



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

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

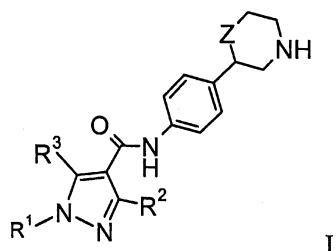
(11) 
1-0021072

(51)⁷ **C07D 403/12, A61K 31/4155, 31/454,** (13) **B**
31/5377, A61P 25/00, C07D 401/12,
413/12, 413/14, 417/14

(21) 1-2015-00829 (22) 11.09.2013
(86) PCT/EP2013/068769 11.09.2013 (87) WO2014/041007 20.03.2014
(30) 12184360.1 14.09.2012 EP
(45) 25.06.2019 375 (43) 25.06.2015 327
(73) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland
(72) Guido Galley (DE), Roger Norcross (GB), Philippe Pflieger (FR)
(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) **HỢP CHẤT PYRAZOL CARBOXAMIT DÙNG LÀM CHẤT ĐIỀU BIẾN THỤ THỂ LIÊN QUAN ĐẾN AMIN VẾT (TAAR), QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG**

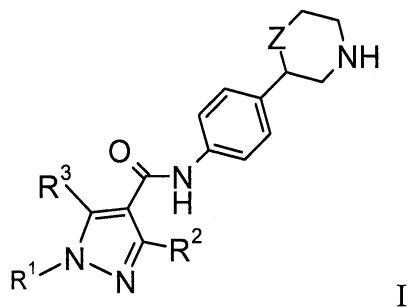
(57) **Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I:**



trong đó các gốc R^1 , R^2 , R^3 và Z là như được xác định trong bản mô tả; hoặc muối cộng axit thích hợp về mặt dược lý của nó. Bây giờ đã phát hiện ra rằng các hợp chất có công thức I có ái lực tốt đối với các thụ thể có liên quan đến amin vết (các TAAR), đặc biệt là đối với TAAR1. Các hợp chất có thể được dùng cho bệnh trầm cảm, rối loạn lo âu, rối loạn lưỡng cực, rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), rối loạn đi kèm với căng thẳng, rối loạn tâm thần như bệnh tâm thần phân liệt, bệnh về thần kinh như bệnh Parkinson, rối loạn thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer, chứng động kinh, chứng nhức nửa đầu, chứng tăng huyết áp, nghiện chất và các rối loạn chuyển hóa như các rối loạn ăn uống, bệnh tiểu đường, các biến chứng của bệnh tiểu đường, bệnh béo phì, rối loạn mỡ máu, các rối loạn về tiêu thụ và đồng hóa năng lượng, rối loạn và rối loạn chức năng nội cân bằng nhiệt độ cơ thể, rối loạn giấc ngủ và nhịp tim, và các rối loạn tim mạch.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức:



trong đó:

R^1 là phenyl, tùy ý được thế bằng halogen, alkyl thấp, xycloalkyl thấp, alkoxy thấp, xyano, alkyl thấp được thế bằng halogen, alkyl thấp được thế bằng hydroxy, alkoxy thấp được thế bằng halogen hoặc alkoxy thấp được thế bằng hydroxy; hoặc là pyridin-2, 3 hoặc 4-yl, tùy ý được thế bằng halogen, alkyl thấp, xycloalkyl thấp, xyano, alkyl thấp được thế bằng halogen, alkyl thấp được thế bằng hydroxy, alkoxy thấp, alkoxy thấp được thế bằng halogen hoặc alkoxy thấp được thế bằng hydroxyl; hoặc là pyrimidin-2, 4 hoặc 5-yl, tùy ý được thế bằng halogen, alkyl thấp, xycloalkyl thấp, alkyl thấp được thế bằng hydroxy hoặc alkyl thấp được thế bằng halogen; hoặc là pyrazin-2-yl, tùy ý được thế bằng halogen, alkyl thấp, xycloalkyl thấp, alkyl thấp được thế bằng halogen, alkyl thấp được thế bằng hydroxy hoặc xyano; hoặc là 2,2-diflobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl, hoặc là thiazolyl, tùy ý được thế bằng alkyl thấp được thế bằng halogen;

R^2 là hydro hoặc alkyl thấp;

R^3 là hydro, amino hoặc alkyl thấp;

Z là liên kết, $-CH_2-$ hoặc $-O-$;

hoặc muối cộng axit thích hợp về mặt dược lý của nó.

Sáng chế bao gồm tất cả các hỗn hợp raxemic, tất cả các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân quang học tương ứng của chúng. Ngoài ra, tất cả các dạng tautome của các hợp chất có công thức I cũng được bao gồm trong sáng chế.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2011/152245 A1 mô tả một ví dụ trong số các ví dụ khác, và hợp chất nêu trên nhưng khác ở vị trí của mạch bên carboxamit tại pyrazol dưới dạng chất điều biến chọn lọc TAAR1. Người ta đã phát hiện ra rằng các hợp chất có công thức I có ái lực cao đối với các thụ thể có liên quan đến các amin vết (các TAAR), đặc biệt là đối với TAAR1.

Các hợp chất này có thể được sử dụng để điều trị bệnh trầm cảm, rối loạn lo âu, rối loạn lưỡng cực, rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), rối loạn đi kèm với căng thẳng, rối loạn tâm thần như bệnh tâm thần phân liệt, bệnh về thần kinh như bệnh Parkinson, rối loạn thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer, chứng động kinh, chứng nhức nửa đầu, chứng tăng huyết áp, nghiện chất và các rối loạn chuyển hóa như các rối loạn ăn uống, bệnh tiểu đường, các biến chứng của bệnh tiểu đường, bệnh béo phì, rối loạn mỡ máu, các rối loạn về tiêu thụ và đồng hóa năng lượng, rối loạn và rối loạn chức năng nội cân bằng nhiệt độ cơ thể, rối loạn giấc ngủ và nhịp tim, và các rối loạn tim mạch.

Một số ảnh hưởng sinh lý (tức là các ảnh hưởng đến tim mạch, giảm huyết áp, kích thích an thần) đã được thông báo đối với các hợp chất có thể liên kết với các thụ thể gây tiết adranalin (WO02/076950, WO97/12874 hoặc EP 0717 037) có thể được xem là tác dụng phụ không mong muốn trong trường hợp các thuốc được dùng để điều trị các bệnh về hệ thần kinh trung ương như nêu trên. Do đó, mong muốn thu được các thuốc có khả năng chọn lọc đối với thụ thể TAAR1 so với các thụ thể gây tiết adrenalin. Các hợp chất theo sáng chế có khả năng chọn lọc đối với thụ thể TAAR1 so với các thụ thể gây tiết adrenalin, cụ thể là có độ chọn lọc tốt đối với các thụ thể gây tiết adrenalin alpha1 và alpha2 ở chuột và ở người.

Các amin có nguồn gốc sinh vật cổ điển (serotonin, norepinephrin, epinephrin, dopamin, histamin) đóng vai trò quan trọng làm chất dẫn truyền thần kinh trong hệ thần kinh trung ương hoặc ngoại vi [1]. Việc tổng hợp và bảo quản chúng, cũng như quá trình phân rã và tái hấp thu chúng sau khi giải phóng được kiểm soát một cách chặt chẽ. Sự mất cân bằng trong các mức amin có nguồn gốc sinh vật được biết là nguyên nhân dẫn

đến sự thay đổi của chức năng não trong các tình trạng bệnh lý [2-5]. Nhóm hợp chất amin nội sinh thứ hai, còn được gọi là amin vết (các TA) phần lớn giống với nhóm amin có nguồn gốc sinh vật cổ điển về mặt cấu trúc, cơ chế chuyển hóa và nằm ở vị trí dưới mức tế bào. Các TA bao gồm p-tyramin, β -phenyletylamin, tryptamin và octopamin, và chúng có mặt trong hệ thần kinh của động vật có vú thường ở mức thấp hơn so với các amin có nguồn gốc sinh vật cổ điển [6].

Việc rối loạn điều tiết các amin nêu trên liên quan đến nhiều bệnh tâm thần khác nhau như bệnh tâm thần phân liệt và bệnh trầm cảm [7] và các tình trạng bệnh lý khác như rối loạn tăng động giảm chú ý, chứng nhức nửa đầu, bệnh Parkinson, nghiện chất và rối loạn ăn uống [8,9].

Trong một thời gian dài, các thụ thể đặc hiệu TA chỉ được giả định dựa vào các vị trí liên kết TA có ái lực mạnh và về phương diện giải phẫu chúng nằm rải rác trong CNS của người và các động vật có vú khác [10,11]. Do vậy, tác dụng dược lý của các TA được cho là được điều chỉnh thông qua cơ chế đã được biết rõ của các amin có nguồn gốc sinh vật cổ điển, bằng cách khởi động quá trình giải phóng chúng, ức chế sự tái hấp thu chúng hoặc bằng cách “phản ứng chéo” với các hệ thống thụ thể của chúng [9,12,13]. Quan điểm này đã thay đổi một cách đáng kể khi xác định được một số thành phần thuộc họ GPCR mới, họ thụ thể liên quan đến amin vết (các TAAR) [7,14]. Có 9 gen TAAR ở người (bao gồm 3 gen giả) và 16 gen ở chuột (bao gồm 1 gen giả). Các gen TAAR không chứa các intron (với một ngoại lệ, TAAR2 chứa 1 intron) và nằm sát nhau trên cùng một đoạn nhiễm sắc thể. Mối quan hệ phát sinh chủng loại của các gen thụ thể này, phù hợp với kết quả so sánh tính tương đồng về hoạt tính dược lý chuyên sâu của GPCR và các số liệu dược lý đã cho thấy các thụ thể này tạo ra ba họ phụ khác biệt [7,14]. TAAR1 nằm trong phân nhóm đầu tiên gồm bốn gen (TAAR1-4) được bảo tồn với mức cao giữa người và các loài gặm nhấm. Các TA hoạt hóa TAAR1 thông qua G α s. Việc rối loạn điều hòa của các TA được chỉ ra là góp phần gây ra các bệnh khác nhau như bệnh trầm cảm, chứng loạn tâm thần, rối loạn tăng động giảm chú ý, nghiện chất, bệnh Parkinson, chứng nhức nửa đầu, rối loạn ăn uống, rối loạn chuyển hóa và do đó, phối tử TAAR1 có tiềm năng lớn để điều trị các bệnh này.

Do đó, việc làm tăng sự hiểu biết đối với các thụ thể liên quan đến amin vết đang nhận được sự quan tâm rất lớn.

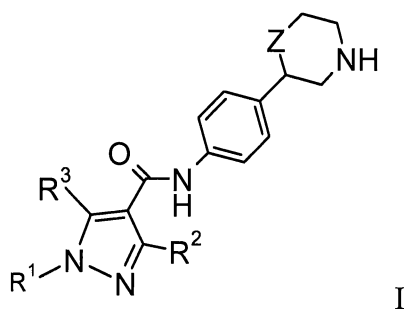
Các tài liệu tham khảo được sử dụng:

- 1 Deutch, A.Y. and Roth, R.H. (1999) Neurotransmitters. In *Fundamental Neuroscience* (2nd edn) (Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L, and Squire, L.R., eds.), pp. 193-234, Academic Press;
- 2 Wong, M.L. and Licinio, J. (2001) Research and treatment approaches to depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 343-351;
- 3 Carlsson, A. *et al.* (2001) Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41, 237-260;
- 4 Tuite, P. and Riss, J. (2003) Recent developments in the pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin. Investig. Drugs* 12, 1335-1352,
- 5 Castellanos, F.X. and Tannock, R. (2002) Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 617-628;
- 6 Usdin, Earl; Sandler, Merton; Editors. *Psychopharmacology Series, Vol. 1: Trace Amines and the Brain. [Proceedings of a Study Group at the 14th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico]* (1976);
- 7 Lindemann, L. and Hoener, M. (2005) A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family. *Trends in Pharmacol. Sci.* 26, 274-281;
- 8 Branchek, T.A. and Blackburn, T.P. (2003) Trace amine receptors as targets for novel therapeutics: legend, myth and fact. *Curr. Opin. Pharmacol.* 3, 90-97;
- 9 Premont, R.T. *et al.* (2001) Following the trace of elusive amines. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 9474-9475;
- 10 Mousseau, D.D. and Butterworth, R.F. (1995) A high-affinity [3H] tryptamine binding site in human brain. *Prog. Brain Res.* 106, 285-291;
- 11 McCormack, J.K. *et al.* (1986) Autoradiographic localization of tryptamine binding sites in the rat and dog central nervous system. *J. Neurosci.* 6, 94-101;
- 12 Dyck, L.E. (1989) Release of some endogenous trace amines from rat striatal slices in the presence and absence of a monoamine oxidase inhibitor. *Life Sci.* 44, 1149-1156;
- 13 Parker, E.M. and Cubeddu, L.X. (1988) Comparative effects of amphetamine, phenylethylamine and related drugs on dopamine efflux, dopamine uptake and mazindol binding. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 245, 199-210;

- 14 Lindemann, L. *et al.* (2005) Trace amine associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors. *Genomics* 85, 372-385.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất có công thức I:



trong đó:

- R^1 là phenyl, tùy ý được thế bằng halogen, alkyl thấp, xycloalkyl thấp, alkoxy thấp, xyano, alkyl thấp được thế bằng halogen, alkyl thấp được thế bằng hydroxy, alkoxy thấp được thế bằng halogen hoặc alkoxy thấp được thế bằng hydroxy; hoặc là pyridin-2, 3 hoặc 4-yl, tùy ý được thế bằng halogen, alkyl thấp, xycloalkyl thấp, xyano, alkyl thấp được thế bằng halogen, alkyl thấp được thế bằng hydroxy, alkoxy thấp, alkoxy thấp được thế bằng halogen hoặc alkoxy thấp được thế bằng hydroxyl; hoặc là pyrimidin-2, 4 hoặc 5-yl, tùy ý được thế bằng halogen, alkyl thấp, xycloalkyl thấp, alkyl thấp được thế bằng hydroxy hoặc alkyl thấp được thế bằng halogen; hoặc là pyrazin-2-yl, tùy ý được thế bằng halogen, alkyl thấp, xycloalkyl thấp, alkyl thấp được thế bằng halogen, alkyl thấp được thế bằng hydroxy hoặc xyano; hoặc là 2,2-diflobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl, hoặc là thiazolyl, tùy ý được thế bằng alkyl thấp được thế bằng halogen;
- R^2 là hydro hoặc alkyl thấp;
- R^3 là hydro, amino hoặc alkyl thấp;
- Z là liên kết, $-CH_2-$ hoặc $-O-$;

và các muối được dụng của chúng, mô tả việc sử dụng chúng để bào chế thuốc để điều trị các bệnh liên quan đến chức năng sinh học của các thụ thể liên quan đến amin vết, việc

điều chế chúng và các thuốc chứa hợp chất theo sáng chế trong việc kiểm soát hoặc ngăn ngừa bệnh như bệnh trầm cảm, rối loạn lo âu, rối loạn lưỡng cực, rối loạn tăng động giảm chú ý, rối loạn đi kèm với căng thẳng, rối loạn tâm thần như bệnh tâm thần phân liệt, bệnh về thần kinh như bệnh Parkinson, rối loạn thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer, chứng động kinh, chứng nhức nửa đầu, nghiện chất và các rối loạn chuyển hóa như rối loạn ăn uống, bệnh tiểu đường, các biến chứng của bệnh tiểu đường, bệnh béo phì, rối loạn mỡ máu, các rối loạn về tiêu thụ và đồng hóa năng lượng, rối loạn và rối loạn chức năng nội cân bằng nhiệt độ cơ thể, rối loạn giấc ngủ và nhịp tim, và các rối loạn tim mạch.

Các chỉ định bệnh được ưu tiên sử dụng các hợp chất của sáng chế là bệnh trầm cảm, chứng loạn tâm thần, bệnh Parkinson, bệnh lo âu và rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD) và bệnh tiểu đường.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkyl thấp" dùng để chỉ nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh no có từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon, ví dụ, metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, i-butyl, 2-butyl, t-butyl và nhóm tương tự. Các nhóm alkyl được ưu tiên là các nhóm có 1-4 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "xycloalkyl thấp" dùng để chỉ vòng cacbon no, có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, ví dụ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkyl thấp được thế bằng halogen" dùng để chỉ nhóm alkyl thấp như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkyl thấp được thế bằng hydroxy" dùng để chỉ nhóm alkyl thấp như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bằng hydroxy.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkoxy thấp" dùng để chỉ nhóm trong đó gốc alkyl là như được xác định ở trên và được gắn qua nguyên tử oxy.

