phút; MS *m/z* 436 $(M+H)^+$.

Bước G: (*cis*)-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclohexanamin



Cho $Pd(OH)_2$ trên cacbon (0,64 g, 0,46 mmol) vào hỗn hợp chứa (*cis*)-*N*,*N*-dibenzyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)xyclohexanamin (1,0 g, 2,3 mmol) trong EtOH (30 mL) và lắc hỗn hợp thu được dưới áp suất khí hydro là khoảng 30 psi trên máy lắc Parr ở nhiệt độ khoảng 50°C trong khoảng 7 giờ. Lọc bỏ chất xúc tác này sử dụng miếng đệm Celite® và cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế nguyên liệu này bằng sắc ký không đối xứng (Bảng 2, phương pháp **34**). Gom các phần thu được, cô đặc dưới áp suất giảm và được ép xuất bằng EtOH (20 mL). Làm khô chất rắn thu được trong lò chân không được gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 60°C thu được *(cis)-4-(3H-imidazo[1,2-a]pyrolo[2,3-e]pyrazin-8-yl)xyclohexanamin* (0,353 g, 60%) là chất rắn màu trắng: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 0,85 phút; MS *m/z* 256 $(M+H)^+$.

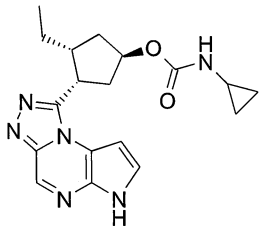
Ví dụ 40: 4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-8-yl)pyridin-2(1*H*)-on



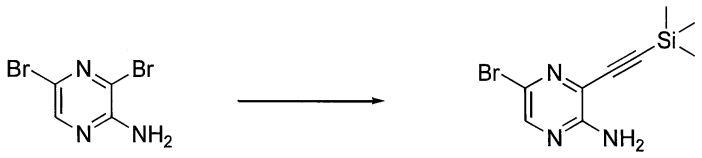
Axit clohydric (4 M trong 1,4-dioxan, 0,300 mL, 1,20 mmol) được bổ sung vào bột nhão chứa 8-(2-metoxypyridin-4-yl)-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (0,016 g, 0,060 mmol, (được điều chế sử dụng **D** từ điều chế **BBBBB.1** và NaOH, **GGG.1** bằng NBS, **K.1** bằng TsCl và NaH, **CCCCC** bằng 2-metoxy-4-

(tributylstannyl)pyridin [Synthonix], tetrakis(triphenylphosphinpaladi(0), LiCl, CsF, và CuI, **D** bằng NaOH) trong EtOH (0,500 mL) và nước (0,050 mL). Hàn kín bình phản ứng này và hỗn hợp này được làm ấm đến khoảng 80°C. Sau khoảng 15 giờ, hỗn hợp này được làm ấm đến khoảng 90°C. Sau khoảng 65 giờ, dung dịch này được làm mát đến nhiệt độ môi trường. Loại bỏ các chất dễ bay hơi dưới áp suất giảm thu được *4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-8-yl)pyridin-2(1H)-on* (0,0153 g, 94%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 0,73 phút; MS *m/z* 253 $(M+H)^+$.

Ví dụ 41: (1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl xyclopropylcarbamat

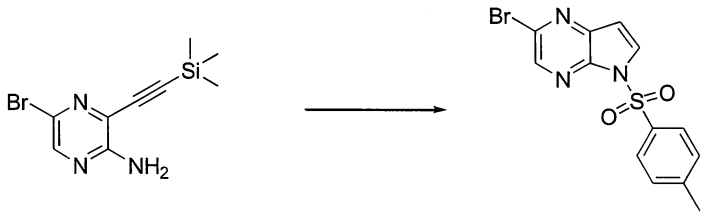


Bước A: 5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin



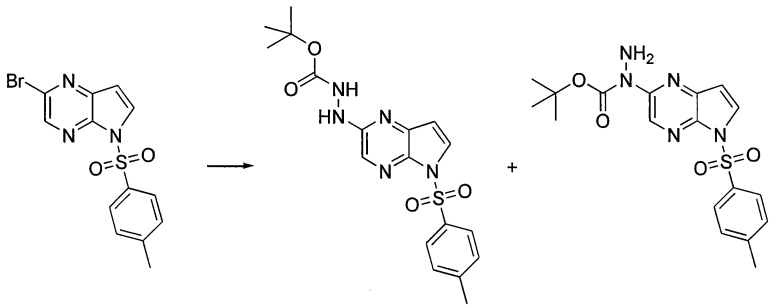
Cho $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3,47 g, 4,94 mmol) vào dung dịch chứa 3,5-dibrompyrazin-2-amin (125 g, 494 mmol), TEA (207,0 mL, 1483 mmol), và đồng (I) iođua (0,941 g, 4,94 mmol) trong THF (1255 mL). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –5-0°C và dung dịch chứa (trimetylsilyl)axetylen (65,0 mL, 470 mmol) trong THF (157 mL) được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng 15 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5-0 °C trong khoảng 1,5 giờ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng đệm Celite® và rửa bằng THF cho tới khi không có sản phẩm được tách rửa nữa. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được chất rắn màu nâu-cam. Nghiền chất rắn này và phá vỡ bằng siêu âm với ete dầu mỏ ấm (b.p. 30-60 °C, 400 mL), làm mát đến nhiệt độ trong phòng, thu, rửa bằng ete dầu mỏ (b.p. 30-60 °C; 2 x 60 mL), và làm khô thu được *5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin* (124 g, 93%, độ tinh khiết 93%) là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,51 phút; MS *m/z*: 270, 272 $(M+H)^+$.

Bước B: 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin



Cho NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,577 g, 14,4 mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin (3,00 g, 11,1 mmol) trong DMF (60 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C theo ba phần. Sau khoảng 15 phút, bổ sung *p*-toluensulfonyl clorua (2,75 g, 14,4 mmol) và làm ấm phản ứng từ từ đến nhiệt độ môi trường. Sau khoảng 16 giờ, rót hỗn hợp phản ứng lên trên nước đá lạnh (120 mL) và thu kết tủa bằng cách lọc chân không. Hòa tan chất rắn thô trong DCM (15 mL) và tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng DCM thu được *2-brom-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* (2,16 g, 52%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,58 phút; MS *m/z*: 352, 354 $(M+H)^+$.

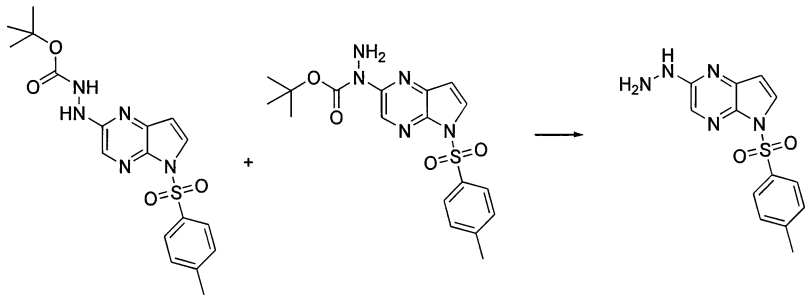
Bước C: *tert*-butyl 2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat và *tert*-butyl 1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat



Bổ sung vào bình $Pd_2(dba)_3$ (3,90 g, 4,26 mmol), di-*tert*-butyl-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphan (3,62 g, 8,52 mmol), và 1,4-dioxan (453 mL). Loại bỏ khí trong hỗn hợp phối tử-chất xúc tác thông qua thổi chân không/nitơ (3 lần) và gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 10 phút. Sau đó bổ sung 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (30,0 g, 85 mmol), *tert*-butyl hydrazincarboxylat (16,9 g, 128 mmol), và NaO*t*-Bu (12,28 g, 128 mmol). Sau khi thổi chân không/nitơ bổ sung, gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 80°C. Sau khoảng 50 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và lọc qua miếng đệm silicagel (chiều cao 6cm x đường kính 6cm), được đặt ở trên Celite® (chiều cao 1cm x đường kính 6cm), trong khi rửa bằng EtOAc (3 x 150 mL). Nước (300 mL) được bổ sung vào dịch lọc này và tách riêng