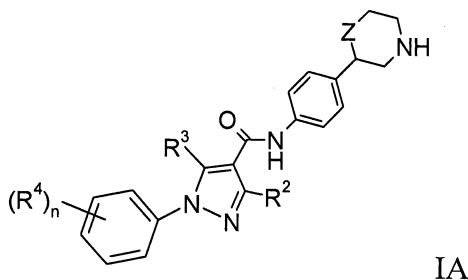
Thuật ngữ "halogen" dùng để chỉ clo, iot, flo và brom.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkoxy thấp được thế bằng halogen" dùng để chỉ nhóm alkoxy như được xác định ở trên và trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkoxy thấp được thế bằng hydroxy" dùng để chỉ nhóm alkoxy như được xác định ở trên và trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thay thế bằng hydroxy.

Thuật ngữ "các muối cộng axit được dụng" bao gồm các muối với các axit vô cơ và/hoặc axit hữu cơ, như axit clohydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit xitric, axit formic, axit fumaric, axit maleic, axit axetic, axit suxinic, axit tartaric, axit metan-sulfonic, axit p-toluensulfonic và các axit tương tự.

Một phương án của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức IA:



trong đó:

R^2 là hydro hoặc alkyl thấp;

R^3 là hydro, amino hoặc alkyl thấp;

R^4 là hydro, halogen, alkyl thấp, xycloalkyl thấp, alkoxy thấp, xyano, alkyl thấp được thế bằng halogen, alkyl thấp được thế bằng hydroxyl, alkoxy thấp được thế bằng halogen hoặc alkoxy thấp được thế bằng hydroxy;

n bằng 1 hoặc 2;

Z là liên kết, $-CH_2-$ hoặc $-O-$;

hoặc muối cộng axit thích hợp có hoạt tính dược lý của nó, ví dụ các hợp chất:

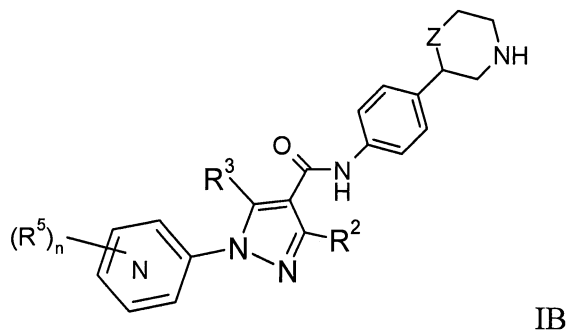
(S)-5-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-5-amino-1-(4-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

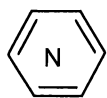
(S)-1-(4-metoxyphephenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(4-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (S)-1-(3-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (R)-1-(4-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (S)-1-(3-xyanophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (S)-1-(4-bromo-2-xyanophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (S)-1-(4-(diflometoxy)phenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (S)-1-(3-(diflometoxy)phenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (S)-1-(4-xyano-2-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (S)-1-(4-xyano-3-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (S)-1-(2-xyano-4-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(4-(triflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (R)-1-(4-(diflometoxy)phenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (S)-1-(4-(diflometoxy)phenyl)-5-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (S)-1-(4-(diflometoxy)phenyl)-3-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (S)-1-(4-xyanophenyl)-5-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (R)-1-(4-xyano-2-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (4-pyrolidin-3-yl-phenyl)-amit của axit (RS)-1-(4-diflometoxy-phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic; hoặc
 (4-piperidin-3-yl-phenyl)-amit của axit (RS)-1-(4-diflometoxy-phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức IB:



trong đó:



là pyridin-2, 3 hoặc 4-yl;

R^2 là hydro hoặc alkyl thấp;

R^3 là hydro, amino hoặc alkyl thấp;

R^5 là hydro, halogen, alkyl thấp, xycloalkyl thấp, xyano, alkyl thấp được thế bằng halogen, alkyl thấp được thế bằng hydroxy, alkoxy thấp, alkoxy thấp được thế bằng halogen, alkoxy thấp được thế bằng hydroxy;

n bằng 1 hoặc 2;

Z là liên kết, $-CH_2-$ hoặc $-O-$;

hoặc muối cộng axit thích hợp có hoạt tính dược lý của nó, ví dụ các hợp chất:

(S)-1-(5-clopyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(5-xyanopyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(5-bromopyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(5-iodopyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(4-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(4-clopyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(2-bromopyridin-4-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(6-metoxypyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(3-fluor-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

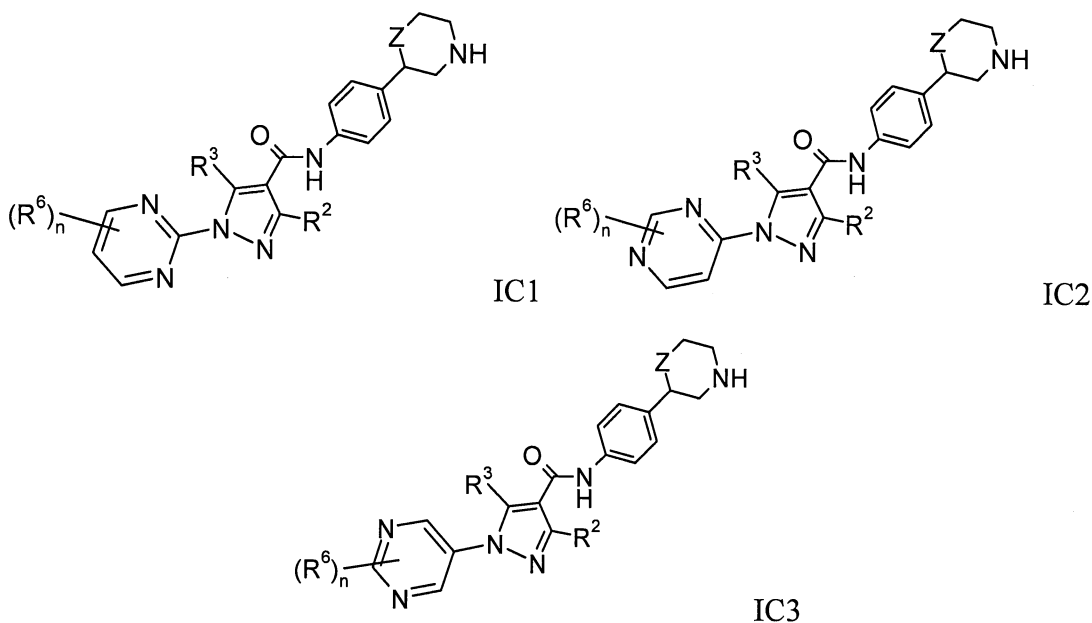
(S)-1-(2-clopyridin-4-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(6-etoxy-pyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit; hoặc

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có các công thức IC1, IC2 và IC3:



trong đó:

R^2 là hydro hoặc alkyl thấp;

R^3 là hydro, amino hoặc alkyl thấp;

R^6 là hydro, halogen, alkyl thấp, xycloalkyl thấp, alkyl thấp được thế bằng halogen, hoặc alkyl thấp được thế bằng hydroxy;

Z là liên kết, $-CH_2-$ hoặc $-O-$;

hoặc muối cộng axit thích hợp có hoạt tính dược lý của nó, ví dụ các hợp chất sau:

(S)-1-(5-clopyrimidin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(2-clopyrimidin-4-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(4-metylpyrimidin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

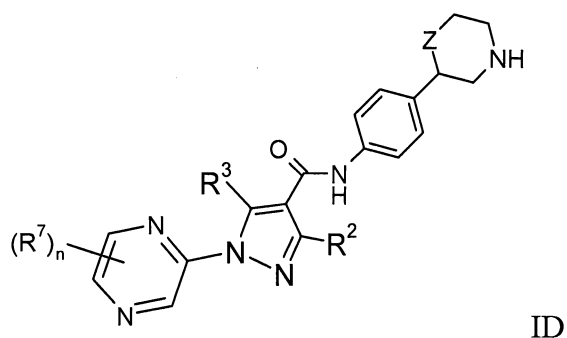
(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit; hoặc

(S)-1-(6-xyclopropylpyrimidin-4-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có các công thức ID:



trong đó:

R^2 là hydro hoặc alkyl thấp;

R^3 là hydro, amino hoặc alkyl thấp;

R^7 là hydro, halogen, alkyl thấp, xycloalkyl thấp, alkyl thấp được thế bằng halogen, alkyl thấp được thế bằng hydroxyl hoặc xyano;

Z là liên kết, $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{O}-$;

hoặc muối cộng axit thích hợp có hoạt tính dược lý của nó, ví dụ các hợp chất sau:

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(6-methylpyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(5-methylpyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(3-clopyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(5-xyanopyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(5-clopyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

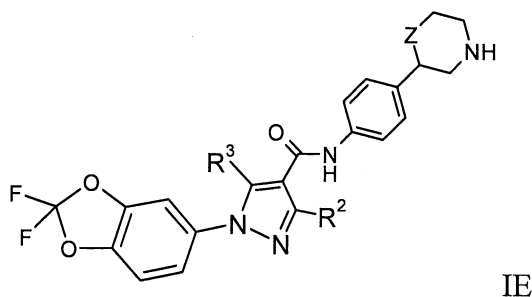
(S)-1-(6-xyanopyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(3-xyanopyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

hoặc

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có các công thức IE:



trong đó:

R^2 là hydro hoặc alkyl thấp;

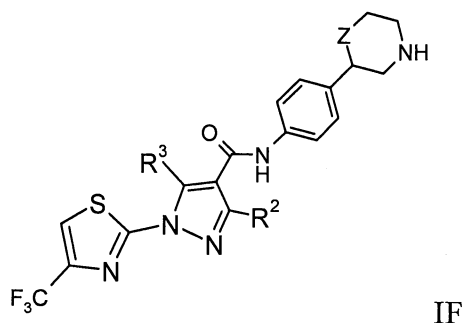
R^3 là hydro, amino hoặc alkyl thấp

Z là liên kết, $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{O}-$;

hoặc muối cộng axit thích hợp có hoạt tính dược lý của nó, ví dụ hợp chất sau:

(S)-1-(2,2-diflobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit.

Một phương án khác của sáng chế đề xuất các hợp chất có các công thức IF:



trong đó:

R^2 là hydro hoặc alkyl thấp;

R^3 là hydro, amino hoặc alkyl thấp

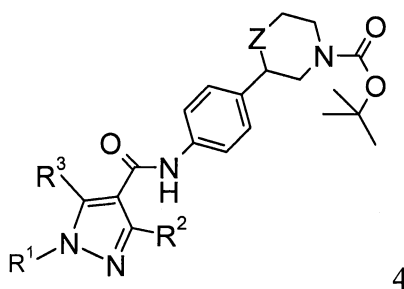
Z là liên kết, $-CH_2-$ hoặc $-O-$;

hoặc muối cộng axit thích hợp có hoạt tính dược lý của nó, ví dụ hợp chất sau:

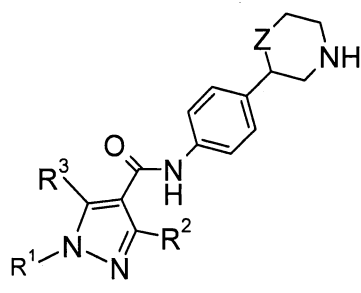
(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(4-(triflometyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit.

Các hợp chất của sáng chế có công thức I và các muối dược dụng của chúng có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ, theo các quy trình được mô tả dưới đây, quy trình này bao gồm bước

tách loại nhóm bảo vệ của các hợp chất có công thức:



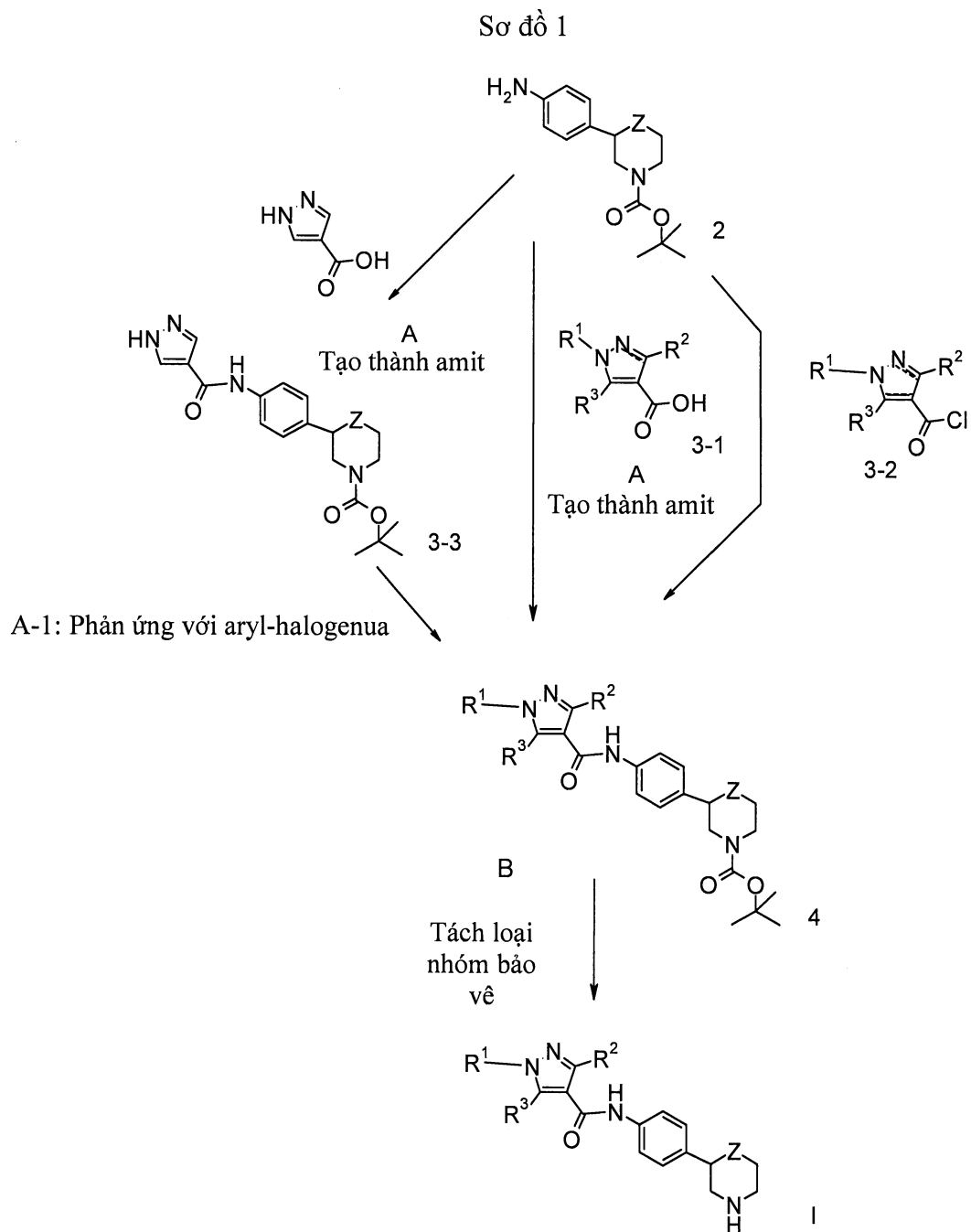
để tạo ra hợp chất có công thức I:



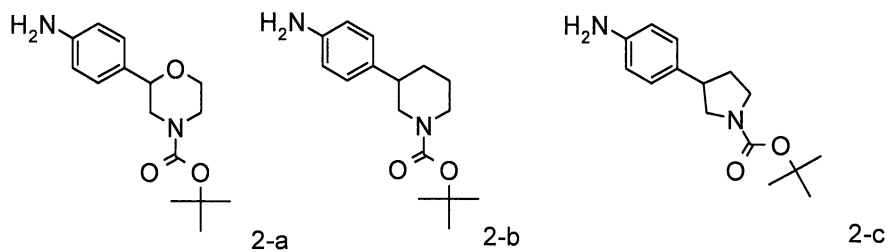
và nếu muốn, chuyển hóa các hợp chất thu được thành các muối cộng axit được dụng.

Việc điều chế các hợp chất có công thức I của sáng chế có thể được tiến hành theo phương pháp tổng hợp lần lượt hoặc đồng thời. Việc tổng hợp các hợp chất của sáng chế được thể hiện trong sơ đồ 1 dưới đây và trong phần mô tả 55 ví dụ thực hiện sáng chế. Các kỹ năng cần để tiến hành phản ứng và tinh chế các sản phẩm thu được là đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ. Các phần tử thể và các chỉ số được sử dụng trong phần mô tả về các quy trình sau đây có ý nghĩa được nêu trong bản mô tả này trừ khi có chỉ dẫn khác.