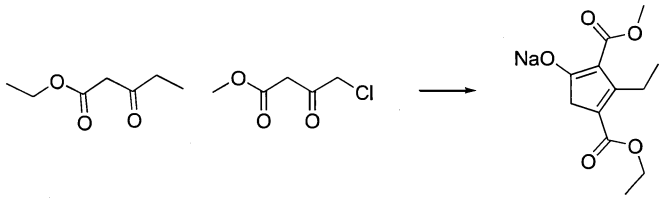
lớp hữu cơ. Chiết lớp nước bằng EtOAc bổ sung (3 x 200 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, và nước muối (mỗi dung dịch 400 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm thu được dầu nâu tối (45 g). Hòa tan dầu nâu này trong DCM (250 mL), bổ sung silicagel (200 g), và cô đặc hỗn hợp này dưới áp suất giảm. Tinh chế hỗn hợp silic oxit thu được sử dụng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 25-65% EtOAc trong heptan thu được hỗn hợp chứa *tert-butyl 2-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat* [chất đồng phân vị trí chủ yếu] và *tert-butyl 1-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat* [chất đồng phân vị trí thứ yếu] (18,8 g, 50%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,47 phút; MS *m/z*: 404 $(M+H)^+$.

Bước D: 2-hydrazinyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin



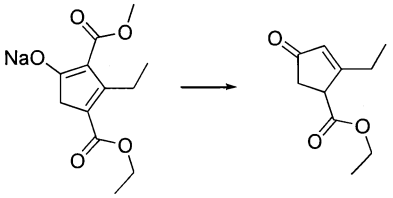
Cho HCl (4 M trong 1,4-dioxan, 226 mL, 902 mmol) vào hỗn hợp chứa *tert*-butyl 2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat và *tert*-butyl 1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat (49,2 g, 122 mmol) trong 1,4-dioxan (290 mL). Gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 2,5 giờ và sau đó làm mát đến nhiệt độ khoảng 15-20°C. Thu chất rắn bằng cách lọc chân không, rửa bằng EtOAc (3 x 50 mL), và sau đó nghiền bằng Et_2O (60 mL), thu bằng cách lọc chân không và làm khô đến khối lượng không đổi dưới chân không thu được 35,6 g chất rắn. Khuấy chất rắn này với hỗn hợp chứa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc (1:1, 400 mL). Sau khoảng 1 giờ, thu chất rắn bằng cách lọc chân không, rửa bằng nước đá lạnh (3 x 30 mL) và EtOAc (3 x 30 mL), và làm khô trong lò chân không đến khối lượng không đổi thu được *2-hydrazinyl-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* là chất rắn màu nâu vàng (21,2 g, 57%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,88 phút; MS *m/z*: 304 $(M+H)^+$.

Bước E: natri 4-(etoxycarbonyl)-3-etyl-2-(metoxycarbonyl)xyclopenta-1,3-dienolat



Nạp vào bình đáy tròn THF (1,5 L) sau đó bổ sung từng phần NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 70,0 g, 1,75 mol). Bổ sung tiếp THF (500mL) và làm lạnh hỗn hợp thu được đến nhiệt độ khoảng −10 °C và etyl propionylaxetat (250 mL, 1,80 mol) được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng 1 giờ để giữ nhiệt độ bên trong dưới khoảng 10°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 0,5 giờ thu được dung dịch trong màu vàng, và metyl 4-cloaxetoaxetat (100 mL, 0,88 mol) được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng 5 phút. Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ khoảng 50 °C trong khoảng 19 giờ thu được huyền phù màu cam hơi đỏ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, cô đặc dưới áp suất giảm và chuyển dịch lỏng thu được vào cốc và pha loãng bằng nước (350 mL). Khuấy hỗn hợp này trong bể đá trong khoảng 2 giờ. Thu chất rắn bằng cách lọc chân không và rửa bánh lọc bằng nước (150 mL) và làm khô dưới chân không trong khoảng 1 giờ. Tạo huyền phù chất rắn này trong Et_2O (1,5 L), lọc, rửa bằng Et_2O (1,5 L), và làm khô dưới chân không. Chất rắn thu được được đồng sôi với toluen (1 L) thu được chất rắn được tái tạo huyền phù trong Et_2O (1 L) và thu bằng cách lọc chân không. Rửa bánh lọc bằng Et_2O (500 mL) và làm khô dưới chân không thu được *natri 4-(etoxycarbonyl)-3-etyl-2-(metoxycarbonyl)xyclopenta-1,3-dienolat* (204,2 g, 89%) là chất rắn màu be: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,94 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,04 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,66 (s, 2H), 1,13 (t, *J*=7,1 Hz, 3H), 0,99 (t, *J*=7.3 Hz, 3H).

Bước F: etyl 2-etyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat



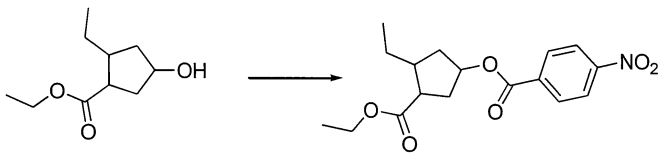
Nạp vào bình đáy tròn 5L natri 4-(etoxycarbonyl)-3-etyl-2-(metoxycarbonyl)xyclopenta-1,3-dienolat (316 g, 1205 mmol), KCl (126 g, 1687 mmol, JT-Baker), AcOH (241 mL, 4218 mmol, JT-Baker), toluen (1850 mL) và nước (130 mL). Gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 6 giờ, sau đó làm mát đến

nhiệt độ môi trường và được bổ sung nhỏ giọt vào $NaHCO_3$ (dung dịch 8%, 3,5 L). Chiết hỗn hợp hai pha thu được bằng MTBE (2 x 1,5 L). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (1 L), làm khô qua $MgSO_4$ khan và cô đặc dưới áp suất giảm thu được 191 g nguyên liệu thô được tinh chế bằng chưng cất chân không (97-99°C, 0,600 mm Hg) thu được *etyl 2-etyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat* (160 g, 69%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6,04 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 2H), 3,76-3,69 (m, 1H), 2,75-2,57 (m, 2H), 2,56-2,44 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 3H), 1,23-1,18 (m, 3H).

Bước G: etyl 2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylat

Khuấy hỗn hợp chứa đồng (I) clorua (0,136 g, 1,37 mmol), (*S*)-(-)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (0,854 g, 1,37 mmol), và NaO*t*-Bu (0,132 g, 1,37 mmol) trong toluen (50 mL) ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 15 phút sau đó làm mát đến nhiệt độ khoảng 5°C và bổ sung polymetylhydrosiloxan (12 mL, 55 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 40 phút ở nhiệt độ khoảng 5°C sau đó làm mát đến nhiệt độ khoảng -12 °C. Bổ sung một phần dung dịch chứa etyl 2-etyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat (5,00 g, 27,4 mmol) và *t*-BuOH (14 mL, 148 mmol) trong toluen (50 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 16 giờ ở nhiệt độ khoảng -12°C. Dừng hỗn hợp phản ứng này bằng cách bổ sung MeOH (50 mL). Loại bỏ các dung môi dưới áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại trong MeOH (35 mL) và lọc qua miếng đệm Celite®. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm và nghiền phần còn lại với EtOAc (100 mL) và lọc. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại sử dụng sắc ký silicagel (280 g), rửa giải bằng gradient từ 0-10% EtOAc trong heptan thu được hỗn hợp scalemic được làm giàu *(1S,2R,4S)-etyl 2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylat* (1,11 g, 22%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4,30 (m, 1H), 4,24 - 4,08 (m, 2H), 2,88 (td, J = 2,1, 7,1 Hz, 1H), 2,40 (dt, J = 7,8, 14,0 Hz, 1H), 2,08 - 1,91 (m, 3H), 1,52 - 1,31 (m, 3H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

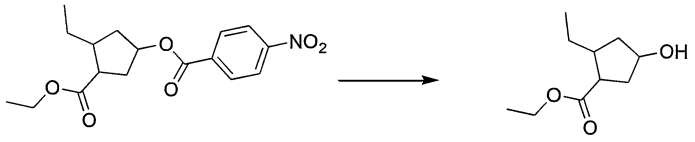
Bước H: 3-(etoxycarbonyl)-4-etylxyclopentyl 4-nitrobenzoat



Cho dung dịch chứa DIAD (26,2 mL, 133 mmol) trong THF (20 mL) vào triphenylphosphin (34,9g, 133 mmol) trong THF (150 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C qua phễu bổ sung. Sau khoảng 30 phút, bổ sung dung dịch chứa axit 4-nitrobenzoic (22,26

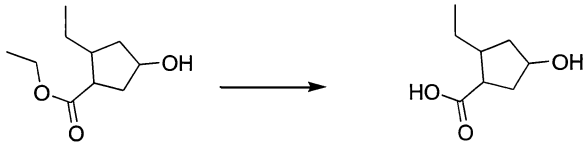
g, 133 mmol) trong THF (150 mL) sau đó đến dung dịch chứa hỗn hợp scalemic được làm giàu (1*S*,2*R*,4*S*)-etyl 2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylat (16,54 g, 89 mmol) trong THF (20 mL) và trietylamin (55,7 mL, 400 mmol). Sau khoảng 1 giờ, loại bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng heptan (800 mL), rửa bằng nước (200 mL), dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (150 mL) và nước muối (150 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau khi loại bỏ khoảng 300 mL dung môi, lọc bỏ chất rắn và rửa bằng heptan (25 mL). Cô đặc dịch lọc này dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại sử dụng sắc ký silicagel, rửa giải bằng từ 10-40% EtOAc trong heptan thu được hỗn hợp scalemic được làm giàu *(1R,3S,4R)-3-(etoxycarbonyl)-4-etylxyclopentyl 4-nitrobenzoat* (26,77g, 90%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,84 phút; MS *m/z*: 394 $(M-H)^-$.

Bước I: etyl 2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylat



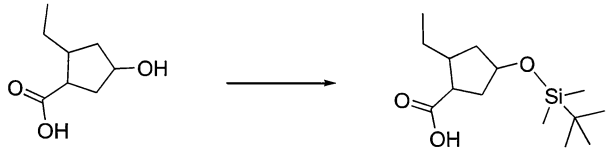
Nạp vào bình 2 L natri hydroxit mới được nghiền (9,55 g, 239 mmol). Bổ sung etanol (500 mL) và khuấy hỗn hợp này cho tới khi chất rắn đi vào trong dung dịch. Dung dịch chứa hỗn hợp scalemic được làm giàu (1*R*,3*S*,4*R*)-3-(etoxycarbonyl)-4-etylxyclopentyl 4-nitrobenzoat (16,02 g, 47,8 mmol) trong etanol (120 mL) được bổ sung bằng phễu. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Lọc bỏ chất rắn trong khi rửa bằng DCM (100 mL). Dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (800 mL) được bổ sung vào dịch lọc này và khuấy hỗn hợp trong khoảng 30 phút. Lọc bỏ chất rắn tạo thành trong khi rửa bằng DCM (500 mL). Rửa dịch lọc này bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 200 mL) và nước muối (300 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại sử dụng sắc ký silicagel, rửa giải bằng từ 0-60% EtOAc trong DCM thu được hỗn hợp scalemic được làm giàu *(1S,2R,4R)-etyl 2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylat* (5,49 g, 62%) là dầu không màu: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,53 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,09 (m 1H), 2,40 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,44 (m, 2H), 1,26 (t, 3H), 1,18 (m, 1H), 0,92 (t, 3H).

Bước J: axit 2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylic



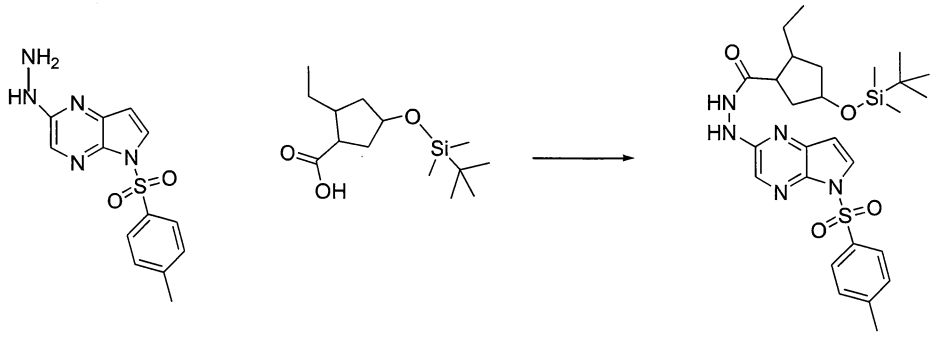
Dung dịch natri hydroxit (1N, 32,4 mL, 32,4 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp scalemic được làm giàu (1*S*,2*R*,4*R*)-etyl 2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylat (3,02 g, 16,21 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Bổ sung ete (15 mL) và tách riêng các lớp này. Lớp chứa nước được làm lạnh đến nhiệt độ khoảng 0°C. Dung dịch HCl (5N) được bổ sung chậm để đạt độ pH là khoảng 1. Huyền phù chứa nước này được chiết bằng EtOAc (4 x 40 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (50 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm thu được hỗn hợp scalemic được làm giàu *axit (1S,2R,4R)-2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylic* (2,56 g, 100%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,36 phút; MS *m/z*: 157 $(M-H)^-$.

Bước K: axit 4-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)-2-etylxyclopentancarboxylic



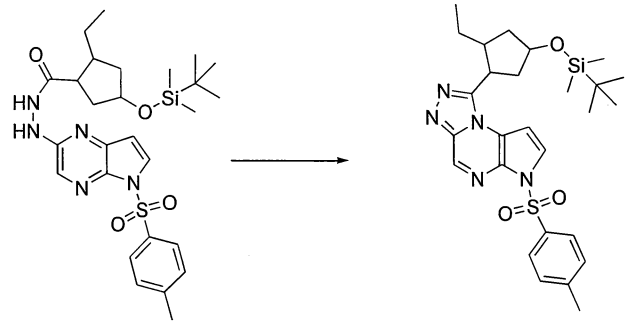
Cho TBDMSCl (2,93 g, 19,45 mmol) và imidazol (2,76 g, 40,5 mmol) vào hỗn hợp scalemic được làm giàu axit (1*S*,2*R*,4*R*)-2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylic (2,56 g, 16,21 mmol) trong DMF (10,81 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 ngày sau đó chiết bằng pentan (3 x 25 mL). Các lớp pentan gom được được rửa bằng nước (25 mL) và nước muối (25 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại sử dụng sắc ký silicagel, rửa giải bằng 20-100% EtOAc trong heptan thu được hỗn hợp scalemic được làm giàu *axit (1S,2R,4R)-4-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-etylxyclopentancarboxylic* (1,13 g, 26%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 3,03 phút; MS *m/z*: 273 $(M+H)^+$.