Cụ thể hơn, các hợp chất có công thức I có thể được điều chế theo các phương pháp được mô tả dưới đây, theo các phương pháp được đưa ra trong các ví dụ thực hiện hoặc theo các phương pháp tương tự. Các điều kiện phản ứng thích hợp cho các từng bước phản ứng được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ. Trình tự phản ứng không bị giới hạn ở trình tự được thể hiện trong các sơ đồ 1, tuy nhiên, tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu và khả năng phản ứng tương ứng của chúng, trình tự các bước phản ứng có thể được thay đổi một cách tự do. Các nguyên liệu ban đầu hoặc là có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được đưa ra dưới đây, bằng các phương pháp được mô tả được nêu trong tài liệu trích dẫn được nêu trong bản mô tả hoặc trong các ví dụ, hoặc theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.



Ví dụ, sử dụng:



trong đó R^1 , R^2 , R^3 và Z là như được mô tả ở trên.

Bước A: Việc tạo thành amit có thể được thực hiện bằng phản ứng kết hợp giữa amin 2

và các hợp chất clorua axit 3-2 trong các dung môi được halogen hóa như các dung môi diclometan hoặc 1,2-dicloetan hoặc các dung môi ete như dietyl ete, dioxan, THF, DME hoặc TBME, với sự có mặt của bazơ hữu cơ như trietylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin. Các ví dụ về các amin thích hợp có công thức 2 bao gồm các hợp chất morpholin được bảo vệ bằng N như hợp chất có công thức 2-a [CAS 1002726-96-6], hợp chất piperidin như hợp chất có công thức 2-b [CAS 875798-79-1], các hợp chất pyrrolidin như hợp chất có công thức 2-c [CAS 908334-28-1]. Các điều kiện được ưu tiên là trietylamin trong THF ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ.

Nếu muốn, hợp chất axyl clorua 3-2 có thể được điều chế tại chỗ từ axit carboxylic tương ứng có công thức 3-1 bằng cách xử lý bằng clorua oxalyl hoặc 1-clo-N,N-2-trimetylpropenylamin trong các dung môi được halogen hóa như các dung môi diclometan hoặc 1,2-dicloetan hoặc các dung môi ete như dietyl ete, dioxan, THF, DME hoặc TBME với sự có mặt của chất xúc tác như DMF. Các điều kiện được ưu tiên là diclometan ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Theo cách khác, việc tạo thành amit có thể được thực hiện bằng phản ứng kết hợp giữa amin có công thức 2 và các axit carboxylic có công thức 3-1 với sự có mặt của chất phản ứng kết hợp như DCC, EDC, TBTU, HBTU hoặc HATU với sự có mặt của bazơ hữu cơ như trietylamin, N,N-diisopropyletylamin hoặc N-metylmorpholin trong các dung môi được halogen hóa như DMF, các dung môi diclometan hoặc 1,2-dicloetan hoặc các dung môi ete như dietyl ete, dioxan, THF, DME hoặc TBME.

Các điều kiện được ưu tiên là BTU với N-metylmorpholin trong DMF ở 60°C trong 18 giờ.

Bước A-1: Phản ứng của chất trung gian pyrazol có công thức 3-3 với aryl-halogenua trong dung môi như DMSO hoặc DMF ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C.

Các điều kiện được ưu tiên là DMSO ở 120°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 20 giờ.

Bước B: Loại bỏ nhóm bảo vệ N BOC có thể được thực hiện bằng các axit vô cơ như HCl, H₂SO₄ hoặc H₃PO₄ hoặc các axit hữu cơ như CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc hoặc axit p-toluensulfonic trong các dung môi như CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, Dioxan, MeOH, EtOH hoặc H₂O ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 80°C.

Các điều kiện được ưu tiên là HCl trong dioxan ở 60°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 20 giờ.

Phân tách và tinh chế các hợp chất

Việc phân tách và tinh chế các hợp chất và các chất trung gian được mô tả trong bản mô tả có thể được thực hiện, nếu muốn, bằng quy trình tách và tinh chế thích hợp bất kỳ như, ví dụ, lọc, chiết, kết tinh, sắc ký cột, sắc ký lớp mỏng, sắc ký lớp dày, sắc ký lỏng điều chế áp suất thấp và cao hoặc kết hợp của các quy trình này. Có thể tìm thấy các ví dụ cụ thể minh họa quy trình tách và phân tách thích hợp bằng cách tham khảo đến các quy trình điều chế và các ví dụ thực hiện trong phần mô tả dưới đây. Tuy nhiên, các quy trình tách và phân tách tương đương khác có thể, tất nhiên, cũng có thể được sử dụng. Hỗn hợp raxemic của các hợp chất không đối xứng có công thức I có thể được tách bằng cách sử dụng HPLC không đối xứng.

Các muối của các hợp chất có công thức I

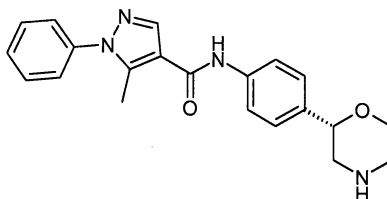
Các hợp chất có công thức I là bazơ và có thể được chuyển hóa thành muối cộng axit tương ứng. Việc chuyển hóa được thực hiện bằng cách xử lý bằng ít nhất một lượng theo tỷ lệ lượng hóa học của axit thích hợp, như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và các axit tương tự, và các axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit malic, axit malonic, axit succinic, axit maleic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit xianamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salicylic và các axit tương tự. Thông thường, bazơ tự do được hòa tan trong dung môi hữu cơ không phản ứng như diethyl ete, etyl axetat, clorofom, etanol hoặc metanol và các dung môi tương tự, và axit được bổ sung trong dung môi tương tự. Nhiệt độ được duy trì nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C. Muối thu được sẽ kết tủa tự phát hoặc có thể tách ra khỏi dung dịch bằng dung môi phân cực ít hơn.

Các muối cộng axit của các hợp chất bazơ có công thức I có thể được chuyển hóa thành các bazơ tự do tương ứng bằng cách xử lý bằng ít nhất một đương lượng tính theo tỷ lệ lượng của bazơ thích hợp như natri hoặc kali hydroxit, kali cacbonat, natri bicacbonat, amoniac, và bazơ tương tự.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

(S)-5-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamit
hydroclorua



a) Điều chế hợp chất (S)-tert-butyl 2-(4-(5-metyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat:

(S)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat (40 mg, 144 μmol , đương lượng: 1,00), axit 5-metyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (CAS 91138-00-0) (37,8 mg, 187 μmol , đương lượng: 1,3) và HBTU (81,8 mg, 216 μmol , đương lượng: 1,5) được hòa tan trong THF (2,00 ml), được xử lý bằng N-metylmorpholin (43,6 mg, 47,4 μl , 431 μmol , đương lượng: 3) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (10 ml) và được chiết hai lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột (8 g silicagel, chất rửa giải: heptan/EtOAc 2:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (120 mg, 74,5%). MS (ISP): 407,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+ - \text{tBu}$).

b) Điều chế hợp chất (S)-5-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua

(S)-tert-butyl 2-(4-(5-metyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat (18,4 mg, 39,8 μmol , đương lượng: 1,00) được hòa tan trong tetrahydrofuran (0,75 ml) và được xử lý bằng HCl 4 M trong dioxan (149 μl , 597 μmol , đương lượng: 15). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 5 giờ, được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được lọc và được làm khô trong môi trường chân không cao để tạo ra hợp chất đích dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (14,6 mg, 92%). MS (ISP): 363,5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Điều chế hợp chất (S)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat:

Bước a) (S)-2-(4-bromophenyl)morpholin:

2,27 g (RS)-2-(4-bromo-phenyl)-morpholin (CAS-1131220-82-0) được tách ra trên cột Chiralpak IA (8x32 cm) HPLC sử dụng n-heptan/etanol (1:11) + 0,1% DEA.

(S)-2-(4-bromo-phenyl)-morpholin: các phần chiết được thu gom từ 7,6 phút đến 9,4 phút.

Tạo ra 0,97 g (42,9%) với lượng dư chất đồng phân đối ảnh là 97,4%

(R)-2-(4-bromo-phenyl)-morpholin: các phần chiết được thu gom từ 9,8 phút đến 13,9 phút

Tạo ra 0,99 g (43,6%) với lượng dư chất đồng phân đối ảnh là 97,4%

Bước b) (S)-tert-butyl 2-(4-bromophenyl)morpholin-4-carboxylat:

(S)-2-(4-bromo-phenyl)-morpholin (36,3 g, 150 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (23,3 g, 31,4 ml, 180 mmol) trong THF (360 ml) được xử lý bằng di-tert-butyl dicarbonat (39,3 g, 180 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ trong phòng, được cô trong chân không, được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng axit xitric 1M (2 x 100 ml), được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô trong chân không. Nguyên liệu thô được kết tinh từ hexan để tạo ra 47,1 g (92%) (S)-tert-butyl 2-(4-bromophenyl)morpholin-4-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 344,1 ($[M+H]^+$).

Bước c) (S)-tert-butyl 2-(4-(diphenylmetylenamino)phenyl)morpholin-4-carboxylat:

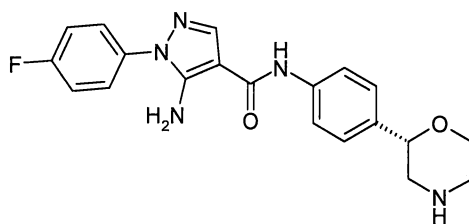
(S)-tert-butyl 2-(4-bromophenyl)morpholin-4-carboxylat (47 g, 137 mmol), diphenylmetanimin (29,9 g, 27,6 mmol, 165 mmol), BINAP (6,41 g, 10,3 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (3,14 g, 3,43 mmol) được hòa tan trong Argon trong toluen khô và đã được khử khí (940 ml) và được xử lý bằng natri tert-butoxit (18,5 g, 192 mmol). Hỗn hợp màu nâu sẫm này được khuấy ở 90°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng màu vàng/nâu này được pha loãng bằng toluen (700 ml), được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được chiết hai lần bằng nước. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng magie sulfat và được cô trong chân không. Sản phẩm thô này được pha loãng bằng 300 ml hexan, được khuấy trong 1 giờ và được lọc ra, tạo ra chất rắn màu cam (68 g), chất này được tinh chế bằng sắc ký cột (1,3 kg silicagel, 20% etylaxetat/heptan). Các phần chiết được thu gom và được cô được tạo huyền phù trong hexan, được khuấy trong 17 giờ, được lọc và được làm khô trong môi trường chân không cao, để tạo ra 54,1 g (89%) chất rắn màu vàng. MS (ISP): 443,3 ($[M+H]^+$).

Bước d) (S)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat:

Huyền phù của (S)-tert-butyl 2-(4-(diphenylmetylenamino)phenyl)morpholin-4-carboxylat (54,1 g, 122 mmol), amoni format (116 g, 1,83 mol) và Pd/C 5% (6,5 g, 3,06 mmol) trong metanol (930 ml) được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được chiết hai lần bằng HCl 0,5 M. Các pha chứa nước được kết hợp được bazơ hóa bằng NaOH 2 M và được chiết hai lần bằng DCM. Các pha hữu cơ này được được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được làm khô trong chân không, để tạo ra 31,95 g chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 279,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 2

(S)-5-amino-1-(4-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit dihydroclorua

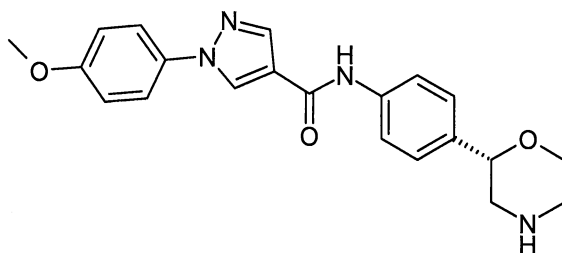


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 1 sử dụng axit 5-amino-1-(4-flo-phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (CAS 187949-90-2) thay cho axit 5-metyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxylic.

Chất rắn màu nâu nhạt. MS (ISP): 382,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 3

(S)-1-(4-metoxyphenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua

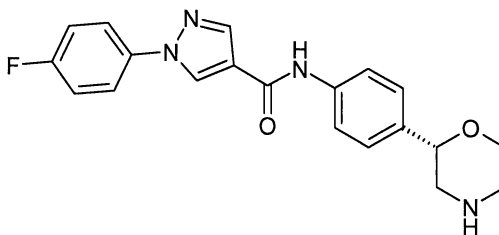


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 1 sử dụng axit 1-(4-metoxi-phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (CAS 138907-79-6) thay cho axit 5-metyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxylic.

Chất rắn màu nâu nhạt. MS (ISP): 379,4 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 4

(S)-1-(4-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua



a) (S)-tert-butyl 2-(4-(1-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat:

N-metylmorpholin (54,5 mg, 59,2 μ l, 539 μ mol, đương lượng: 3) được bổ sung vào dung dịch của (S)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat (50 mg, 180 μ mol, đương lượng: 1,00), axit 1-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (CAS 138907-81-0) (37,0 mg, 180 μ mol, đương lượng: 1,00) và HBTU (102 mg, 269 μ mol, đương lượng: 1,5) trong DMF (4 ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong 20 ml nước, được chiết hai lần bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, và lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$ và được bốc hơi trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (cột Si Silicycle 20 g, 20% đến 25% EtOAc trong heptan) tạo ra chất rắn màu trắng (43 mg, 51%). MS (ISP): 467,2 ($[M+H]^+$).

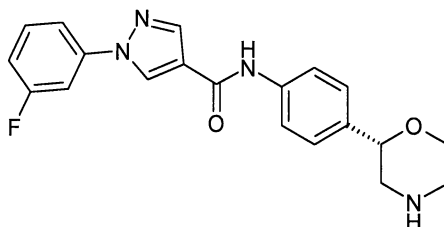
b) (S)-1-(4-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua

Bổ sung HCl 4 M trong dioxan (346 μ l, 1,38 mmol, đương lượng: 15) vào huyền phù của (S)-tert-butyl 2-(4-(1-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat (43 mg, 92,2 μ mol, đương lượng: 1,00) trong dioxan (200 μ l). Huyền phù phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Huyền phù này được làm nguội, được pha loãng bằng 3 ml dioxan, được lọc ra, được rửa bằng ete và được làm khô trong môi trường chân không cao.

Chất rắn màu trắng. MS: 367,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 5

(S)-1-(3-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 4 sử dụng axit 1-(3-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic thay cho axit 1-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic và bằng cách gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 17 giờ thay cho nhiệt độ trong phòng trong bước a).

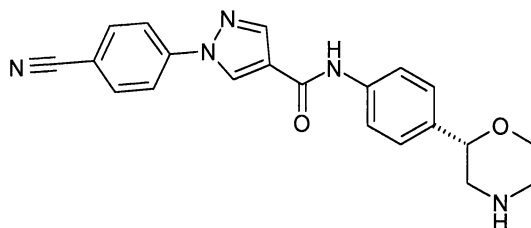
Chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 367,1 ($[M+H]^+$).

Điều chế axit 1-(3-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic:

Dung dịch của ethyl 5-amino-1-(3-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat (CAS 138907-70-7) (1,596 g, 6,4 mmol, đương lượng: 1,00) và isopentyl nitrit (1,13 g, 1,28 ml, 9,61 mmol, đương lượng: 1,5) trong THF (41,6 ml) được hồi lưu trong 3 giờ. Phản ứng này không hoàn thành sau 3 giờ. 0,2 Đương lượng isopentyl nitrit nữa được bổ sung vào hỗn hợp này và được khuấy ở điều kiện hồi lưu qua đêm. Dung dịch này được cô trong chân không để tạo ra chất rắn. Bổ sung heptan vào chất rắn này và huyền phù màu vàng được lọc để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt, chất này được hòa tan trong THF (20 ml) và MeOH (4,00 ml) và được xử lý bằng LiOH 1 M (9,65 ml, 9,65 mmol, đương lượng: 2). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Sau khi bổ sung LiOH dung dịch này trở thành màu nâu. Bổ sung nước và HCl 1 N vào (pH:1) phần cặn này, pha nước được chiết hai lần bằng ethyl axetat, các lớp hữu cơ tạo ra được kết hợp và được rửa bằng nước muối, sau đó được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra axit 1-(3-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (880 mg, 88%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS: 205,0 ($[M-H]^-$).