Bước L: 4-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)-2-etyl-*N*'-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)xyclopentancarbohydrazit



Cho 2-hydrazinyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (Ví dụ 1, Bước D, 1,86 g, 6,13 mmol), HATU (2,38 g, 6,26 mmol) và TEA (3,32 mL, 23,8 mmol) vào hỗn hợp scalemic được làm giàu axit (1*S*,2*R*,4*R*)-4-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)-2-etylxyclopentancarboxylic (1,62 g, 5,96 mmol) trong DCM (60 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng DCM (200 mL), rửa bằng nước (50 mL) và nước muối (50 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại sử dụng sắc ký silicagel, rửa giải bằng 0-30% EtOAc trong DCM thu được hỗn hợp scalemic được làm giàu *(1S,2R,4R)-4-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-etyl-N'-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)xyclopentancarbohydrazit* (2,64 g, 79%) là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 3,20 phút; MS *m/z*: 558 $(M+H)^+$.

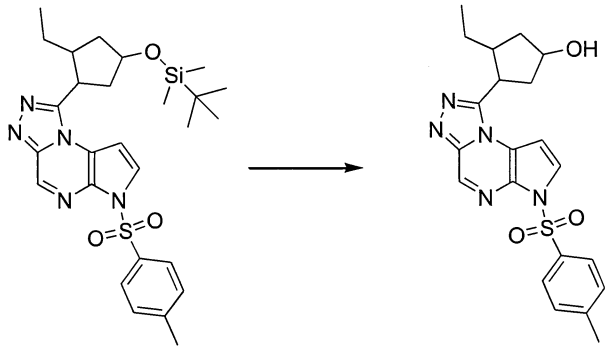
Bước M: 4-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)-2-etylxyclopentyl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin



Cho diisopropyletylamin (3,26 mL, 18,65 mmol) sau đó bổ sung nhỏ giọt thionyl clorua (0,680 mL, 9,32 mmol) vào hỗn hợp scalemic được làm giàu (1*S*,2*R*,4*R*)-4-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)-2-etyl-*N*'-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)xyclopentancarbohydrazit (2,6 g, 4,66 mmol) trong 1,4-dioxan (46,6 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 giờ và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ

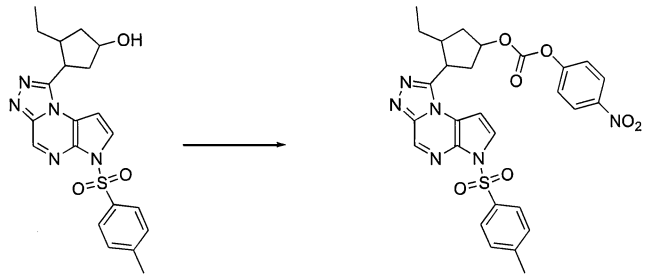
khoảng 70°C trong khoảng 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và bổ sung EtOAc (300 mL). Hỗn hợp này được rửa bằng nước (80 mL) và nước muối (80 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng từ 0-50% EtOAc trong DCM thu được hỗn hợp scalemic được làm giàu *1-((1S,2R,4R)-4-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-etylxyclopentyl)-6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin* (1,56 g, 62%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 3,36 phút; MS *m/z*: 540 $(M+H)^+$.

Bước N: 3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanol



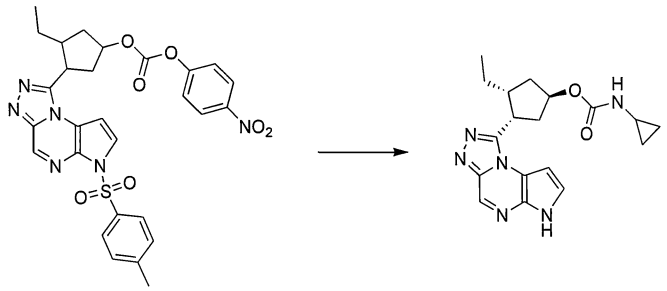
Hỗn hợp scalemic được làm giàu 1-((1*S*,2*R*,4*R*)-4-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)-2-etylxyclopentyl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (1,55 g, 2,87 mmol) được tạo huyền phù trong etanol (30 mL). HCl đặc (0,3 mL, 3,65 mmol) được bổ sung nhỏ giọt. Sau khoảng 1 giờ, phá vỡ bằng sóng siêu âm cho tới khi tất cả chất rắn đi vào trong dung dịch. Bổ sung EtOAc (250 mL) và các chất hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 30 mL) và nước muối (30 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại sử dụng sắc ký silicagel, rửa giải bằng 30-80% EtOAc trong DCM thu được hỗn hợp scalemic được làm giàu *(1R,3R,4S)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentanol* (1,09 g, 90%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,99 phút; MS *m/z*: 426 $(M+H)^+$.

Bước O: 3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl 4-nitrophenyl cacbonat



Cho DMAP (0,103 g, 0,846 mmol) và 4-nitrophenyl carbonocloridat (0,853 g, 4,23 mmol) vào hỗn hợp scalemic được làm giàu (1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanol (1,20 g, 2,82 mmol) trong pyridin (10 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 giờ. Tinh chế hỗn hợp phản ứng này sử dụng sắc ký silicagel, rửa giải bằng 0-30% EtOAc trong DCM thu được hỗn hợp scalemic được làm giàu *(1R,3R,4S)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl 4-nitrophenyl cacbonat* (0,72 g, 43%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,64 phút; MS *m/z*: 591 $(M+H)^+$.

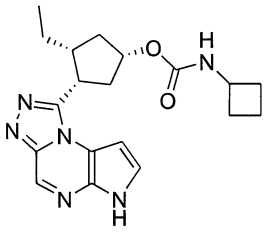
Bước P: (1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl xyclopropylcarbamat



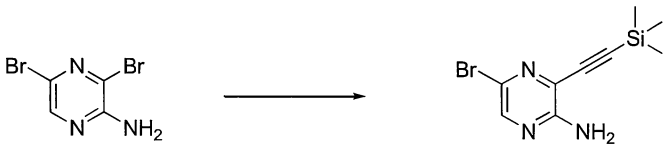
Cho xyclopropanamin (0,102 g, 1,786 mmol) vào hỗn hợp scalemic được làm giàu (1*R*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl 4-nitrophenyl cacbonat (0,211 g, 0,357 mmol) trong 1,4-dioxan (1,5 mL). Sau khoảng 1 giờ, bổ sung dung dịch NaOH (1N, 1,5 mL, 1,5 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 30 phút, sau đó làm mát đến nhiệt độ môi trường. Chiết hỗn hợp phản ứng này bằng DCM (3 x 5 mL). Các dung môi hữu cơ kết hợp được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại sử dụng sắc ký silicagel, rửa giải bằng từ 0-100% EtOAc:MeOH (tỷ lệ 9:1) trong EtOAc thu được *(1R,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl*

xyclopropylcarbamat (0,0847 g, 67%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 1,73 phút; MS *m/z*: 355 $(M+H)^+$.