Ví dụ 6

(S)-1-(4-cyano-phenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
hydroclorua

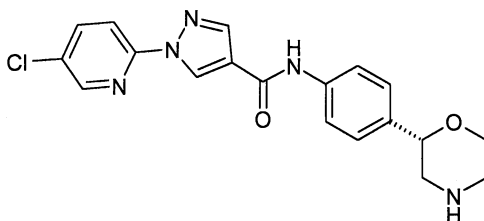


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 5 sử dụng axit 1-(4-cyano-phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (CAS 1152945-21-5) thay cho axit 1-(3-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic trong bước a).

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 374,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 7

(S)-1-(5-clopyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
hydroclorua

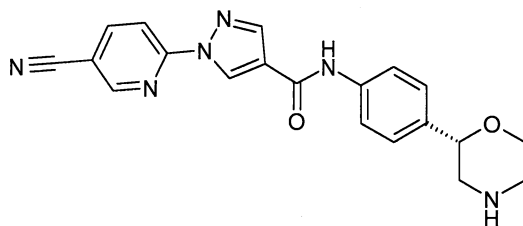


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 5 sử dụng axit 1-(5-clo-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (CAS 1247865-00-4) thay cho axit 1-(3-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic trong bước a).

Chất rắn màu vàng nhạt. MS (ISP): 384,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 8

(S)-1-(5-cyanopyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
hydroclorua

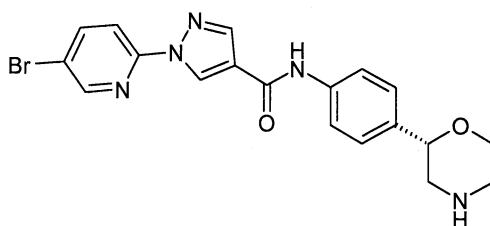


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 5 sử dụng axit 1-(5-cyano-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (CAS 1248081-54-0) thay cho axit 1-(3-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic trong bước a).

Chất rắn màu vàng nhạt. MS (ISP): 375,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 9

(S)-1-(5-bromopyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua

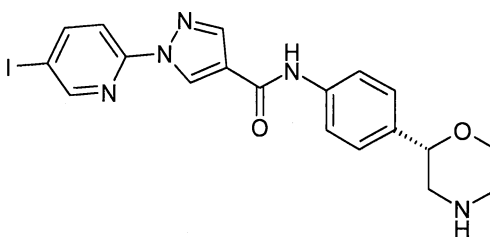


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 5 sử dụng axit 1-(5-bromo-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (CAS 1249288-99-0) thay cho axit 1-(3-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic trong bước a).

Chất rắn màu vàng nhạt. MS (ISP): 430,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 10

(S)-1-(5-iodopyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua

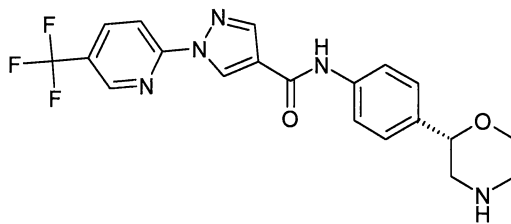


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 5 sử dụng axit 1-(5-iodo-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (CAS 1373148-07-2) thay cho axit 1-(3-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic trong bước a).

Chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 476,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 11

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(5-(triflormetyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua

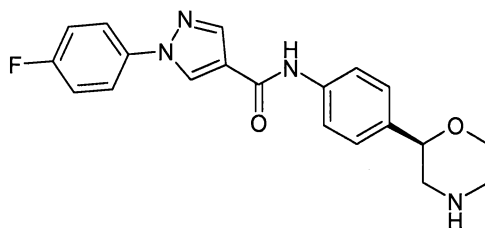


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 5 sử dụng axit 1-(5-triflormetyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (CAS 1006465-65-1) thay cho axit 1-(3-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic trong bước a).

Chất rắn màu vàng nhạt. MS (ISP): 418,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 12

(R)-1-(4-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 4, bước a) sử dụng (R)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat thay cho (S)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat và phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ thay cho 2 ngày ở nhiệt độ trong phòng trong bước a).

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 367,1 ($[M+H]^+$).

Điều chế hợp chất (R)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat:

Bước a) (R)-2-(4-bromophenyl)morpholin:

2,27 g (RS)-2-(4-bromo-phenyl)-morpholin (CAS-1131220-82-0) được tách ra trên cột Chiralpak IA (8 x 32 cm) HPLC sử dụng n-heptan/etanol (1:11) + DEA 0,1%.

(S)-2-(4-bromo-phenyl)-morpholin: các phân chiết được thu gom từ 7,6 phút đến 9,4 phút.

Hiệu suất 0,97 g (42,9%) với lượng dư chất đồng phân đối ảnh là 97,4%

(R)-2-(4-bromo-phenyl)-morpholin: các phần chiết được thu gom từ 9,8 phút đến 13,9 phút

Hiệu suất 0,99 g (43,6%) với lượng dư chất đồng phân đối ảnh là 97,4%

Bước b) (R)-tert-butyl 2-(4-bromophenyl)morpholin-4-carboxylat:

(R)-2-(4-Bromophenyl)morpholin (6 g, 24,8 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (3,84 g, 5,19 ml, 29,7 mmol) trong THF (60 ml) được xử lý bằng di-tert-butyl dicarbonat (6,49 g, 29,7 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ trong phòng, được cô trong chân không, được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng axit xitric 1M, được làm khô bằng magie sulfat, được lọc và được cô trong chân không. Nguyên liệu thô được kết tinh từ heptan/etyl axetat để tạo ra 8,48 g (87%) (R)-tert-butyl 2-(4-bromophenyl)morpholin-4-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ISP): 344,1 ($[M+H]^+$).

Bước c) (R)-tert-butyl 2-(4-(diphenylmetylenamino)phenyl)morpholin-4-carboxylat:

(R)-tert-butyl 2-(4-bromophenyl)morpholin-4-carboxylat (5,4 g, 15,8 mmol), diphenylmetanimin (3,43 g, 3,17 ml, 18,9 mmol), BINAP (737 mg, 1,18 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (361 mg, 0,39 mmol) được hòa tan trong argon trong toluen khô và đã được khử khí (108 ml) và được xử lý bằng natri tert-butoxit (2,12 g, 22,1 mmol). Hỗn hợp màu nâu sẫm này được khuấy ở 90°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng màu vàng/nâu này được pha loãng bằng toluen (100 ml), được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được chiết hai lần bằng nước. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng magie sulfat và được cô trong chân không. Sản phẩm thô này được pha loãng bằng 50 ml hexan, được khuấy trong 1 giờ và được lọc ra, tạo ra chất rắn màu vàng (7,4 g), chất này được tinh chế bằng sắc ký cột (50 g silicagel, 5% đến 15% etylaxetat/heptan). Các phần chiết được thu gom và được cô được tạo huyền phù trong hexan, được khuấy trong 17 giờ, được lọc ra và được làm khô trong môi trường chân không cao, để tạo ra 6,15 g (86%) chất rắn màu vàng. MS (ISP): 443,4 ($[M+H]^+$).

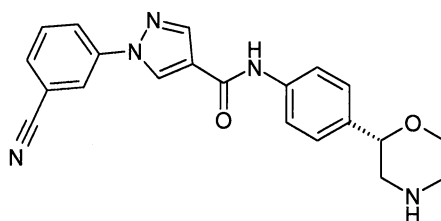
Bước d) (R)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat:

Huyền phù của (R)-tert-butyl 2-(4-(diphenylmetylenamino)phenyl)morpholin-4-carboxylat (6 g, 13,6 mmol), amoni format (12,8 g, 203 mmol) và Pd/C 5% (721 mg,

0,339 mmol) trong metanol (103 ml) được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và được cô. Phần cặn được hòa tan trong etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được chiết hai lần bằng HCl 0,5 M. Các pha chứa nước được kết hợp được bazơ hóa bằng NaOH 2 M và được chiết hai lần bằng DCM. Các pha hữu cơ này được làm khô bằng magie sulfate, được lọc và được làm khô trong chân không, để tạo ra 3,04 g chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 279,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 13

(S)-1-(3-cyano-phenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid
hydrochlorua

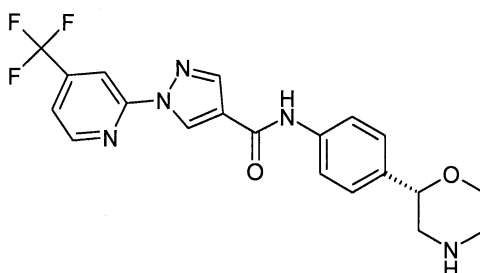


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 5 sử dụng axit 1-(3-cyano-phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (CAS 345966-94-1) thay cho axit 1-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic trong bước a).

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 374,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 14

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamid hydrochlorua



a) (S)-Tert-butyl 2-(4-(1H-pyrazol-4-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat:

Trong bình đáy tròn dung tích 10ml, (S)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat (12,5 g, 44,9 mmol, đương lượng: 1,00), axit 1H-pyrazol-4-carboxylic (5,03 g, 44,9 mmol, đương lượng: 1,00), HBTU (25,5 g, 67,4 mmol, đương lượng: 1,5) và N-

metylmorpholin (13,6 g, 14,8 ml, 135 mmol, đương lượng: 3) được kết hợp với DMF (1250 ml) để tạo ra dung dịch màu vàng nhạt. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong 200 mL H₂O, được chiết bằng EtOAc (2 lần) và được rửa bằng nước muối. Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô bằng MgSO₄ và được cô trong chân không.

Nguyên liệu thô được tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột silicagel tạo ra 8,8 g chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 373,2 ([M+H]⁺).

b) (S)-tert-butyl 2-(4-(1-(4-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat:

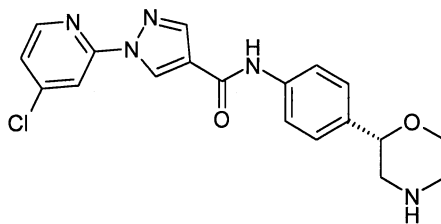
Huyền phù của (S)-tert-butyl 2-(4-(1H-pyrazol-4-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat (35 mg, 94,0 μmol, đương lượng: 1,00), 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin (21,1 mg, 94,0 μmol, đương lượng: 1,00), và kali carbonat (26,0 mg, 188 μmol, đương lượng: 2) trong DMSO (600 μl) được khuấy trong 4 giờ ở 120°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót vào 5 ml nước, được chiết bằng EtOAc và các pha hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng MgSO₄ và được cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tạo huyền phù trong heptan/EtOAc, 9:1 và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù này được lọc và được làm khô trong môi trường chân không cao tạo ra 31 mg chất rắn màu trắng. MS (ISP): 518,2 ([M+H]⁺).

c) (S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(4-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua

Thêm HCl 4 M trong dioxan (217 μl, 870 μmol, đương lượng: 15) vào huyền phù của (S)-tert-butyl 2-(4-(1-(4-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat (30 mg, 58,0 μmol, đương lượng: 1,00) trong dioxan (100 μl). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng 2 ml dioxan và được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Huyền phù này được lọc ra, được rửa bằng ete và được làm khô trong môi trường chân không cao, tạo ra chất rắn màu trắng. MS: 418,2 ([M+H]⁺).

Ví dụ 15

(S)-1-(4-clopyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
hydroclorua

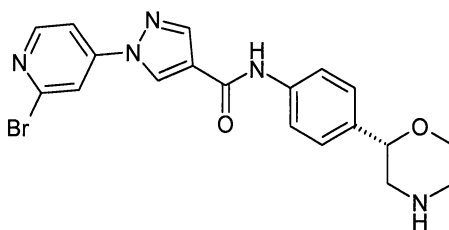


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 2-bromo-4-clopyridin thay cho 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin trong bước b).

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 384,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 16

(S)-1-(2-bromopyridin-4-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
hydroclorua

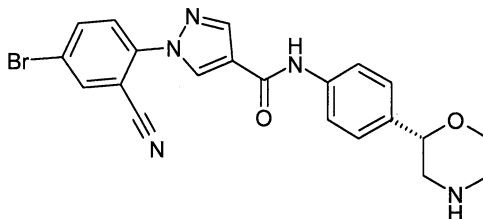


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 2-bromo-4-clopyridin thay cho 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin trong bước b) (sản phẩm phụ của Ví dụ 15 bước b).

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 428,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 17

(S)-1-(4-bromo-2-xyanophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
hydroclorua

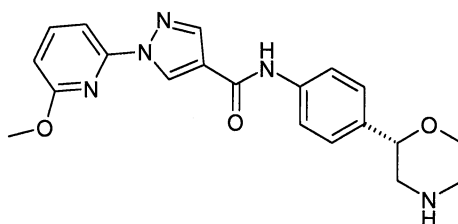


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 5-bromo-2-flobenzonitril thay cho 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin trong bước b).

Chất rắn màu vàng nhạt. MS (ISP): 454,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 18

(S)-1-(6-metoxypyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua



a) (S)-tert-butyl 2-(4-(1-(6-metoxypyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat:

Trong môi trường N_2 , axit 1-(6-metoxypyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (CAS 1342157-52-1) (0,785 g, 3,58 mmol, đương lượng: 1,00) được tạo huyền phù trong CH_2Cl_2 (4,00 ml). 1-clo-N,N2-trimetylpropenylamin (550 mg, 545 μ l, 4,12 mmol, đương lượng: 1,15) được bổ sung từng giọt. Sau 15 phút ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này trở thành dung dịch màu nâu (clorua axit).

(S)-Tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat (997 mg, 3,58 mmol, đương lượng: 1) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (4,00 ml) và etyldiisopropylamin (1,16 g, 1,48 ml, 8,95 mmol, đương lượng: 2,5) được bổ sung. Dung dịch clorua axit ở trên được bổ sung từng giọt vào dung dịch này và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua hơn 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng CH_2Cl_2 và dung dịch axit xitric 1M; pha hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$; được lọc; sau đó được cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, 100 g, 5% đến 60% EtOAc trong heptan) tạo ra 1,71 g bột màu vàng nhạt. MS (ISP): 480,1 ($[M+H]^+$).

b) (S)-1-(6-metoxypyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua:

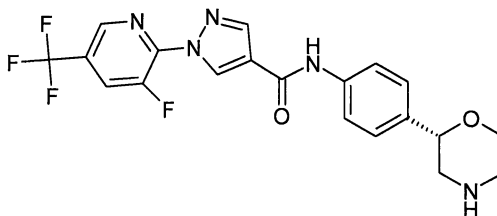
Trong môi trường N_2 , (S)-tert-butyl 2-(4-(1-(6-metoxypyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat (1,520 g, 3,17 mmol, đương lượng: 1,00)

được hòa tan trong dioxan (3 ml). HCl 4 M trong dioxan (11,9 ml, 47,5 mmol, đương lượng: 15) được bổ sung từng giọt (hỗn hợp phản ứng này trở thành huyền phù màu trắng). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong hơn 1 giờ. Dung môi này được làm bay hơi và phần cặn này được làm khô trong môi trường chân không cao.

Phần cặn này được tái kết tinh trong 200 ml EtOH (hồi lưu); dung môi này được làm bay hơi cho đến khi còn lại 40 ml EtOH; huyền phù màu trắng được lọc ra, tạo ra 1,05 g chất rắn màu trắng; MS (ISP): 380,2([M+H]⁺).

Ví dụ 19

(S)-1-(3-fluoro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua

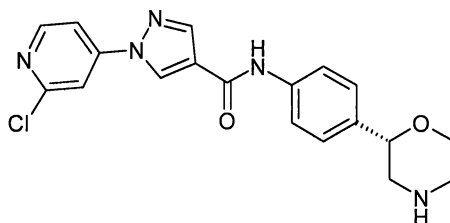


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 2-bromo-3-fluoro-5-(trifluoromethyl)pyridin thay cho 2-bromo-4-(trifluoromethyl)pyridin và gia nhiệt trong 22 giờ thay cho 4 giờ ở 120°C trong bước b).

Chất rắn màu vàng nhạt. MS (ISP): 436,2 ([M+H]⁺).

Ví dụ 20

(S)-1-(2-chloropyridin-4-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua

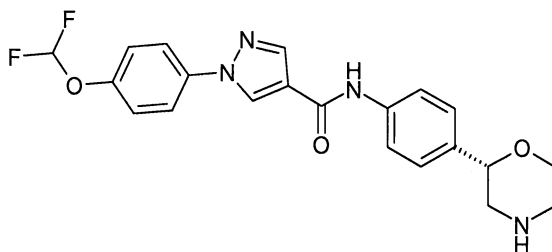


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 2-clo-4-iodopyridin thay cho 2-bromo-4-(trifluoromethyl)pyridin và gia nhiệt trong 22 giờ thay cho 4 giờ ở 120°C trong bước b).

Chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 384,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 21

(S)-1-(4-(diflometoxy)phenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
hydroclorua



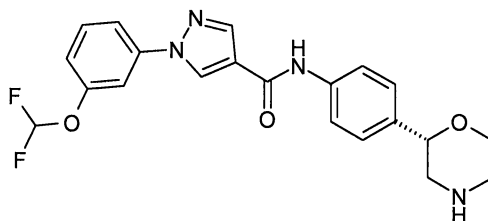
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 5 sử dụng axit 1-(4-diflometoxy-phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic thay cho axit 1-(3-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic trong bước a).

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 415,3 ($[M+H]^+$).

Điều chế axit 1-(4-diflometoxy-phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic: xem ví dụ 26 a-b.

Ví dụ 22

(S)-1-(3-(diflometoxy)phenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
hydroclorua



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 5 sử dụng axit 1-(3-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic thay cho axit 1-(3-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic trong bước a).

Chất rắn màu nâu nhạt. MS (ISP): 415,3 ($[M+H]^+$).

Điều chế axit 1-(3-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic:

a) etyl 1-(3-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat

(3-(diflometoxy)phenyl)hydrazin hydroclorua (4,2 g, 19,9 mmol; CAS 479581-64-1) được tạo huyền phù trong etanol (80 ml) và được làm lạnh xuống 0°C. Dung dịch của etyl 2-formyl-3-oxopropanoat (2,87 g, 19,9 mmol; CAS 80370-42-9) trong etanol (40 ml) được bổ sung, và phản ứng này được khuấy qua đêm. Dung môi này được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được phân bố giữa dung dịch natri bicarbonat và etyl axetat. Các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô (MgSO₄) và được bay hơi để tạo ra chất rắn màu cam. Chất rắn này được tạo huyền phù trong pentan (50 ml) và được khuấy ở 35°C trong 90 phút. Huyền phù này được làm lạnh trong bể đá trong một giờ và chất rắn này được lọc và được rửa bằng pentan. Sau khi làm khô 5,12 g (91%) chất rắn màu vàng thu được MS (ISP): 283,1 ([M+H]⁺).

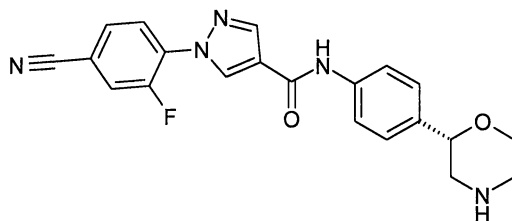
b) Axit 1-(3-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic

Lithi hydroxit hydrat (2,23 g, 53,1 mmol) được bổ sung vào dung dịch của etyl 1-(3-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat (5 g, 17,7 mmol) trong hỗn hợp của THF (100 ml), metanol (50 ml) và nước (50 ml). Dung dịch này được gia nhiệt đến 80°C trong 2 giờ. Hầu hết dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Dung dịch natri bicarbonat được bổ sung và lớp hữu cơ được tách ra. Lớp nước được tạo môi trường axit bằng cách bổ sung axit clohydric chứa nước 25% (cho đến khi độ pH đạt đến độ axit) và hỗn hợp này được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô (MgSO₄) và được bay hơi để tạo ra chất rắn.

Chất rắn này được khuấy trong hỗn hợp của heptan và etyl axetat trong 2 giờ, được lọc ra và được làm khô để tạo ra axit 1-(3-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (3,5 g, 78%).

Ví dụ 23

(S)-1-(4-xyano-2-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua

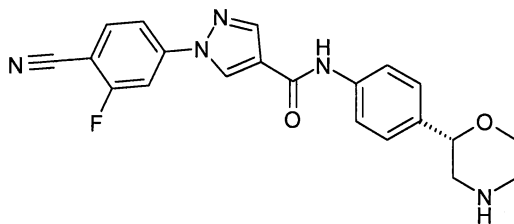


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 3,4-diflobenzonitril thay cho 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin và gia nhiệt ở 120°C trong 24 giờ trong bước b).

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 392,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 24

(S)-1-(4-xyano-3-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
hydroclorua

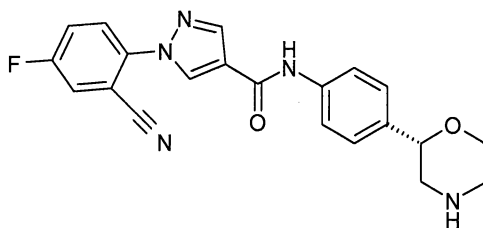


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 2,4-diflobenzonitril thay cho 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin và gia nhiệt ở 120°C trong 24 giờ trong bước b).

Chất rắn màu vàng. MS (ISP): 392,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 25

(S)-1-(2-xyano-4-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
hydroclorua

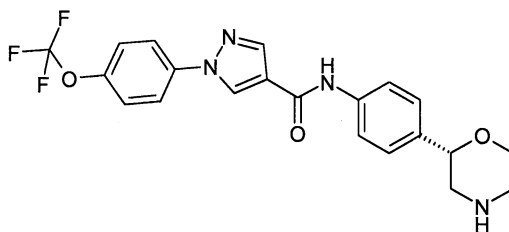


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 2,4-diflobenzonitril thay cho 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin và gia nhiệt ở 120°C trong 24 giờ trong bước b).

Chất rắn màu nâu nhạt. MS (ISP): 392,0 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 26

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(4-(triflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
hydroclorua



a) etyl 1-(4-(triflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat

(4-(Triflometoxy)phenyl)hydrazin hydroclorua (229 mg, 1,0 mmol; CAS 133115-72-7) được tạo huyền phù trong etanol (5 ml) và được làm lạnh xuống 0°C. Dung dịch của etyl 2-formyl-3-oxopropanoat (2,87 g, 19,9 mmol; CAS 80370-42-9) trong etanol (1 ml) được bổ sung, và phản ứng này được khuấy qua đêm. Dung môi này được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được phân bố giữa dung dịch natri bicarbonat và etyl axetat. Các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô (MgSO₄) và được bay hơi để tạo ra các tinh thể màu vàng (241 mg, 80%). Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

b) Axit 1-(3-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic

Huyền phù của etyl 1-(4-(triflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylat (100 mg, 0,33 mmol) trong natri hydroxit (1,3 ml, 2,66 mmol) được pha loãng bằng etanol (0,2 ml) và được lắc ở 80°C trong 30 phút. Sau 30 phút, 0,5 ml etanol được bổ sung và việc lắc được tiếp tục ở 90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này tạo thành gel khi để lạnh. 1 ml nước được bổ sung và việc lắc được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Gel này được gia nhiệt đến 80°C, 1 ml nước được bổ sung và hỗn hợp này được chiết hai lần bằng 1 ml etyl axetat để loại bỏ một số nguyên liệu ban đầu.

Hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch nước axit clohydric 25% và được chiết bằng etyl axetat ba lần. Các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô (MgSO₄) và được bay hơi để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt (84 mg, 93%) chất này thể hiện độ hòa tan kém trong các dung môi hữu cơ.

c) (S)-tert-butyl 2-(4-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamido)phenyl) morpholin-4-carboxylat

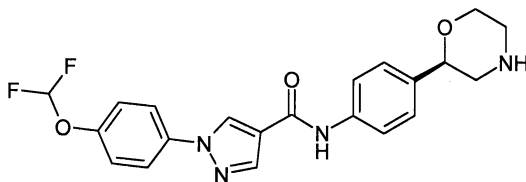
(S)-tert-Butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat (60 mg, 0,216 mmol), axit 1-(4-(triflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (58 mg, 0,21 mmol), HBTU (123 mg, 0,325 mmol) và N-metylmorpholin (65 mg, 71 μ l, 0,65 mmol) được kết hợp với DMF (2,5 ml) để tạo ra dung dịch màu vàng nhạt. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào trong 25 ml nước và được chiết bằng etyl axetat hai lần. Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng MgSO_4 và được cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (20 g Silicagel, 30 đến 50% etyl axetat trong heptan) để tạo ra chất rắn màu trắng (66 mg, 57%). MS (ISP): 477,1 ($[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$), 533,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

d) (S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(4-(triflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua

(S)-tert-Butyl 2-(4-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat (60 mg, 0,11 mmol) được hòa tan trong dioxan (0,5 ml) và dung dịch của HCl trong dioxan (4 M, 0,42 ml, 1,69 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 90 phút ở 60°C. Sau khi làm lạnh ete được bổ sung, chất rắn này được lọc ra, được rửa bằng ete và được làm khô trong chân không ở 60°C để tạo ra (S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(4-(triflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua (46 mg, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ISP): 433,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 27

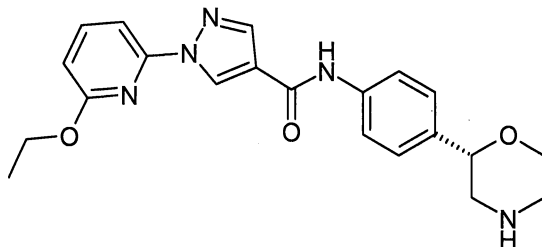
(R)-1-(4-(diflometoxy)phenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua



Hợp chất ở đề mục này thu được tương tự với hợp chất ví dụ 26 sử dụng 4-(diflometoxy)phenyl-hydrazin hydroclorua thay cho 4-(triflometoxy)phenylhydrazin hydroclorua trong bước a) và (R)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat thay cho (S)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat trong bước c). Chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 415,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 28

(S)-1-(6-etoxy pyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
hydroclorua

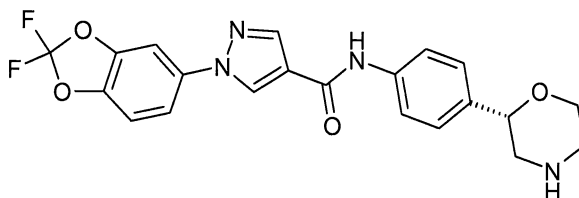


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 2-bromo-6-etoxy pyridin thay cho 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin và gia nhiệt ở 120°C trong 24 giờ trong bước b).

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 394,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 29

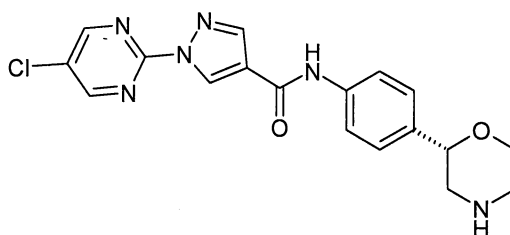
(S)-1-(2,2-diflobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua



Hợp chất ở đề mục này thu được tương tự với hợp chất ví dụ 26 sử dụng (2,2-diflobenzo[d][1,3]-dioxol-5-yl)hydrazin hydroclorua thay cho 4-(triflometoxy)phenyl)hydrazin hydroclorua trong bước a). Chất rắn màu vàng. MS (ISP): 429,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 30

(S)-1-(5-clopyrimidin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
hydroclorua



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 18 sử dụng axit 1-(5-clo-pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic thay cho axit 1-(3-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic trong bước a) và gia nhiệt 30 phút ở 60°C thay cho nhiệt độ trong phòng trong bước b).

Chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 385,1 ($[M+H]^+$).

Điều chế axit 1-(5-clo-pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic:

a) etyl 1-(5-clopyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylat:

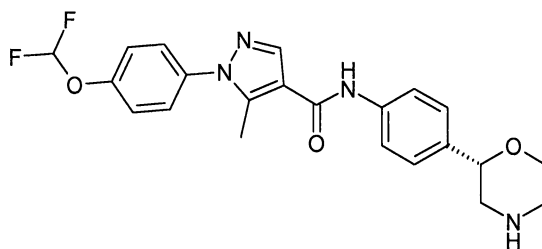
Trong môi trường N₂, 5-clo-2-hydrazinylpyrimidin (200 mg, 1,38 mmol, đương lượng: 1,00) được kết hợp với etanol (15 ml). HCl 4 M trong dioxan (346 μ l, 1,38 mmol, đương lượng: 1,00) (hỗn hợp phản ứng này trở thành dung dịch không màu) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C (hỗn hợp phản ứng này trở thành huyền phù màu trắng). Dung dịch của etyl 2-formyl-3-oxopropanoat (CAS 80370-42-9) (199 mg, 1,38 mmol, đương lượng: 1,00) trong etanol (2,6 ml) được bổ sung (hỗn hợp phản ứng này trở thành huyền phù màu vàng sẫm), và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong hơn 1 giờ. Dung môi được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng này được tạo huyền phù trong CH₂Cl₂, được lọc ra và được cô trong chân không để tạo ra 230 mg chất rắn màu trắng. MS (ISP): 253,0 ($[M+H]^+$).

b) axit 1-(5-clo-pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic:

Trong môi trường N₂, etyl 1-(5-clopyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylat (230 mg, 910 μ mol, đương lượng: 1,00) được hòa tan trong THF (1,5 ml) và nước (0,8 ml). Dung dịch LiOH 1 M trong nước (1,18 ml, 1,18 mmol, đương lượng: 1,3) được bổ sung (hỗn hợp phản ứng này trở thành dung dịch màu cam) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong hơn 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không sau đó được pha loãng trong nước. Dung dịch này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1 M cho đến khi độ pH = 2; axit này được kết tủa; hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô trong chân không, tạo ra 89 mg chất rắn màu trắng nhạt.

Ví dụ 31

(S)-1-(4-(diflometoxy)phenyl)-5-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua



a) tert-butyl 1-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylat:

Trong môi trường N_2 , tert-butyl 3-oxobutanoat (387 mg, 406 μ l, 2,37 mmol, đương lượng: 1,00), p-TsOH monohydrat (10 mg, 52,6 μ mol, đương lượng: 0,0221) được kết hợp với 1,1-dimethoxy-N,N-dimethylmetanamin (337 mg, 376 μ l, 2,66 mmol, đương lượng: 1,12) trong ống vi sóng. Dung dịch màu vàng được gia nhiệt ở $130^\circ C$ trong 15 phút. Dung dịch màu đỏ sẫm tạo ra được cô trong chân không và được hòa tan trong axetonitril (1,8 ml). Triethylamin (1,83 g, 2,5 ml, 18,1 mmol, đương lượng: 7,61) và (4-(difluoromethoxy)phenyl) hydrazin hydroclorua (0,500 g, 2,37 mmol, đương lượng: 1,00) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và EtOAc; được chiết; pha hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$; được lọc; được cô trong chân không: 781 mg. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, 70,5% đến 15% EtOAc trong heptan).

Chất rắn màu vàng. MS (ISP): 325,1 ($[M+H]^+$).