Ví dụ 42: (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl xyclobutylcarbamat

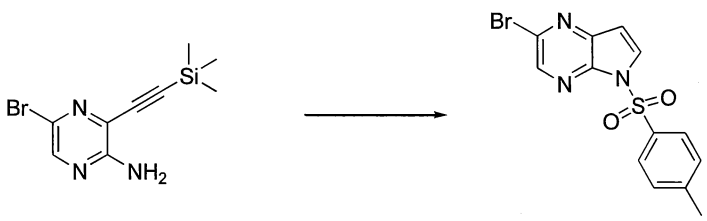


Bước A: 5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin



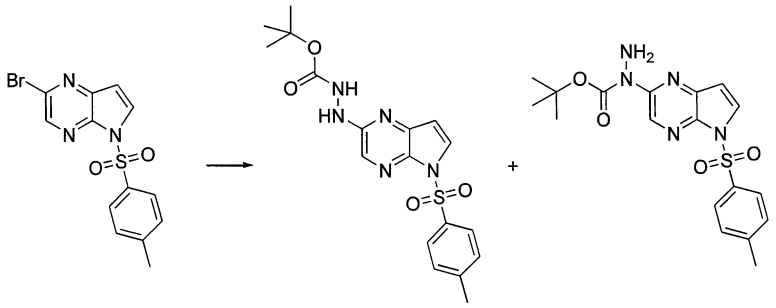
Cho $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3,47 g, 4,94 mmol) vào dung dịch chứa 3,5-dibrompyrazin-2-amin (125 g, 494 mmol), TEA (207,0 mL, 1483 mmol), và đồng (I) iođua (0,941 g, 4,94 mmol) trong THF (1255 mL). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ –5-0°C và dung dịch chứa (trimetylsilyl)axetylen (65,0 mL, 470 mmol) trong THF (157 mL) được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng 15 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5-0 °C trong khoảng 1,5 giờ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng thông qua miếng đệm Celite® và rửa bằng THF cho tới khi không có sản phẩm được tách rửa nữa. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được chất rắn màu nâu-cam. Nghiền chất rắn này và phá vỡ bằng siêu âm với ete dầu mỏ ấm (b.p. 30-60 °C, 400 mL), làm mát đến nhiệt độ trong phòng, thu, rửa bằng ete dầu mỏ (b.p. 30-60 °C; 2 x 60 mL), và làm khô thu được *5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin* (124 g, 93%, độ tinh khiết 93%) là chất rắn màu nâu: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,51 phút; MS *m/z*: 270, 272 $(M+H)^+$.

Bước B: 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin



Cho NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 0,577 g, 14,4 mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-3-((trimetylsilyl)etynyl)pyrazin-2-amin (3,00 g, 11,1 mmol) trong DMF (60 mL) ở nhiệt độ khoảng 0°C theo ba phần. Sau khoảng 15 phút, bổ sung *p*-toluensulfonyl clorua (2,75 g, 14,4 mmol) và làm ấm phản ứng từ từ đến nhiệt độ môi trường. Sau khoảng 16 giờ, rót hỗn hợp phản ứng lên trên nước đá lạnh (120 mL) và thu kết tủa bằng cách lọc chân không. Hòa tan chất rắn thô trong DCM (15 mL) và tinh chế bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng DCM thu được *2-brom-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* (2,16 g, 52%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,58 phút; MS *m/z*: 352, 354 $(M+H)^+$.

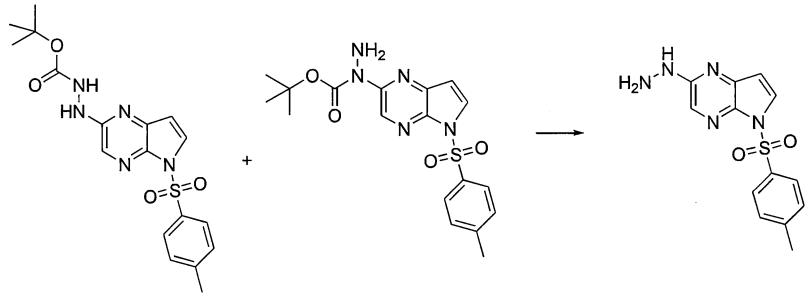
Bước C: *tert*-butyl 2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat và *tert*-butyl 1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat



Bổ sung vào bình $Pd_2(dba)_3$ (3,90 g, 4,26 mmol), di-*tert*-butyl-(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphan (3,62 g, 8,52 mmol), và 1,4-dioxan (453mL). Loại bỏ khí trong hỗn hợp phối tử-chất xúc tác thông qua thổi chân không/nitơ (3 lần) và gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 10 phút. Sau đó bổ sung 2-brom-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (30,0 g, 85 mmol), *tert*-butyl hydrazincarboxylat (16,9 g, 128 mmol), và NaO*t*-Bu (12,28 g, 128 mmol). Sau khi thổi chân không/nitơ bổ sung, gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 80°C. Sau khoảng 50 phút, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và lọc qua miếng đệm silicagel (chiều cao 6cm x đường kính 6cm), được đặt ở trên Celite® (chiều cao 1cm x đường kính 6cm), trong khi rửa bằng EtOAc (3 x 150 mL). Nước (300 mL) được bổ sung vào dịch lọc này và tách riêng lớp hữu cơ. Chiết lớp nước bằng EtOAc bổ sung (3 x 200 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, và nước muối (mỗi dung dịch 400mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm thu được dầu nâu tối (45 g). Hòa tan dầu nâu này trong DCM (250 mL), bổ sung silicagel (200 g), và cô đặc hỗn hợp này dưới áp suất giảm. Tinh chế hỗn hợp silic oxit

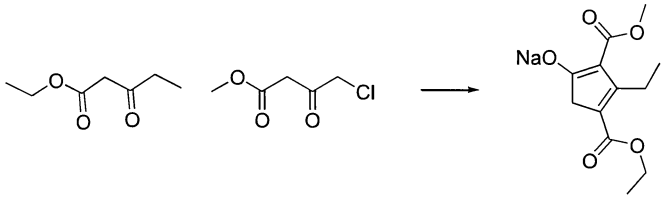
thu được sử dụng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 25-65% EtOAc trong heptan thu được hỗn hợp chứa *tert-butyl 2-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat* [chất đồng phân vị trí chủ yếu] **và** *tert-butyl 1-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat* [chất đồng phân vị trí thứ yếu] (18,8 g, 50%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,47 phút; MS *m/z*: 404 $(M+H)^+$.

Bước D: 2-hydrazinyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin



Cho HCl (4 M trong 1,4-dioxan, 226 mL, 902 mmol) vào hỗn hợp chứa *tert*-butyl 2-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat và *tert*-butyl 1-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)hydrazincarboxylat (49,2 g, 122 mmol) trong 1,4-dioxan (290 mL). Gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 2,5 giờ và sau đó làm mát đến nhiệt độ khoảng 15-20°C. Thu chất rắn bằng cách lọc chân không, rửa bằng EtOAc (3 x 50 mL), và sau đó nghiền bằng Et_2O (60 mL), thu bằng cách lọc chân không và làm khô đến khối lượng không đổi dưới chân không thu được 35,6 g chất rắn. Khuấy chất rắn này bằng hỗn hợp chứa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc (tỷ lệ 1:1, 400 mL). Sau khoảng 1 giờ, thu chất rắn bằng cách lọc chân không, rửa bằng nước đá lạnh (3 x 30 mL) và EtOAc (3 x 30 mL), và làm khô trong lò chân không đến khối lượng không đổi thu được *2-hydrazinyl-5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin* là chất rắn màu nâu vàng (21,2 g, 57%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **a**) R_t = 1,88 phút; MS *m/z*: 304 $(M+H)^+$.