Ngoài ra, 65 mg tert-butyl 1-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylat được phân tách dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (ISP): 325,1 ($[M+H]^+$).

b) (S)-tert-butyl 2-(4-(1-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat:

Trong môi trường N_2 , tert-butyl 1-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-carboxylat (0,100 g, 308 μ mol, đương lượng: 1,00) được hòa tan trong DCM (5,00 ml). Triethylsilan (343 mg, 468 μ l, 2,95 mmol, đương lượng: 9,55) và TFA (696 mg, 468 μ l, 6,11 mmol, đương lượng: 19,8) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong hơn 4 ngày. Các chất phản ứng và dung môi được làm bay hơi; được làm khô trong môi trường chân không cao. Phần cặn được nghiền mịn trong DCM (3 lần) và được bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong DCM (1,00 ml). 1-Clo-N,N2-trimetypropenylamin (47,4 mg, 46,9 μ l, 355 μ mol, đương lượng: 1,15) được bổ sung từng giọt. Sau 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch chứa (S)-tert-butyl 2-(4-

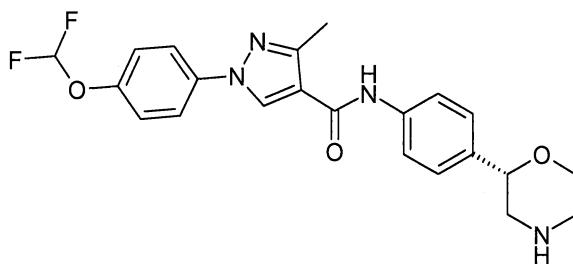
aminophenyl)morpholin-4-carboxylat (94,4 mg, 339 μ mol, đương lượng: 1,1) và etyldiisopropylamin (120 mg, 153 μ l, 925 μ mol, đương lượng: 3,00) trong DCM (1,00 ml) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong hơn 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng dung dịch CH_2Cl_2 và axit xitric 1M; pha hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 ; được lọc; được cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, 20 g, 5% đến 50% EtOAc trong heptan) tạo ra 114 mg chất rắn màu trắng. EIC: 527,5 (M-H)-

c) (S)-1-(4-(diflometoxy)phenyl)-5-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua:

Trong môi trường N_2 , (S)-tert-butyl 2-(4-(1-(4-(diflometoxy)phenyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat (0,144 g, 272 μ mol, đương lượng: 1,00) được hòa tan trong dioxan (0,5 ml). HCl 4 M trong dioxan (1,02 ml, 4,09 mmol, đương lượng: 15) được bổ sung từng giọt (hỗn hợp phản ứng này trở thành dung dịch màu vàng). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong hơn 1 giờ. Dung môi này được làm bay hơi và phần cặn này được làm khô trong môi trường chân không cao. Phần cặn được nghiền mịn trong CH_2Cl_2 ; được lọc và được làm khô trong môi trường chân không cao, tạo ra 124 mg chất rắn màu trắng. MS (ISP): 429,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 32

(S)-1-(4-(diflometoxy)phenyl)-3-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua

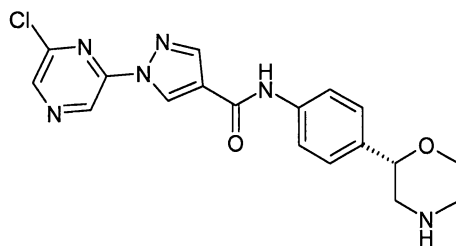


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 31 sử dụng tert-butyl 1-(4-(diflometoxy)phenyl)-3-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylat được phân lập trong bước a) trong bước b).

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 429,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 33

(S)-1-(6-clopyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
hydroclorua



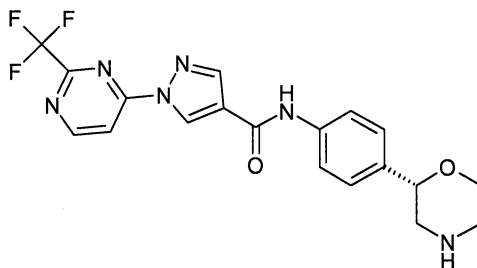
Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 18 sử dụng axit 1-(6-clopyrazin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic thay cho axit 1-(6-metoxypyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 385,1 ($[M+H]^+$).

Điều chế axit 1-(6-clopyrazin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic: tương tự với axit 1-(5-clo-pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (Ví dụ 30 a-b) sử dụng 2-clo-6-hydrazinylpyrazin hydroclorua thay cho 5-clo-2-hydrazinylpyrimidin trong bước a).

Ví dụ 34

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua

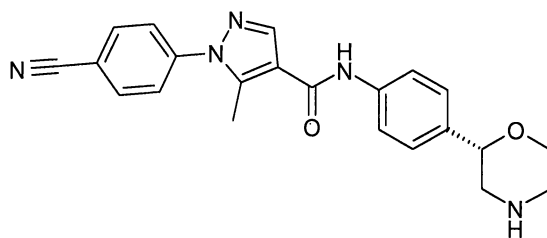


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 4-clo-2-(triflometyl)pyrimidin thay cho 2-bromo-4-(triflometyl) trong bước b).

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 419,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 35

(S)-1-(4-xyanophenyl)-5-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
hydroclorua

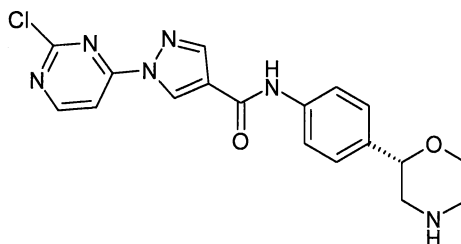


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 31 sử dụng 4-hydrazinylbenzonitril hydroclorua thay cho (4-(diflometoxy)phenyl)hydrazin hydroclorua và metyl 3-oxobutanoat thay cho tert-butyl 3-oxobutanoat trong bước a).

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 388,4 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 36

(S)-1-(2-clopyrimidin-4-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid hydroclorua

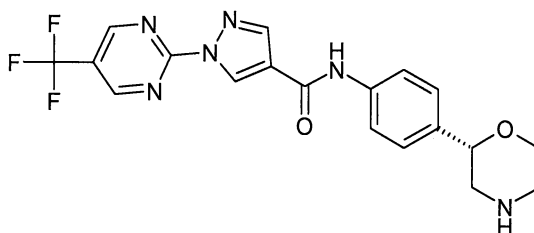


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 2,4-diclopyrimidin thay cho 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin và 2,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong bước b).

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 385,0 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 37

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamid hydroclorua

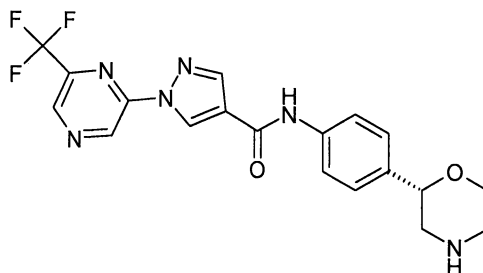


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 2-clo-5-(triflometyl)pyrimidin thay cho 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin và 1 giờ ở 120°C trong bước b).

Chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 419,0 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 38

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua

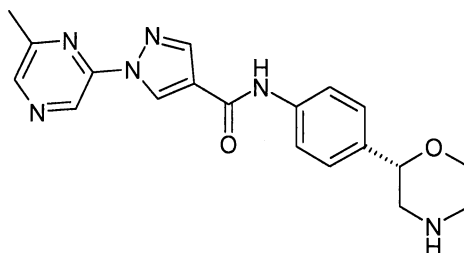


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 2-iodo-6-(triflometyl)pyrazin thay cho 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin và 1 giờ ở 120°C trong bước b).

Chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 419,0 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 39

(S)-1-(6-metylpyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua

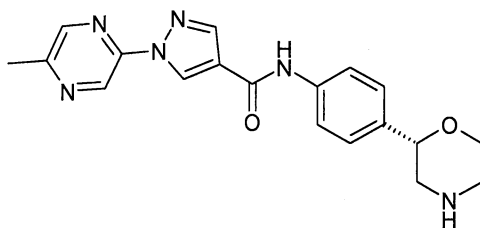


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 2-clo-6-metylpyrazin thay cho 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin và 1 giờ ở 120°C trong bước b).

Chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 365,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 40

(S)-1-(5-methylpyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
hydroclorua

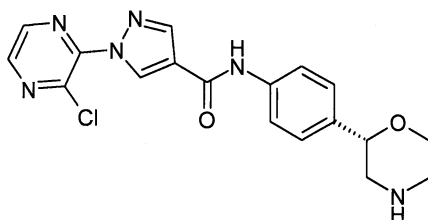


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 2-clo-5-methylpyrazin thay cho 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin và 1 giờ ở 120°C trong bước b).

Chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 365,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 41

(S)-1-(3-clopyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
hydroclorua

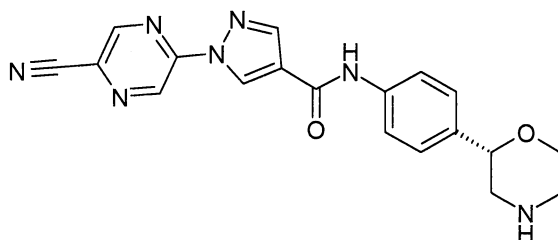


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 2,3-diclopyrazin thay cho 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin và 1 giờ ở 120°C trong bước b).

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 385,0 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 42

(S)-1-(5-xyanopyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
hydroclorua

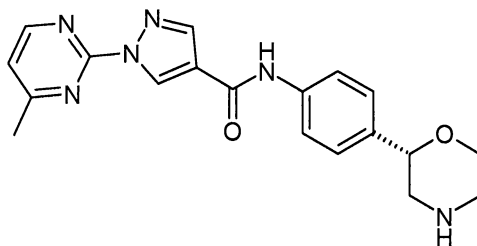


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 5-bromopyrazin-2-carbonitril thay cho 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin và 1 giờ ở 120°C trong bước b).

Chất rắn màu vàng nhạt. MS (ISP): 376,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 43

(S)-1-(4-metylpyrimidin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua

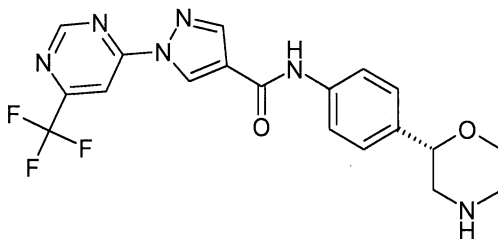


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 2-bromo-4-metylpyrimidin thay cho 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin trong bước b).

Chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 365,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 44

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua

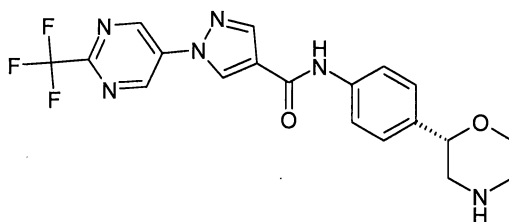


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 4-clo-6-(triflometyl)pyrimidin thay cho 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin trong bước b).

Chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 419,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 45

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua

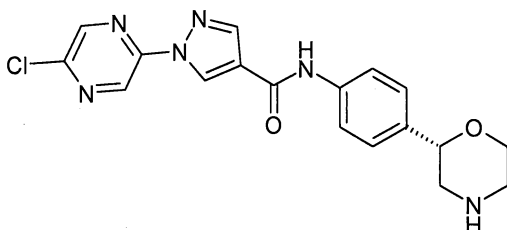


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 5-clo-2-(triflometyl)pyrimidin thay cho 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin trong bước b).

Chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 419,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 46

(S)-1-(5-clopyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
hydroclorua

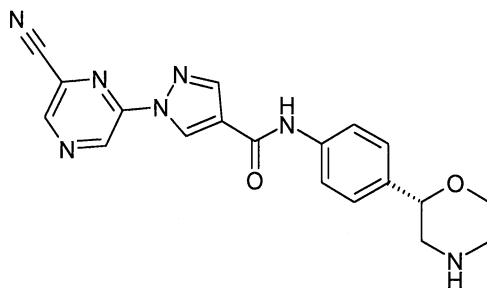


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 2,5-diclopyrazin thay cho 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin trong bước b).

Chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 385,0 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 47

(S)-1-(6-xyanopyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit
hydroclorua

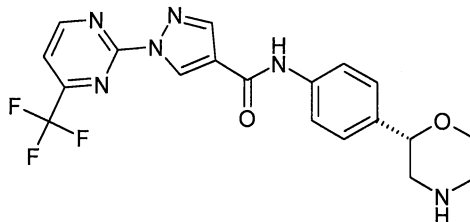


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 6-clopyrazin-2-carbonitril thay cho 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin trong bước b).

Chất rắn màu vàng nhạt. MS (ISP): 376,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 48

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua

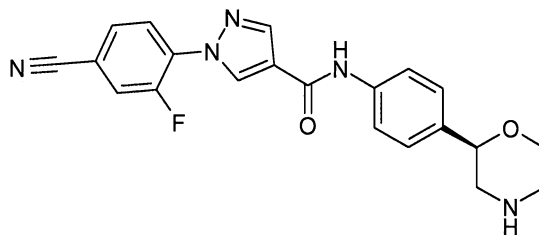


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 2-clo-4-(triflometyl)pyrimidin thay cho 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin trong bước b).

Chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 419,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 49

(R)-1-(4-xyano-2-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua

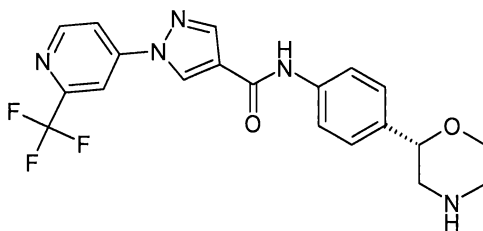


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 3,4-diflobenzonitril thay cho 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin và (R)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat thay cho (S)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat và gia nhiệt ở 120°C trong 24 giờ trong bước b).

Chất rắn màu vàng nhạt. MS (ISP): 392,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 50

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua

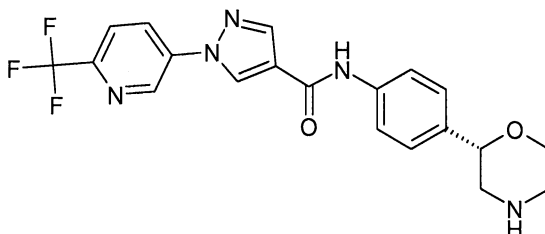


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 4-clo-2-(triflometyl)pyridin thay cho 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin trong bước b).

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 418,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 51

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua

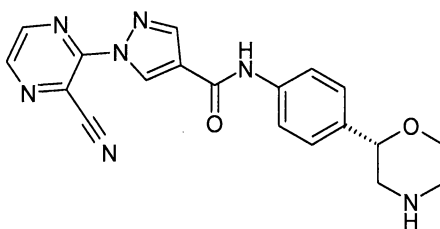


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 5-bromo-2-(triflometyl)pyridin thay cho 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin trong bước b).

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 418,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 52

(S)-1-(3-xyanopyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua

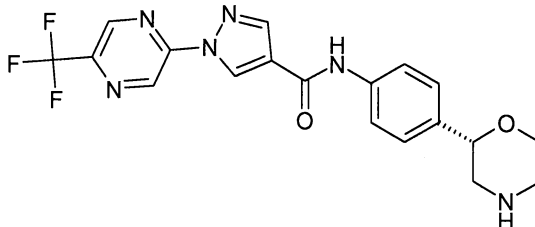


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 3-clopyrazin-2-carbonitril thay cho 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin trong bước b).

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 376,4 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 53

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua

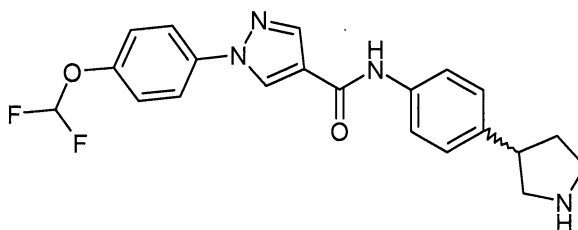


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 2-clo-5-(triflometyl)pyrazin thay cho 2-bromo-4-(triflometyl)pyridin trong bước b).

Chất rắn màu vàng nhạt. MS (ISP): 419,9([M+H]⁺).

Ví dụ 54

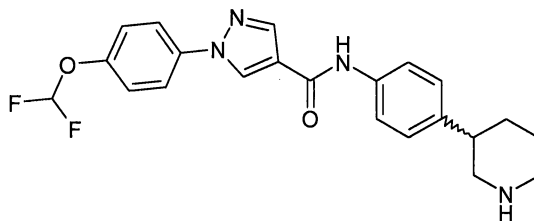
(4-pyrolidin-3-yl-phenyl)-amit của axit (RS)-1-(4-diflometoxy-phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic



Hợp chất ở đề mục này thu được tương tự với hợp chất ví dụ 26 sử dụng sử dụng 4-(diflometoxy) phenyl)-hydrazin hydroclorua thay cho 4-(triflometoxy)phenyl)hydrazin hydroclorua trong bước a) và tert-butyl (RS)-3-(4-aminophenyl)pyrolidin-1-carboxylat thay cho (S)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat trong bước c). Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 399,16 ([M+H]⁺).

Ví dụ 55

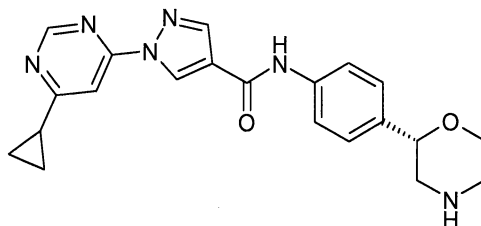
(4-piperidin-3-yl-phenyl)-amit của axit (RS)-1-(4-diflometoxy-phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic hydroclorua



Hợp chất ở đề mục này thu được tương tự với hợp chất ví dụ 26 sử dụng 4-(difluoromethoxy) phenyl)-hydrazin hydroclorua thay cho 4-(trifluoromethoxy)phenyl)hydrazin hydroclorua trong bước a) và tert-butyl (RS)-3-(4-aminophenyl)piperidin-1-carboxylat thay cho (S)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat trong bước c). Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 413,6 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 56

(S)-1-(6-cyclopropylpyrimidin-4-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua

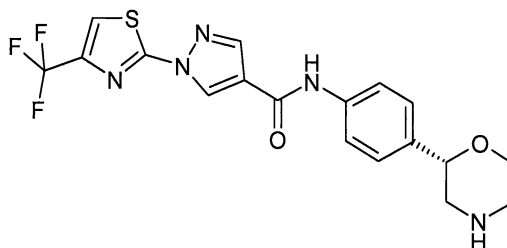


Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 4-clo-6-cyclopropylpyrimidin thay cho 2-bromo-4-(trifluoromethyl)pyridin trong bước b).

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 391,6 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 57

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(4-(trifluoromethyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua



Hợp chất ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất Ví dụ 14 sử dụng 2-bromo-4-(trifluoromethyl)thiazol thay cho 2-bromo-4-(trifluoromethyl)pyridin trong bước b).

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 424,4 ($[M+H]^+$).

Các hợp chất có công thức I và các muối cộng được dụng của chúng có các tính chất dược lý có giá trị. Đặc biệt là, đã phát hiện ra rằng các hợp chất theo sáng chế có ái lực cao đối với các thụ thể có liên quan đến amin vết (TAAR), đặc biệt là TAAR1.

Các hợp chất được đánh giá bằng thử nghiệm nêu sau đây.

Nguyên liệu và phương pháp

Xây dựng cấu trúc plasmit biểu hiện TAAR và dòng tế bào được chuyển nhiễm ổn định

Để xây dựng cấu trúc các plasmit biểu hiện, các trình tự mã hóa TAAR1 ở người, chuột cống và chuột nhắt được khuếch đại từ ADN hệ gen, về cơ bản như được mô tả bởi Lindemann và các đồng cộng sự. [14]. Hệ thống Expand High Fidelity PCR System (Roche Diagnostics) được sử dụng với 1,5 mM Mg^{2+} và các sản phẩm PCR sau khi tinh chế được tách dòng vào vector tách dòng pCR2.1-TOPO (Invitrogen) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Các sản phẩm PCR được tách dòng phụ vào vector pIRESneo2 (BD Clontech, Palo Alto, California), và các vector biểu hiện được xác nhận trình tự trước khi đưa vào các dòng tế bào.

Các tế bào HEK293 (ATCC # CRL-1573) được nuôi cấy chủ yếu như Lindemann và các đồng cộng sự mô tả. (2005). Để tạo ra dòng tế bào được chuyển nhiễm ổn định, các tế bào HEK293 được chuyển nhiễm bằng các plasmit biểu hiện pIRESneo2 mang trình tự mã hóa TAAR (được mô tả ở trên) với Lipofectamin 2000 (Invitrogen) theo các hướng dẫn của nhà sản xuất, và 24 giờ sau khi chuyển nhiễm, môi trường nuôi cấy được bổ sung 1 mg/ml G418 (Sigma, Buchs, Thụy Sĩ). Sau khi nuôi cấy khoảng 10 ngày, các dòng vô tính được phân lập, được nhân lên và được thử nghiệm tính đáp ứng với amin vết (tất cả các hợp chất được mua từ Sigma) bằng hệ thống thử nghiệm miễn dịch cAMP Biotrak Enzyme (EIA) (Amersham), theo quy trình EIA không axyl hóa được nhà sản xuất cung cấp. Các dòng tế bào đơn dòng thể hiện EC_{50} ổn định sau 15 lần cấy chuyển được sử dụng cho tất cả các nghiên cứu tiếp theo.

Thử nghiệm liên kết phối tử phóng xạ trên TAAR1 ở chuột

Chuẩn bị màng và liên kết phối tử phóng xạ.

Các tế bào HEK-293 biểu hiện ổn định TAAR1 ở chuột cống được giữ ở nhiệt độ 37°C và 5% CO_2 trong môi trường DMEM có nồng độ glucoza cao, chứa huyết thanh bào

thai bê (10%, được bất hoạt bởi nhiệt độ trong 30 phút ở nhiệt độ 56°C), penixilin/streptomycin (1%), và 375 µg/ml genetixin (Gibco). Các tế bào này được lấy ra khỏi các bình nuôi cấy bằng cách sử dụng trypsin/ EDTA, thu hoạch, rửa hai lần bằng PBS lạnh như đá (không có Ca^{2+} và Mg^{2+}), được tạo viên lắng ở tốc độ 1000 vòng/phút trong 5 phút ở nhiệt độ 4°C, được làm đông lạnh và được bảo quản ở nhiệt độ -80°C. Các viên lắng sau khi làm đông lạnh được tái tạo huyền phù trong 20 ml HEPES-NaOH (20 mM, độ pH=7,4) chứa 10 mM EDTA và được đồng hóa bằng máy đồng hóa Polytron (PT 6000, Kinematica) ở tốc độ 14000 vòng/phút trong 20 giây. Ly tâm dịch đồng hóa này ở tốc độ 480000 m/giây² trong 30 phút ở nhiệt độ 4°C. Sau đó, lấy dịch nổi ra và bỏ đi, và các viên lắng được tái tạo huyền phù trong 20 ml HEPES-NaOH (20 mM, độ pH=7,4) chứa 0,1 mM EDTA bằng cách sử dụng thiết bị Polytron (20 giây ở tốc độ 14000 vòng/phút). Lặp lại quy trình này và viên lắng cuối cùng được tái huyền phù trong HEPES-NaOH chứa 0,1 mM EDTA và được đồng hóa bằng cách sử dụng máy đồng hóa Polytron. Thông thường, phân ước 2 ml của chế phẩm màng được bảo quản ở nhiệt độ -80°C. Với mỗi mẻ màng mới, hằng số phân ly (Kd) được xác định thông qua đường cong bão hòa. Phối tử phóng xạ TAAR1 ³[H]-(S)-4-[(etyl-phenyl-amino)-metyl]-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamin (được mô tả trong WO 2008/098857) được sử dụng ở nồng độ bằng giá trị Kd tính được, mà thường xung quanh khoảng 2,3 nM, tạo ra mức liên kết với khoảng 0,2% phối tử phóng xạ và liên kết đặc hiệu vào khoảng 85% trong tổng liên kết. Liên kết không đặc hiệu được xác định bằng lượng ³[H]-(S)-4-[(etyl-phenyl-amino)-metyl]-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamin được liên kết khi có mặt 10 µM phối tử không được đánh dấu. Tất cả các hợp chất được thử nghiệm ở khoảng nồng độ rộng (từ 10 pM đến 10 µM), lặp lại hai lần. Các hợp chất thử nghiệm (20 µl/lỗ) được chuyển vào trong đĩa sâu có 96 lỗ (TreffLab), và 180 µl HEPES-NaOH (20 mM, độ pH=7,4) chứa MgCl₂ (10 mM) và CaCl₂ (2 mM) (đệm liên kết), 300 µl phối tử phóng xạ ³[H]-(S)-4-[(etyl-phenyl-amino)-metyl]-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamin ở nồng độ là 3,3 x Kd tính bằng nM và bổ sung 500 µl màng tế bào (được tái huyền phù ở nồng độ 50 µg protein cho mỗi ml). Các đĩa sâu 96 lỗ được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ 4°C. Việc ủ được chấm dứt bằng cách lọc nhanh qua các đĩa Unifilter-96 (Packard Instrument Company) và thiết bị lọc bằng thủy tinh GF/C (Perkin Elmer) đã ngâm trước trong 1 giờ trong polyetylenimin (0,3%) và rửa ba lần bằng 1 ml đệm liên kết lạnh. Sau khi bổ sung 45 µl Microscint 40 (PerkinElmer) đĩa Unifilter-96 được làm kín và sau 1 giờ, đếm hoạt tính phóng xạ bằng cách sử dụng thiết bị đếm

nhập nhảy vi đĩa TopCount (TopCount Microplate Scintillation Counter_ (Packard Instrument Company).

Thử nghiệm liên kết phối tử phóng xạ trên TAAR1 ở chuột

Chuẩn bị màng tế bào và liên kết phối tử phóng xạ.

Các tế bào HEK-293 biểu hiện ổn định TAAR1 ở chuột được bảo quản ở nhiệt độ 37°C và 5% CO₂ trong môi trường DMEM chứa glucoza với nồng độ cao, chứa huyết thanh bào thai bê (10%, bị bất hoạt bằng nhiệt độ trong 30 phút ở 56°C), penixilin/streptomycin (1%), và 375 µg/ml genetixin (Gibco). Các tế bào được lấy ra khỏi các bình nuôi cấy bằng cách sử dụng trypsin/ EDTA, thu hoạch, rửa hai lần bằng PBS lạnh như đá (không có Ca²⁺ và Mg²⁺), được tạo viên lắng ở tốc độ 1000 vòng/phút trong 5 phút ở nhiệt độ 4°C, được làm đông lạnh và được bảo quản ở nhiệt độ -80°C. Các viên lắng sau khi đông lạnh được tạo huyền phù trong 20 ml HEPES-NaOH (20 mM, độ pH=7,4) chứa 10 mM EDTA và được đồng hóa bằng máy đồng hóa Polytron (PT 6000, Kinematica) ở tốc độ 14000 vòng/phút trong 20 giây. Ly tâm dịch đồng hóa ở tốc độ 480000 m/giây² trong 30 phút ở nhiệt độ 4°C. Sau đó, lấy dịch nổi ra và bỏ đi, và viên lắng được tái tạo huyền phù trong 20 ml HEPES-NaOH (20 mM, độ pH=7,4) chứa 0,1 mM EDTA bằng cách sử dụng máy đồng hóa Polytron (20 giây ở tốc độ 14000 vòng/phút). Lặp lại quy trình này và viên lắng cuối cùng được tái huyền phù trong HEPES-NaOH chứa EDTA 0,1 mM và được đồng hóa bằng cách sử dụng máy đồng hóa Polytron. Thông thường, phân ước 2 ml phần màng tế bào được bảo quản ở nhiệt độ -80°C. Với mỗi mẻ màng mới, hằng số phân ly (Kd) được xác định thông qua đường cong bão hòa. Phối tử phóng xạ TAAR1 ³[H]-(S)-4-[(etyl-phenyl-amino)-metyl]-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamin (được mô tả trong WO 2008/098857) được sử dụng ở nồng độ bằng giá trị Kd tính được, mà thường bằng khoảng 0,7 nM, liên kết với khoảng 0,5% phối tử phóng xạ và % liên kết đặc hiệu vào khoảng 70% trong tổng liên kết. Liên kết không đặc hiệu được xác định bằng lượng ³[H]-(S)-4-[(etyl-phenyl-amino)-metyl]-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamin được liên kết khi có mặt của 10 µM phối tử không được đánh dấu. Tất cả các hợp chất được thử nghiệm ở khoảng nồng độ rộng (từ 10 pM đến 10 µM) và lặp lại hai lần. Các hợp chất thử nghiệm (20µl/lỗ) được chuyển vào trong đĩa sâu có 96 lỗ (TreffLab), và 180 µl HEPES-NaOH (20 mM, độ pH=7,4) chứa MgCl₂ (10 mM) và CaCl₂ (2 mM) (đệm liên kết), 300 µl phối tử phóng xạ ³[H]-(S)-4-[(etyl-phenyl-amino)-

metyl]-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamin ở nồng độ là 3,3 x Kd tính theo nM và bổ sung 500 μ l màng (được tái huyền phù ở nồng độ 60 μ g protein cho mỗi ml). Các đĩa sâu 96 lỗ được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ 4°C. Việc ủ được chấm dứt bằng cách lọc nhanh qua các đĩa Unifilter-96 (Packard Instrument Company) và thiết bị lọc bằng thủy tinh GF/C (Perkin Elmer) được ngâm trước trong 1 giờ trong polyetylenimin (0,3%) và rửa ba lần bằng 1 ml đệm liên kết lạnh. Sau khi bổ sung 45 μ l Microscint 40 (PerkinElmer) đĩa Unifilter-96 được làm kín và sau 1 giờ đếm hoạt tính phóng xạ bằng cách sử dụng máy đếm vi đĩa TopCount Microplate Scintillation Counter (Packard Instrument Company).

Các hợp chất thể hiện giá trị K_i (μ M) ở chuột nhắt hoặc chuột cống trên TAAR1 nằm trong khoảng <0,2 μ M như được thể hiện trong bảng dưới đây.

Ví dụ	K_i (μ M) chuột nhắt/chuột cống	Ví dụ	K_i (μ M) chuột nhắt/chuột cống	Ví dụ	K_i (μ M) chuột nhắt/chuột cống
1	0,0086/ 0,229	20	0,0041 / 0,0059	39	0,0088/ 0,0435
2	0,0144/ 0,4014	21	0,0017/ 0,004	40	0,0119/ 0,1258
3	0,0025/ 0,0165	22	0,001 / 0,0014	41	0,0275/ 0,0814
4	0,0007/ 0,0033	23	0,0041/ 0,007	42	0,0199/ 0,0326
5	0,0015/ 0,0039	24	0,0175/ 0,0154	43	0,0554/ 0,315
6	0,0028/ 0,007	25	0,0082/ 0,0078	44	0,0099/ 0,0041
7	0,0016/ 0,0046	26	0,0007 0,0005	45	0,0214/ 0,0059

8	0,0089/ 0,0147	27	0,0013/ 0,001	46	0,0031/ 0,0056
9	0,0017/ 0,0043	28	0,0008/ 0,0022	47	0,0195/ 0,0345
10	0,0012/ 0,0041	29	0,0023/ 0,0014	48	0,0531/ 0,1486
11	0,0023/ 0,0023	30	0,0166/ 0,1352	49	0,0049/ 0,0033
12	0,0012/ 0,0011	31	0,0013/ 0,045	50	0,0077/ 0,0038
13	0,0023/ 0,0072	32	0,0008/ 0,0002	51	0,0064/ 0,0048
14	0,0013 / 0,0019	33	0,0032/ 0,0068	52	0,0179/ 0,0451
15	0,0016/ 0,0036	34	0,0054/ 0,0035	53	0,0082/ 0,0038
16	0,0035/ 0,0029	35	0,0601/ 0,167	54	0,0016/ 0,0011
17	0,0021 / 0,0015	36	0,0086/ 0,0054	55	0,002/ 0,003
18	0,001/ 0,0029	37	0,0615/ 0,0931	56	0,0051/ 0,0052
19	0,0135/ 0,016	38	0,0075/ 0,0059	57	0,0019/ 0,0011

Các hợp chất có công thức I và các muối được dụng của các hợp chất có công thức I có thể được dùng làm thuốc, ví dụ, ở dạng các chế phẩm được. Các chế phẩm được có thể được dùng qua đường miệng, ví dụ, ở dạng viên nén, viên nén được bao, viên bao đường, viên nang cứng và mềm, dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù. Tuy nhiên, việc dùng có thể được thực hiện qua trực tràng, ví dụ, ở dạng các viên thuốc đạn, hoặc ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, ở dạng dung dịch để tiêm.

Các hợp chất có công thức I có thể được bào chế cùng với chất mang vô cơ hoặc hữu cơ không có được tính để sản xuất ra các chế phẩm được. Lactosa, tinh bột ngô hoặc các hợp chất của nó, bột talc, các axit stearic hoặc các muối của nó và các loại tương tự có thể được sử dụng, ví dụ, như các chất mang cho viên nén, viên nén được bao, viên bao đường và viên nang gelatin cứng. Các chất mang thích hợp cho viên nang gelatin mềm là, ví dụ, dầu thực vật, sáp, chất béo, các rượu polyhydric bán rắn và lỏng và các chất tương tự. Tuy nhiên, tùy thuộc vào bản chất của hoạt chất, trong trường hợp viên nang gelatin mềm thường không cần chất mang. Các chất mang thích hợp để tạo ra các dung dịch và si-rô, ví dụ, là nước, rượu polyhydric, glyxerol, dầu thực vật và các chất tương tự. Các chất mang thích hợp cho viên đạn là, ví dụ, dầu tự nhiên hoặc hóa rắn, sáp, chất béo, các rượu polyhydric bán rắn hoặc lỏng và các chất tương tự.

Ngoài ra, các chế phẩm được có thể chứa các chất bảo quản, các chất làm tan, chất làm ổn định, chất tạo ẩm, chất nhũ hóa, chất làm ngọt, các chất màu, chất tạo hương, các muối để làm thay đổi áp suất thẩm thấu, các chất đệm, chất che mùi hoặc chất chống oxy hóa. Chúng cũng có thể là các chất có tác dụng điều trị khác.

Các thuốc chứa hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó và chất mang không có tác dụng trị liệu cũng là đối tượng của sáng chế, cũng như quy trình để sản xuất các thuốc này, quy trình này bao gồm việc đưa một hoặc nhiều hợp chất có công thức I và/hoặc các muối cộng axit được dụng và, nếu muốn, một hoặc nhiều chất có tác dụng điều trị khác cùng với một hoặc nhiều chất mang không có tác dụng trị liệu vào dạng dùng theo y lý Galien.

Các chỉ định bệnh được ưu tiên nhất theo sáng chế là các chỉ định bệnh mà bao gồm rối loạn của hệ thần kinh trung ương, ví dụ điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh trầm cảm, chứng loạn tâm thần, bệnh Parkinson, bệnh lo âu và rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD) và bệnh tiểu đường.

Liều lượng có thể thay đổi trong khoảng giới hạn rộng và, tất nhiên, sẽ được điều chỉnh theo các yêu cầu riêng trong mỗi trường hợp cụ thể. Trong trường hợp dùng qua đường miệng, liều lượng cho người lớn có thể thay đổi từ 0,01 mg đến 1000 mg cho một ngày đối với hợp chất có công thức chung I hoặc lượng tương ứng của muối được dùng của nó. Liều lượng hàng ngày có thể được sử dụng dưới dạng liều đơn hoặc ở các liều chia nhỏ và, ngoài ra, giới hạn trên cũng có thể được vượt quá khi liều lượng này được cho là cần thiết.

Công thức bào chế viên nén (tạo hạt ướt)

Mục	Thành phần	mg/viên			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Hợp chất có công thức I	5	25	100	500
2.	Lactosa DTG khan	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Xenluloza vi tinh thể	30	30	30	150
5.	Magie stearat	1	1	1	1
	Tổng cộng	167	167	167	831

Quy trình sản xuất

1. Trộn các chất 1, 2, 3 và 4 và tạo hạt bằng nước tinh khiết.
2. Làm khô hạt ở nhiệt độ 50°C.
3. Đưa các hạt qua thiết bị nghiền thích hợp.
4. Bổ sung chất 5 và trộn trong ba phút; ép trên máy ép thích hợp.

Công thức bào chế viên nang

Mục	Thành phần	mg/viên nang			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Hợp chất có công thức I	5	25	100	500
2.	Lactosa ngâm nước	159	123	148	---
3.	Tinh bột ngô	25	35	40	70
4.	Bột talc	10	15	10	25

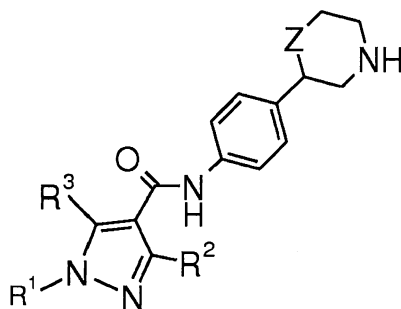
5.	Magie stearat	1	2	2	5
	Tổng cộng	200	200	300	600

Quy trình sản xuất

1. Trộn các chất 1, 2 và 3 trong thiết bị trộn thích hợp trong 30 phút.
2. Bổ sung các chất 4 và 5 và trộn trong 3 phút.
3. Nạp vào viên nang thích hợp.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



I

trong đó:

R^1 là phenyl, tùy ý được thế bằng halogen, C_{1-7} -alkyl, C_{3-6} -xycloalkyl, C_{1-7} -alkoxy, xyano, C_{1-7} -alkyl được thế bằng halogen, C_{1-7} -alkyl được thế bằng hydroxy, C_{1-7} -alkoxy được thế bằng halogen hoặc C_{1-7} -alkoxy được thế bằng hydroxy; hoặc là pyridin-2, 3 hoặc 4-yl, tùy ý được thế bằng halogen, C_{1-7} -alkyl, C_{3-6} -xycloalkyl, xyano, C_{1-7} -alkyl được thế bằng halogen, C_{1-7} -alkyl được thế bằng hydroxyl, C_{1-7} -alkoxy, C_{1-7} -alkoxy được thế bằng halogen, hoặc C_{1-7} -alkoxy được thế bằng hydroxyl; hoặc là pyrimidin-2, 4 hoặc 5-yl, tùy ý được thế bằng halogen, C_{1-7} -alkyl, C_{3-6} -xycloalkyl, C_{1-7} -alkyl được thế bằng hydroxy hoặc C_{1-7} -alkyl được thế bằng halogen, hoặc là pyrazin-2-yl, tùy ý được thế bằng halogen, C_{1-7} -alkyl, C_{3-6} -xycloalkyl, C_{1-7} -alkyl được thế bằng halogen, C_{1-7} -alkyl được thế bằng hydroxy hoặc xyano, hoặc là 2,2-diflobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl, hoặc là thiazolyl, tùy ý được thế bằng C_{1-7} -alkyl được thế bằng halogen;

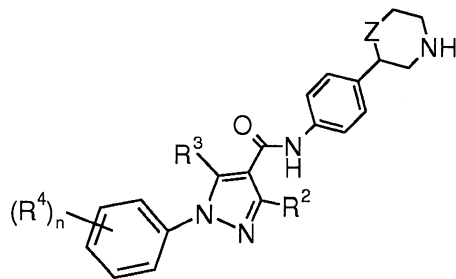
R^2 là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl;

R^3 là hydro, amino hoặc C_{1-7} -alkyl;

Z là liên kết, $-CH_2-$ hoặc $-O-$;

hoặc muối cộng axit thích hợp về mặt dược lý của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IA:



IA

trong đó:

R^2 là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl;

R^3 là hydro, amino hoặc C_{1-7} -alkyl;

R^4 là hydro, halogen, C_{1-7} -alkyl, C_{3-6} -xycloalkyl, C_{1-7} -alkoxy, xyano, C_{1-7} -alkyl được thế bằng halogen, C_{1-7} -alkyl được thế bằng hydroxyl, C_{1-7} -alkoxy được thế bằng halogen hoặc C_{1-7} -alkoxy được thế bằng hydroxy;

n bằng 1 hoặc 2

Z là liên kết, $-CH_2-$ hoặc $-O-$;

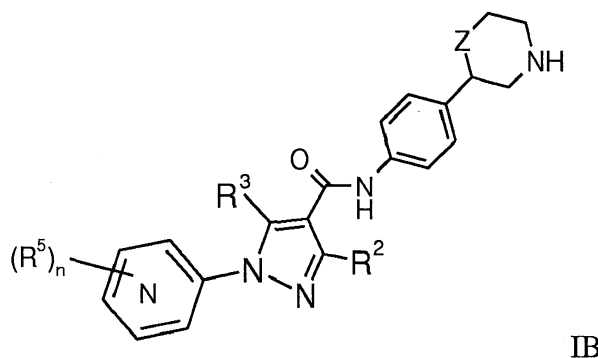
hoặc muối cộng axit thích hợp về mặt dược lý của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó các hợp chất này là:

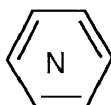
- (S)-5-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-carboxamit;
- (S)-5-amino-1-(4-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
- (S)-1-(4-metoxyphephenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
- (S)-1-(4-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
- (S)-1-(3-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
- (S)-1-(4-xyanophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
- (R)-1-(4-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
- (S)-1-(3-xyanophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
- (S)-1-(4-bromo-2-xyanophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
- (S)-1-(4-(diflometoxy)phenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
- (S)-1-(3-(diflometoxy)phenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

- (S)-1-(4-xyano-2-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (S)-1-(4-xyano-3-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (S)-1-(2-xyano-4-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(4-(triflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (R)-1-(4-(diflometoxy)phenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (S)-1-(4-(diflometoxy)phenyl)-5-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (S)-1-(4-(diflometoxy)phenyl)-3-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (S)-1-(4-xyanophenyl)-5-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (R)-1-(4-xyano-2-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;
 (4-pyrolidin-3-yl-phenyl)-amit của axit (RS)-1-(4-diflometoxy-phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic; hoặc
 (4-piperidin-3-yl-phenyl)-amit của axit (RS)-1-(4-diflometoxy-phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IB:



trong đó:



là pyridin-2, 3 hoặc 4-yl;

R² là hydro hoặc C₁₋₇-alkyl;

R^3 là hydro, amino hoặc C_{1-7} -alkyl;

R^5 là hydro, halogen, C_{1-7} -alkyl, C_{3-6} -xycloalkyl, xyano, C_{1-7} -alkyl được thế bằng halogen, C_{1-7} -alkyl được thế bằng hydroxy, C_{1-7} -alkoxy, C_{1-7} -alkoxy được thế bằng halogen, C_{1-7} -alkoxy được thế bằng hydroxy;

n bằng 1 hoặc 2;

Z là liên kết, $-CH_2-$ hoặc $-O-$;

hoặc muối cộng axit thích hợp về mặt dược lý của nó.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 hoặc 4, trong đó các hợp chất này là:

(S)-1-(5-clopyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

S)-1-(5-xyanopyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(5-bromopyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(5-iodopyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(4-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(4-clopyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(2-bromopyridin-4-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(6-metoxypyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

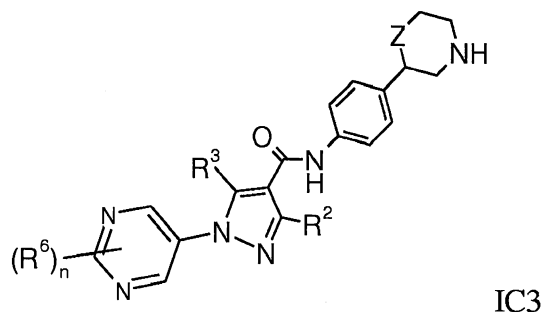
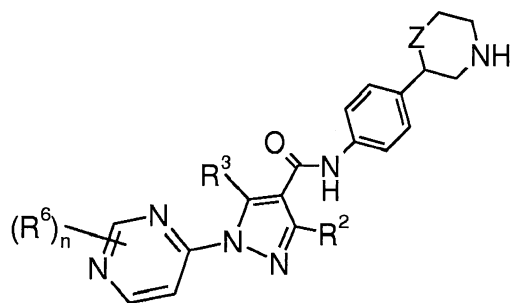
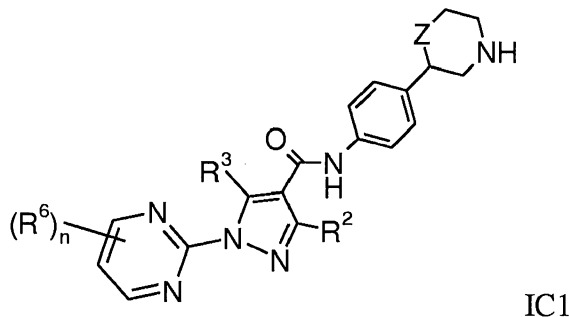
(S)-1-(2-clopyridin-4-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(6-etoxypyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit; hoặc

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có các công thức IC1, IC2 và IC3:



trong đó:

R^2 là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl;

R^3 là hydro, amino hoặc C_{1-7} -alkyl;

R^6 là hydro, halogen, C_{1-7} -alkyl, C_{3-6} -xycloalkyl, C_{1-7} -alkyl được thế bằng halogen hoặc C_{1-7} -alkyl được thế bằng hydroxy;

Z là liên kết, $-CH_2-$ hoặc $-O-$;

hoặc muối cộng axit thích hợp về mặt dược lý của nó.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 hoặc 6, trong đó các hợp chất này là:

(S)-1-(5-clopyrimidin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(2-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(2-clopyrimidin-4-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(4-methylpyrimidin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

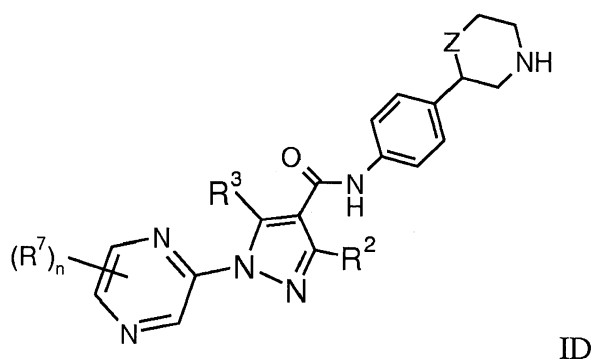
(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(6-cyclopropylpyrimidin-4-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức ID:



trong đó:

R^2 là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl;

R^3 là hydro, amino hoặc C_{1-7} -alkyl;

R^7 là hydro, halogen, C_{1-7} -alkyl, C_{3-6} -cycloalkyl, C_{1-7} -alkyl được thế bằng halogen, C_{1-7} -alkyl được thế bằng hydroxyl hoặc xiano;

Z là liên kết, $-CH_2-$ hoặc $-O-$;

hoặc muối cộng axit thích hợp về mặt dược lý của nó.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 hoặc 8, trong đó các hợp chất này là:

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(6-metylpyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

S)-1-(5-metylpyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(3-clopyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(5-xyanopyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(5-clopyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

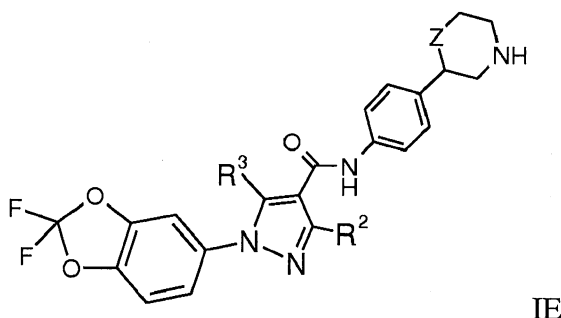
(S)-1-(6-xyanopyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

(S)-1-(3-xyanopyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit;

hoặc

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(5-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IE:



trong đó:

R² là hydro hoặc C₁₋₇-alkyl;

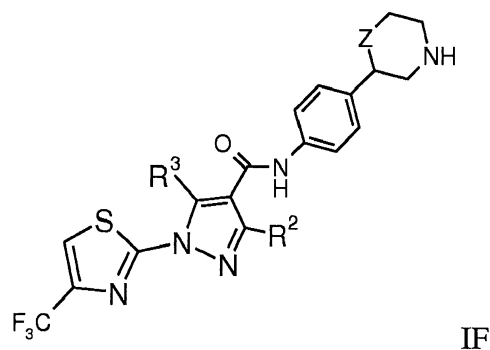
R³ là hydro, amino hoặc C₁₋₇-alkyl;

Z là liên kết, -CH₂- hoặc -O-;

hoặc muối cộng axit thích hợp về mặt dược lý của nó.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 hoặc 10, trong đó hợp chất này là (S)-1-(2,2-diflobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IF:



trong đó:

R^2 là hydro hoặc C_{1-7} -alkyl;

R^3 là hydro, amino hoặc C_{1-7} -alkyl

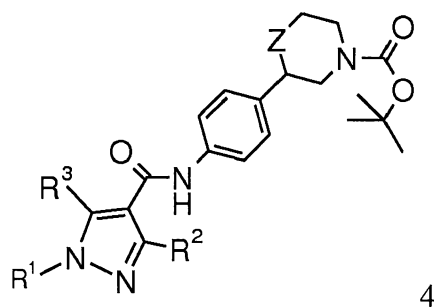
Z là liên kết, $-CH_2-$ hoặc $-O-$;

hoặc muối cộng axit thích hợp về mặt dược lý của nó.

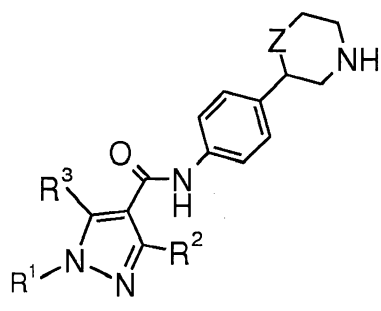
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 hoặc 12, trong đó hợp chất này là (S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(4-(triflormetyl)thiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit.

14. Quy trình điều chế hợp chất có công thức I được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, quy trình này bao gồm bước:

tách loại nhóm bảo vệ của các hợp chất có công thức:



để tạo ra hợp chất có công thức I:



và, nếu muốn, chuyển hóa các hợp chất thu được thành các muối cộng axit được dụng, trong đó các phần tử thế là như được xác định trong điểm 1.

15. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 và chất mang và/hoặc tá dược được dụng.