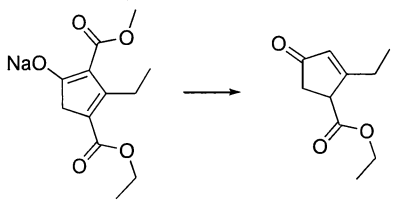
Bước E: natri 4-(etoxycarbonyl)-3-etyl-2-(metoxycarbonyl)xyclopenta-1,3-dienolat



Nạp vào bình đáy tròn THF (1,5 L) sau đó bổ sung từng phần NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 70,0 g, 1,75 mol). Bổ sung tiếp THF (500mL) và làm lạnh hỗn hợp thu được đến nhiệt độ khoảng −10°C và etyl propionylaxetat (250 mL, 1,80 mol)

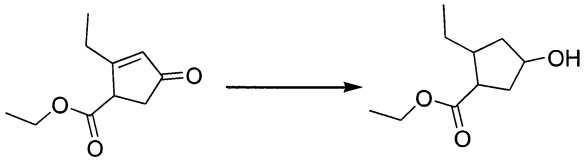
được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng 1 giờ để giữ nhiệt độ bên trong dưới khoảng 10°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 0,5 giờ thu được dung dịch trong màu vàng, và metyl 4-cloaxetoaxetat (100 mL, 0,88 mol) được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng 5 phút. Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở nhiệt độ khoảng 50°C trong khoảng 19 giờ thu được huyền phù màu cam hơi đỏ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, cô đặc dưới áp suất giảm và chuyển dịch lỏng thu được vào cốc và pha loãng bằng nước (350 mL). Khuấy hỗn hợp này trong bể đá trong khoảng 2 giờ. Thu chất rắn bằng cách lọc chân không và rửa bánh lọc bằng nước (150 mL) và làm khô dưới chân không trong khoảng 1 giờ. Tạo huyền phù chất rắn này trong Et_2O (1,5 L), lọc, rửa bằng Et_2O (1,5 L), và làm khô dưới chân không. Chất rắn thu được được đồng sôi với toluen (1 L) thu được chất rắn được tái tạo huyền phù trong Et_2O (1 L) và thu bằng cách lọc chân không. Rửa bánh lọc bằng Et_2O (500 mL) và làm khô dưới chân không thu được *natri 4-(etoxycarbonyl)-3-etyl-2-(metoxycarbonyl)xyclopenta-1,3-dienolat* (204,2 g, 89%) là chất rắn màu be: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 3,94 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,04 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,66 (s, 2H), 1,13 (t, *J*=7,1 Hz, 3H), 0,99 (t, *J*=7,3 Hz, 3H).

Bước F: etyl 2-etyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat



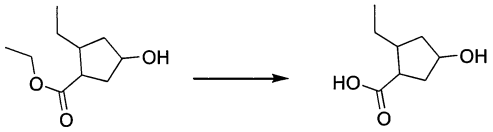
Nạp vào bình đáy tròn 5L natri 4-(etoxycarbonyl)-3-etyl-2-(metoxycarbonyl)xyclopenta-1,3-dienolat (316 g, 1205 mmol), KCl (126 g, 1687 mmol, JT-Baker), AcOH (241 mL, 4218 mmol, JT-Baker), toluen (1850 mL) và nước (130 mL). Gia nhiệt phản ứng này ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 6 giờ, sau đó làm mát đến nhiệt độ môi trường và được bổ sung nhỏ giọt vào $NaHCO_3$ (dung dịch 8%, 3,5 L). Chiết hỗn hợp hai pha thu được bằng MTBE (2 x 1,5 L). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (1 L), làm khô qua $MgSO_4$ khan và cô đặc dưới áp suất giảm thu được 191 g nguyên liệu thô được tinh chế bằng chưng cất chân không (97-99 °C, 0,600 mm Hg) thu được *etyl 2-etyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat* (160 g, 69%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6,04 (m, 1H), 4,26-4,15 (m, 2H), 3,76-3,69 (m, 1H), 2,75-2,57 (m, 2H), 2,56-2,44 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 3H), 1,23-1,18 (m, 3H).

Bước G: etyl 2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylat



Khuấy hỗn hợp chứa đồng (I) clorua (0,136 g, 1,37 mmol), (*S*)-(-)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (0,854 g, 1,37 mmol), và NaO*t*-Bu (0,132 g, 1,37 mmol) trong toluen (50 mL) ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 15 phút sau đó làm mát đến nhiệt độ khoảng 5°C và bổ sung polymetylhydrosiloxan (12 mL, 55 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 40 phút ở nhiệt độ khoảng 5°C sau đó làm mát đến nhiệt độ khoảng -12°C. Dung dịch chứa etyl 2-etyl-4-oxoxyclopent-2-enecarboxylat (5,00 g, 27,4 mmol) và *t*-BuOH (14 mL, 148 mmol) trong toluen (50 mL) được bổ sung một phần và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 16 giờ ở nhiệt độ khoảng -12 °C. Dừng hỗn hợp phản ứng này bằng cách bổ sung MeOH (50 mL). Loại bỏ các dung môi dưới áp suất giảm. Hòa tan phần còn lại trong MeOH (35 mL) và lọc qua miếng đệm Celite®. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm và nghiền phần còn lại với EtOAc (100 mL) và lọc. Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại sử dụng sắc ký silicagel, rửa giải bằng gradient từ 0-10% EtOAc trong heptan thu được hỗn hợp scalemic được làm giàu với *(1S,2R,4S)-etyl 2-etyl-4- hydroxyxyclopentancarboxylat* (1,11 g, 22%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4,30 (m, 1H), 4,24 - 4,08 (m, 2H), 2,88 (td, J = 2,1, 7,1 Hz, 1H), 2,40 (dt, J = 7,8, 14,0 Hz, 1H), 2,08 - 1,91 (m, 3H), 1,52 - 1,31 (m, 3H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Bước H: axit 2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylic



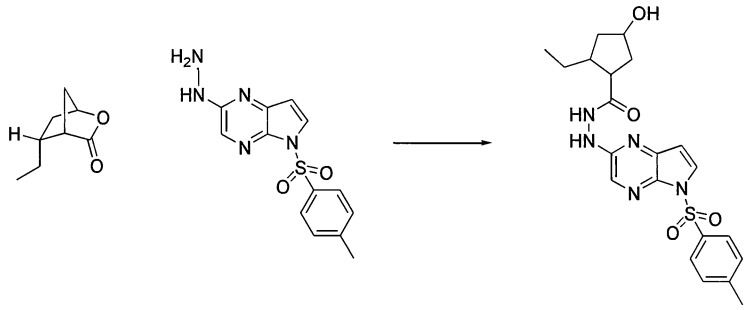
Dung dịch NaOH (1 N, 12 mL, 12 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp scalemic được làm giàu (1*S*,2*R*,4*S*)-etyl 2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylat (1,11 g, 5,96 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 3 ngày và sau đó chiết bằng Et_2O (3 x 25 mL). Các phần chiết Et_2O được loại bỏ và làm lạnh phần chứa nước đến nhiệt độ khoảng 0°C. Dung dịch HCl (5 N) được bổ sung từ từ để tạo nên độ pH đến khoảng 2. Chiết huyền phù chứa nước thu được bằng EtOAc (3 x 40 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối (2 x 80 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và

cô đặc dưới áp suất giảm thu được hỗn hợp scalemic được làm giàu *axit (1S,2R,4S)-2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylic* (0,943 g, 100%) là dầu trong: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4,36 (tdd, J = 2,6, 4,9, 7,4, 1H), 2,95 (td, J = 2,4, 7,3, 1H), 2,41 (dt, J = 7,7, 14,1, 1H), 2,16 – 1,94 (m, 3H), 1,65 – 1,49 (m, 1H), 1,49 – 1,32 (m, 2H), 0,96 (q, J = 7,4, 3H).

Bước I: 5-etyl-2-oxabixyclo[2.2.1]heptan-3-on

Cho TEA (2,5 mL, 18 mmol) và BOP-Cl (1,821 g, 7,15 mmol) vào hỗn hợp scalemic được làm giàu axit (1*S*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4-hydroxyxyclopentancarboxylic (0,943 g, 5,96 mmol) trong DCM (60 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 2 giờ, sau đó rót vào trong Et_2O (350 mL). Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc trong khi rửa bằng Et_2O (50 mL). Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm thu được dầu màu vàng hòa tan trong DCM (5 mL) và bổ sung Et_2O thu được chất rắn. Gạn huyền phù và rửa chất rắn bằng Et_2O bổ sung. Cô đặc các phần chiết hữu cơ kết hợp dưới áp suất giảm thu được hỗn hợp scalemic được làm giàu chất *(1S,4S,5R)-5-etyl-2-oxabixyclo[2.2.1]heptan-3-on* thô chứa khoảng 15 mol% TEA (0,912 g, 99%): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4,85 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,19 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,41 (m, 3H), 0,97 (t, J = 5,4, 3H).

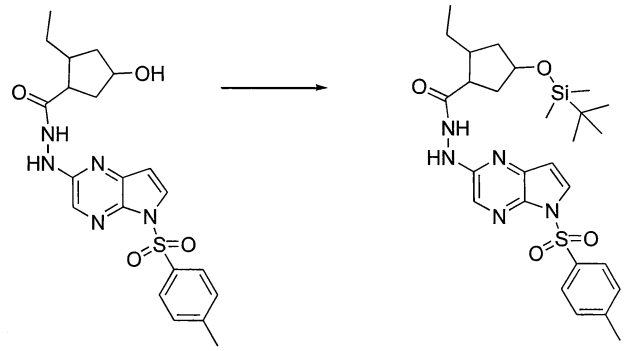
Bước J: 2-etyl-4-hydroxy-*N*′-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)xyclopentancarbohydrazit



Cho 2-hydrazinyl-5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin (bước D, 1,810 g, 5,96 mmol) vào hỗn hợp scalemic được làm giàu (1*S*,4*S*,5*R*)-5-etyl-2-oxabixyclo[2.2.1]heptan-3-on (0,835 g, 5,96 mmol) trong 1,4-dioxan (12 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 80°C trong khoảng 16 giờ, sau đó làm mát đến nhiệt độ môi trường. Bổ sung lần lượt 1,4-dioxan (25 mL) và trimetyl nhôm (2 N trong toluen, 9 mL, 18 mmol). Khuấy

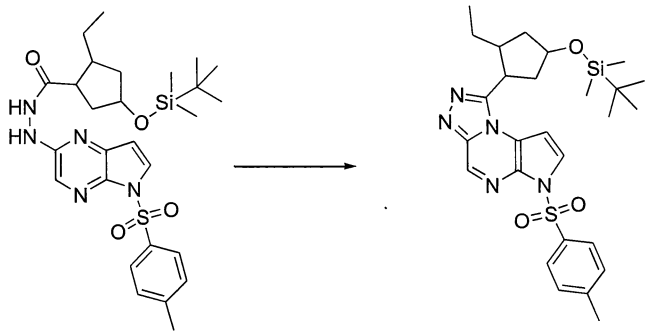
hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 30 phút, sau đó dung dịch HCl (1 N, 50 mL) được bổ sung nhỏ giọt và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khoảng 30 phút. Tách riêng các lớp này và chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 100 mL). Rửa các phần chiết hữu cơ kết hợp bằng nước (10 mL), dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (15 mL), nước muối (15 mL) và làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại sử dụng sắc ký silicagel, rửa giải bằng 100% EtOAc thu được hỗn hợp scalemic được làm giàu *(1S,2R,4S)-2-etyl-4-hydroxy-N'-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)xyclopentancarbo-hydrazit* (1,887 g, 71%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,05 phút; MS m/z: 444 $(M+H)^+$.

Bước K: 4-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)-2-etyl-*N*'-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)xyclopentancarbohydrazit



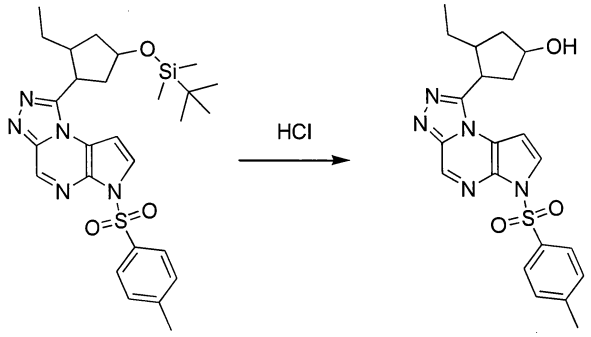
Cho TBDMSCl (3,69 g, 24,51 mmol) và imidazol (3,48 g, 51,1 mmol) vào hỗn hợp scalemic được làm giàu (1*S*,2*R*,4*S*)-2-etyl-4-hydroxy-*N*'-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)xyclopentancarbo-hydrazit (9,06 g, 20,43 mmol) trong DMF (40,9 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 4 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Pha loãng phần còn lại bằng EtOAc (200 mL), lọc, và rửa bằng EtOAc (20 mL). Cô đặc dịch lọc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại sử dụng sắc ký silicagel, rửa giải bằng từ 0-50% EtOAc trong DCM thu được hỗn hợp scalemic được làm giàu *(1S,2R,4S)-4-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-etyl-N'-(5-tosyl-5H-pyrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl)xyclopentancarbohydrazit* (11,37 g, 100%) là chất rắn màu cam: LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 3,14 phút; MS *m/z*: 558 $(M+H)^+$.

Bước L: 4-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)-2-etylxyclopentyl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin



Cho DIEA (14,24 mL, 82 mmol), sau đó bổ sung nhỏ giọt thionyl clorua (2,98 mL, 40,8 mmol) vào hỗn hợp scalemic được làm giàu (1*S*,2*R*,4*S*)-4-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)-2-etyl-*N*'-(5-tosyl-5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazin-2-yl)xyclopentancarbohydrazit (11,37 g, 20,38 mmol) trong 1,4-dioxan (204 mL) trong khoảng 25 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 giờ và gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 70°C trong khoảng 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và bổ sung EtOAc (600 mL). Hỗn hợp hữu cơ này được rửa bằng nước (80 mL) và nước muối (80 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại sử dụng sắc ký silicagel, rửa giải bằng 0-50 % EtOAc trong DCM thu được hỗn hợp scalemic được làm giàu *1-((1S,2R,4S)-4-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-etylxyclopentyl)-6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin* (9,58 g, 87%). LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 3,24 phút; MS *m/z*: 540 $(M+H)^+$.

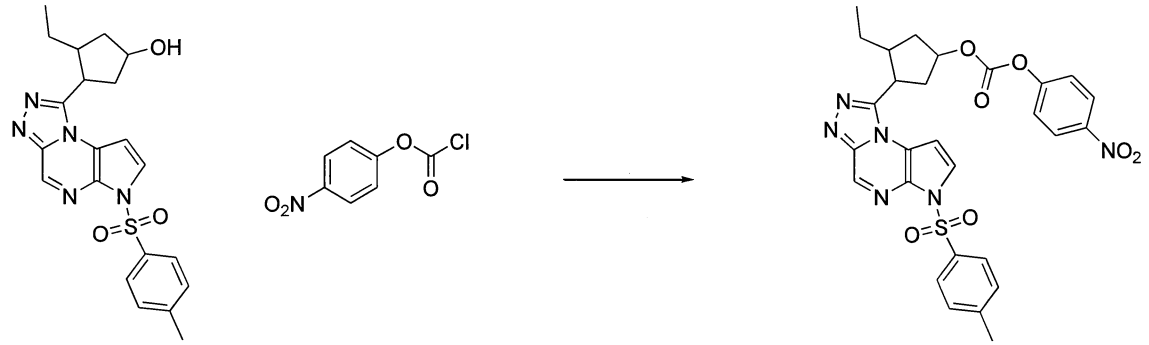
Bước M: 3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanol



Hòa tan hỗn hợp scalemic được làm giàu 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-4-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)-2-etylxyclopentyl)-6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin (9,58 g, 17,8 mmol) trong etanol (177 mL). HCl đặc (1,75 mL, 21,3 mmol)

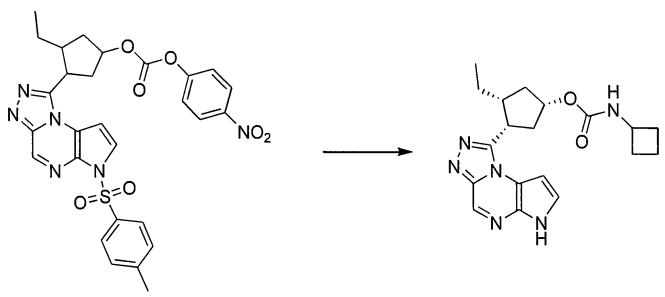
được bổ sung nhỏ giọt. Sau khoảng 1 giờ, bổ sung EtOAc (700 mL). Hỗn hợp hữu cơ này được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 120 mL), nước muối (120 mL), làm khô qua $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại sử dụng sắc ký silicagel, rửa giải bằng từ 30-100% EtOAc trong DCM thu được hỗn hợp scalemic được làm giàu *(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentanol* (6,73 g, 89%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,11 phút; MS *m/z*: 426 $(M+H)^+$.

Bước N: 3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl 4-nitrophenyl cacbonat



Cho DMAP (1,93 g, 15,8 mmol) và 4-nitrophenyl carbonocloridat (4,34 g, 21,5 mmol) vào hỗn hợp scalemic được làm giàu (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentanol (6,11 g, 14,4 mmol) trong pyridin (100 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong khoảng 3,5 giờ và gia nhiệt ở nhiệt độ khoảng 33°C trong khoảng 1 giờ. Lọc bỏ chất rắn và rửa bằng EtOAc (30 mL). Dịch lọc này được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại sử dụng sắc ký silicagel, rửa giải bằng 0-30% EtOAc trong heptan thu được hỗn hợp scalemic được làm giàu *(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6-tosyl-6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl 4-nitrophenyl cacbonat* (6,63, 78%). LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **b**) R_t = 2,65 phút; MS *m/z*: 591 $(M+H)^+$.

Bước O: (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl xyclobutylcarbamat



Dung dịch chứa hỗn hợp scalemic được làm giàu (1*S*,3*R*,4*S*)-3-etyl-4-(6-tosyl-6*H*-pyrolo[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-1-yl)xyclopentyl 4-nitrophenyl cacbonat (0,150 g, 0,254 mmol) trong 1,4-dioxan (1 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa xyclobutanamin (0,090 g, 1,27 mmol) trong 1,4-dioxan (0,2 mL). Sau khoảng 1 giờ, bổ sung dung dịch NaOH (1N, 1,5 mL, 1,50 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ khoảng 60°C trong khoảng 2 giờ trước khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm. Axit hóa hỗn hợp lớp chứa nước thu được bằng AcOH đến độ pH khoảng 5 và chiết bằng DCM (3 x 5 mL). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế (Bảng 1 phương pháp **d**) thu được *(1S,3R,4S)-3-etyl-4-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)xyclopentyl xyclobutylcarbamat* (0,0468 g, 50%): LC/MS (Bảng 1, Phương pháp **c**) R_t = 1,17 phút; MS *m/z*: 369 $(M+H)^+$.

Bảng 4. Dữ liệu enzym Jak3 cho hợp chất chọn lọc

Ví dụ số	IC_{50} enzym JAK3
A.1.105	B
A.1.65	B
A.1.78	A
AA.1.10	B
AA.1.100	C
AA.1.101	A
AA.1.102	C
AA.1.103	A
AA.1.104	A
AA.1.106	C
AA.1.107	A
AA.1.11	A
AA.1.12	A
AA.1.16	B
AA.1.18	A
AA.1.22	A
AA.1.25	A
AA.1.29	C
AA.1.3	B
AA.1.32	B
AA.1.33	B
AA.1.37	B
AA.1.42	C
AA.1.43	A
AA.1.44	B
AA.1.49	A
AA.1.5	B
AA.1.54	B
AA.1.6	A
AA.1.60	B
AA.1.61	B
AA.1.62	B
AA.1.63	C
AA.1.64	C
AA.1.66	C
AA.1.67	C
AA.1.76	C
AA.1.77	A
AA.1.79	A
AA.1.8	A
AA.1.80	C
AA.1.81	A
AA.1.9	B
AA.1.90	B
AA.1.91	B
AA.1.92	A
AA.1.93	C
AA.1.94	B
AA.1.95	C
AA.1.96	C
AA.1.97	C
AA.1.98	A
AA.1.99	B
D.1.10	B
D.1.11	B
D.1.12	B
D.1.13	B
D.1.21	B
D.1.22	B
D.1.24	B
D.1.25	A
D.1.29	B
D.1.30	B
D.1.31	A
D.1.33	C
D.1.35	A
D.1.38	B
D.1.39	B
D.1.45	A
D.1.46	A
D.1.47	B
D.1.49	B
D.1.50	C
D.1.51	C
D.1.52	B
D.1.54	C
D.1.56	B
D.1.58	B
D.1.59	B
D.1.60	C
D.1.61	C
D.1.62	C
D.1.63	C
D.1.64	C
D.1.65	C
D.1.66	C
D.1.67	B
D.1.69	C
D.1.70	B

Ví dụ số	IC_{50} enzym JAK3
D.1.71	C
D.1.72	B
D.1.73	C
D.1.76	B
D.1.77	B
D.1.78	A
D.1.79	A
D.1.80	A
D.1.81	A
D.1.82	B
D.1.83	A
D.1.84	B
D.2.10	C
D.2.11	B
D.2.13	A
D.2.15	B
D.2.19	B
D.2.21	B
D.2.22	B
D.2.23	C
D.2.24	A
D.2.5	B
D.2.6	C
DD.1.1	A
Ví dụ 29	A
Ví dụ 30	B
Ví dụ 31	B
Ví dụ 14	A
Ví dụ 17	A
Ví dụ 18	B
Ví dụ 21	B
Ví dụ 22	C
Ví dụ 23	A
Ví dụ 24	A
Ví dụ 25	A
Ví dụ 26	B
Ví dụ 27	C
Ví dụ 28	C
Ví dụ 3	A
Ví dụ 32	B
Ví dụ 4	A
Ví dụ 5	B
Ví dụ 6	B
Ví dụ 8	B
Ví dụ 9	B
H.1.1	A
H.1.10	A
H.1.2	A
H.1.21	A
H.1.25	A
H.1.29	A
H.1.6	A
H.3.14	B
H.4.1	B
I.1.1	A
I.1.2	A
I.2.1	A
I.2.2	A
I.3.1	B
J.1.1	A
J.2.1	A
J.2.10	A
J.2.11	A
J.2.12	A
J.2.13	A
J.2.14	A
J.2.15	A
J.2.2	A
J.2.3	A
J.2.5	A
J.2.6	A
J.2.7	A
J.2.8	A
J.2.9	A
J.3.1	A

Ví dụ số	IC_{50} enzym JAK3
J.3.10	A
J.3.11	A
J.3.2	A
J.3.4	A
J.3.6	B
J.3.7	B
J.3.8	B
K.3.1	B
K.4.1	A
K.5.1	A
L.1.2	A
L.1.4	A
LL.1.1	B
LL.1.2	C
LL.1.3	C
LL.1.4	C
Điều chế GGG.1	B
QQ.1.4	A
UUU.1.1	A
UUU.1.1	A
YY.1.1	C
YY.1.2	C

Trong đó:

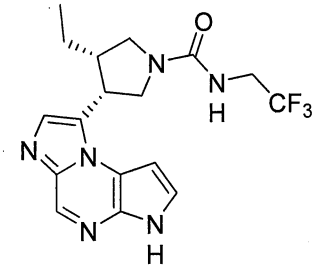
A <0,1 μM

B từ 0,1-1 μM

C >1 μM

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có cấu trúc:



hoặc muối dược dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc: