



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

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

(11) 
1-0021164

(51)⁷ **C07D 231/14, A61K 31/415, 31/4155,**
31/422, 31/4439, 31/454, 31/5377, A61P
25/08, 25/28, 3/04, 3/06, 3/10, 37/08,
C07D 401/14, 403/12, 403/14, 413/14

(13) **B**

(21) 1-2012-02226

(22) 13.11.2008

(62) 1-2010-01468

(86) PCT/JP2008/070712 13.11.2008

(87) WO2009/063953 22.05.2009

(30) JP20070294040 13.11.2007 JP

JP20080153736 12.06.2008 JP

(45) 25.06.2019 375

(43) 25.10.2012 295

(73) TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633, Japan

(72) NAKAMURA, Toshio (JP), TATSUZUKI, Makoto (JP), NOZAWA, Dai (JP),
TAMITA, Tomoko (JP), MASUDA, Seiji (JP), OHTA, Hiroshi (JP), KASHIWA,
Shuhei (JP), FUJINO, Aya (JP), CHAKI, Shigeyuki (JP), SHIMAZAKI, Toshiharu
(JP)

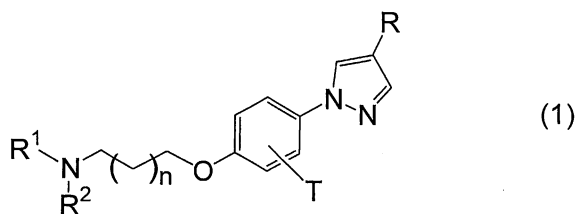
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) **HỢP CHẤT PHENYLPYRAZOL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến dược chất để phòng ngừa hoặc điều trị chứng suy giảm trí nhớ, bệnh Alzheimer, rối loạn tăng động thiếu chú ý, tâm thần phân liệt, rối loạn ăn uống, béo phì, đái tháo đường, tăng lipit máu, rối loạn giấc ngủ, chứng ngủ rũ, hội chứng ngưng thở trong khi ngủ, rối loạn nhịp ngày đêm, trầm cảm, viêm mũi dị ứng hoặc bệnh khác.

Hợp chất phenylpyrazol có công thức (1) hoặc muối dược dụng của nó:

[Công thức 1]



trong đó:

R^1 và R^2 , có thể giống hoặc khác, mỗi nhóm là C_1 - C_6 alkyl hoặc C_3 - C_8 xycloalkyl, hoặc

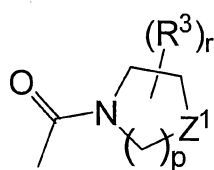
R^1 và R^2 liên kết với nhau cùng với nguyên tử nó liền kề tạo ra dị vòng no có từ 4 đến 7 nguyên tử trên vòng (trong đó dị vòng no có thể được thế bằng halogen hoặc C_1 - C_6 alkyl),

n là số nguyên từ 0 đến 2,

T là nguyên tử hydro, halogen hoặc C_1 - C_6 alkyl, và

R là công thức (I):

[Công thức 2]



(I)

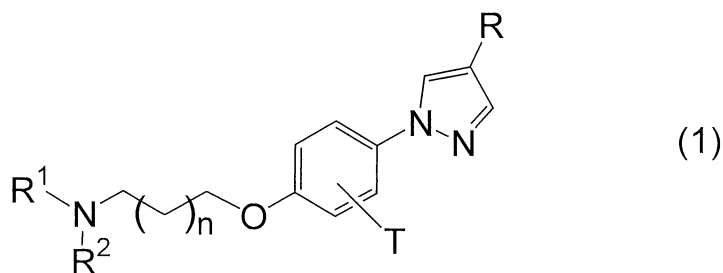
hoặc tương tự.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược chất để phòng ngừa hoặc điều trị chứng suy giảm trí nhớ, bệnh Alzheimer, rối loạn tăng động thiếu chú ý, tâm thần phân liệt, rối loạn ăn uống, béo phì, đái tháo đường, tăng lipit máu, rối loạn giấc ngủ, chứng ngủ rũ, hội chứng ngưng thở trong khi ngủ, rối loạn nhịp sống, trầm cảm, viêm mũi dị ứng hoặc bệnh khác.

Hợp chất phenylpyrazol có công thức (1) hoặc muối được dụng của nó:

[Công thức 1]



{trong đó:

R^1 và R^2 , có thể giống hoặc khác, mỗi nhóm là C_1 - C_6 alkyl hoặc C_3 - C_8 xycloalkyl, hoặc

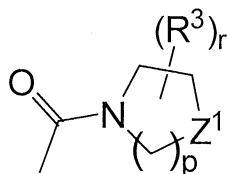
R^1 và R^2 liên kết với nhau cùng với nguyên tử nó liền kề tạo ra dị vòng no có từ 4 đến 7 nguyên tử trên vòng (trong đó dị vòng no có thể được thế bằng halogen hoặc C_1 - C_6 alkyl),

n là số nguyên từ 0 đến 2,

T là nguyên tử hydro, halogen hoặc C_1 - C_6 alkyl, và

R là công thức (I):

[Công thức 2]



(I)

hoặc tương tự}.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Histamin thường được chứa bên trong các thể hạt nội bào trong tế bào mast, phổi, gan và niêm mạc dạ dày, v.v.. Trong đáp ứng với kích thích bên ngoài như kháng nguyên gắn kết với kháng thể bề mặt tế bào, histamin được giải phóng vào môi trường ngoại bào. Ví dụ, khi tế bào mast bị kích thích bằng việc kháng nguyên đi vào từ bên ngoài, histamin được giải phóng từ tế bào mast và kích thích thụ thể histamin H1 (H1) nằm trong mạch máu hoặc cơ trơn để gây ra phản ứng dị ứng. Tương tự, histamin được giải phóng từ tế bào ECL (tế bào giống tế bào ưa crôm) trên niêm mạc dạ dày gây kích thích thụ thể histamin H2 (H2) trên tế bào đỉnh để tăng tiết axit dạ dày. Dựa trên các dữ liệu này, chất đối kháng thụ thể H1 và H2 đã được phát triển lần lượt làm được chất điều trị các bệnh dị ứng và loét dạ dày, cả hai chất hiện đã được sử dụng rộng rãi làm thuốc.

Ngoài ra, đã được giải thích rằng histamin đóng vai trò làm chất dẫn truyền thần kinh và hoạt động trên thụ thể histamin thứ ba (thụ thể histamin H3 (H3)) nằm trong thần kinh trung ương và ngoại vi, qua đó tạo ra nhiều chức năng sinh lý. Thụ thể được tách dòng vào năm 1999 và được xác định trình tự gen và trình tự axit amin. Tuy nhiên, độ tương đồng trình tự axit amin lần lượt thấp ở mức 22% và 21,4% đối với thụ thể H1 và thụ thể H2, (xem tài liệu phi sáng chế 1). Thụ thể H3 có mặt trong màng trước synap và đóng vai trò làm tự thụ thể kiểm soát việc tổng hợp và giải phóng histamin (xem tài liệu phi sáng chế 2). Ngoài ra, thụ thể H3 cũng kiểm soát không chỉ giải phóng histamin, mà còn giải phóng chất dẫn truyền thần kinh khác bao gồm axetylcholin, serotonin, dopamin và noradrenalin (xem tài liệu phi sáng chế 3). Cũng được gợi ý rằng thụ thể H3 cũng hoạt động khi không có mặt chất chủ vận, và hoạt tính của chúng có thể bị ức chế bởi các hợp chất đóng vai trò làm chất chủ vận nghịch đảo. Các số liệu này gợi ý rằng chất đối kháng thụ thể H3 hoặc chất chủ vận nghịch đảo sẽ làm tăng mức giải phóng chất dẫn truyền thần kinh được điều hòa thụ thể H3 và có thể đóng vai trò được chất điều trị cho nhiều bệnh liên quan đến sự giải phóng bất thường của các chất dẫn truyền thần kinh này.

Các thử nghiệm trên mẫu động vật cho thấy khả năng là chất đối kháng thụ thể H3 hoặc chất chủ vận nghịch đảo có thể được sử dụng làm được chất điều trị chứng suy giảm

trí nhớ, bệnh Alzheimer (xem tài liệu phi sáng chế 4 và 5), rối loạn tăng động thiếu chú ý (xem tài liệu phi sáng chế 6), tâm thần phân liệt (xem tài liệu phi sáng chế 7), động kinh, co giật trung tâm, v.v..

Ngoài ra, được thể hiện rằng thụ thể H3 tham gia vào tập tính ăn uống (xem tài liệu phi sáng chế 8); và đó đó bệnh đích có thể có đối với chất đối kháng thụ thể H3 hoặc chất chủ vận nghịch đảo cũng bao gồm bệnh chuyển hóa như rối loạn ăn uống, béo phì, đái tháo đường, tăng lipit máu, v.v..

Ngoài ra, đã được thể hiện rằng histamin điều hòa nhịp ngày đêm trong não và chịu trách nhiệm duy trì cân bằng giữa trạng thái thức và ngủ (xem tài liệu phi sáng chế 9 và 10); và do đó, bệnh đích có thể có đối với chất đối kháng thụ thể H3 hoặc chất chủ vận nghịch đảo cũng bao gồm rối loạn giấc ngủ và bệnh liên quan đến rối loạn như giấc ngủ chứng ngủ rũ, hội chứng ngưng thở khi ngủ, nhịp sống rối loạn, trầm cảm, v.v..

Ngoài ra, được thể hiện rằng thụ thể H3 có mặt trong thần kinh giao cảm trên niêm mạc mũi, và đã có báo cáo cho thấy rằng việc sử dụng phối hợp chất đối kháng thụ thể H3 và H1 làm cải thiện đáng kể chứng tắc nghẽn mũi (xem tài liệu phi sáng chế 11). Điều này chỉ ra khả năng rằng chất đối kháng thụ thể H3 hoặc chất chủ vận nghịch đảo hữu dụng để điều trị viêm mũi dị ứng hoặc bệnh khác, một mình hoặc kết hợp với chất đối kháng thụ thể H1.

Chất đối kháng thụ thể H3 hoặc chất chủ vận nghịch đảo đã được nêu trong một số ấn phẩm (xem tài liệu phi sáng chế 12 đến 15). Trong các năm đầu, có nhiều báo cáo về các hợp chất imidazol bắt đầu từ chính histamin làm các hợp chất dẫn đầu. Tuy nhiên, các hợp chất này chưa được phát triển làm thuốc vì người ta sợ rằng chúng có tác dụng âm tính như ức chế enzym chuyển hóa dược chất, xytochrom P450 (CYP).

Trong các năm gần đây, có nhiều báo cáo về chất đối kháng thụ thể H3 hoặc chất chủ vận nghịch đảo không imidazol (xem tài liệu sáng chế từ 1 đến 15). Tuy nhiên, không có báo cáo nào về các hợp chất có cấu trúc được nêu trong sáng chế.

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn quốc tế số WO2002/012190

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn quốc tế số WO2002/040461

Tài liệu sáng chế 3: Công bố đơn quốc tế số WO2005/007644

Tài liệu sáng chế 4: Công bố đơn quốc tế số WO2005/097751

- Tài liệu sáng chế 5: Công bố đơn quốc tế số WO2005/097778
- Tài liệu sáng chế 6: Công bố đơn quốc tế số WO2005/118547
- Tài liệu sáng chế 7: Công bố đơn quốc tế số WO2006/014136
- Tài liệu sáng chế 8: Công bố đơn quốc tế số WO2006/023462
- Tài liệu sáng chế 9: Công bố đơn quốc tế số WO2006/045416
- Tài liệu sáng chế 10: Công bố đơn quốc tế số WO2006/046131
- Tài liệu sáng chế 11: Công bố đơn quốc tế số WO2006/059778
- Tài liệu sáng chế 12: Công bố đơn quốc tế số WO2006/061193
- Tài liệu sáng chế 13: Công bố đơn quốc tế số WO2006/107661
- Tài liệu sáng chế 14: Công bố đơn quốc tế số WO2006/103057
- Tài liệu sáng chế 15: Công bố đơn quốc tế số WO2007/094962
- Tài liệu phi sáng chế 1: Lovenberg T.W. et al., *Molecular pharmacology*, 55, 1101-1107, 1999
- Tài liệu phi sáng chế 2: Arrang J-M. et al., *Nature*, 302, 832-837, 1983
- Tài liệu phi sáng chế 3: Brown R.E. et al., *Progress in Neurobiology*, 63, 637-672, 2001
- Tài liệu phi sáng chế 4: Huang Y-W. et al., *Behavioural Brain Research*, 151, 287-293, 2004
- Tài liệu phi sáng chế 5: Komatr V.A. et al., *Behavioural Brain Research*, 159, 295-300, 2005
- Tài liệu phi sáng chế 6: Passani M.B. et al., *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24, 107-113, 2000
- Tài liệu phi sáng chế 7: Fox G.B. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 313, 176-190, 2005
- Tài liệu phi sáng chế 8: Hancock A.A. et al., *Curr. Opin. Investig. Drug*, 4, 1190-1197
- Tài liệu phi sáng chế 9: Huang Z-L. et al., *Prog. Natr. Acad. Sci.*, 103, 4687-4692, 2006
- Tài liệu phi sáng chế 10: Babier A.J. et al., *Br. J. Pharmacol.*, 143, 649-661, 2004
- Tài liệu phi sáng chế 11: McLeod R.L. et al., *Am. J. Rhinol.*, 13, 391-399, 1999

Tài liệu phi sáng chế 12: Schwartz J.C. et al., Trends in Pharmacol. Sci., 7, 24-28, 1986

Tài liệu phi sáng chế 13: Passani M.B. et al., Trends in Pharmacol. Sci., 25, 618-625, 2004

Tài liệu phi sáng chế 14: Leurs R. et al., Nature Drug Discovery, 4, 107-122, 2005

Tài liệu phi sáng chế 15: Leurs R. et al., Drug Discovery Today, 10, 1613-1627, 2005.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần giải quyết

Mục đích của sáng chế là tạo ra hợp chất phenylpyrazol, cụ thể hơn là hợp chất phenylpyrazol có tác dụng ức chế mạnh chống lại sự gắn kết với thụ thể histamin H3 và hữu dụng để ngăn ngừa hoặc để điều trị như rối loạn có trung gian là thụ thể histamin H3 chứng suy giảm trí nhớ, bệnh Alzheimer, rối loạn tăng động thiếu chú ý, tâm thần phân liệt, động kinh, co giật trung tâm, rối loạn ăn uống, béo phì, đái tháo đường, tăng lipid máu, rối loạn giấc ngủ, chứng ngủ rũ, hội chứng ngưng thở khi ngủ, rối loạn nhịp sống, trầm cảm, viêm mũi dị ứng hoặc bệnh khác.

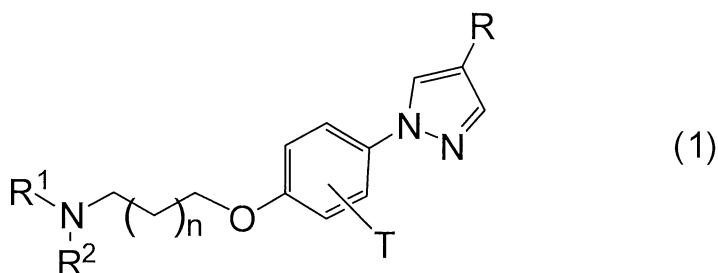
Cách thức giải quyết vấn đề

Nhờ có các nỗ lực mở rộng và chuyên sâu, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng hợp chất phenylpyrazol có đặc hiệu nhóm thế ở vị trí 4 của pyrazol có hoạt tính ức chế mạnh của chúng đối với thụ thể histamin H3. Phát hiện này dẫn đến việc hoàn thành theo sáng chế.

Các phương án được nêu dưới đây dành cho hợp chất phenylpyrazol theo sáng chế (sau đây được gọi là “các hợp chất theo sáng chế”).

[1] hợp chất phenylpyrazol có công thức (1) hoặc muối được dụng của nó:

[Công thức 1]



{trong đó:

R^1 và R^2 , có thể giống hoặc khác nhau, mỗi nhóm là C_1 - C_6 alkyl hoặc C_3 - C_8 xycloalkyl, hoặc

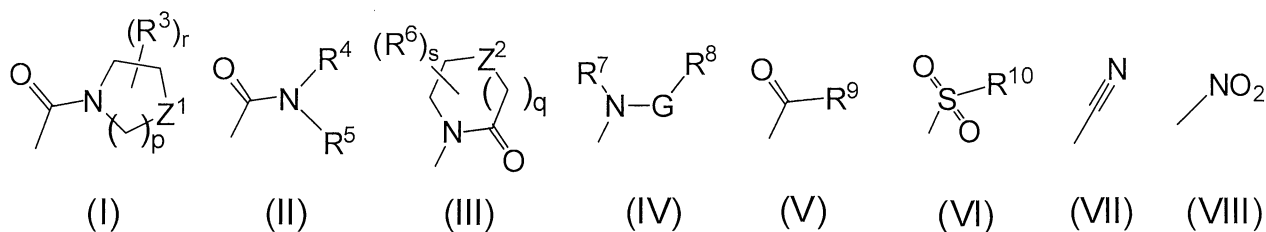
R^1 và R^2 liên kết với nhau cùng với nguyên tử nitơ liên kề để tạo ra dị vòng no có từ 4 đến 7 nguyên tử trên vòng (trong đó dị vòng no có thể được thế bằng halogen hoặc C_1 - C_6 alkyl),

n là số nguyên từ 0 đến 2,

T là nguyên tử hydro, halogen hoặc C_1 - C_6 alkyl, và

R là có công thức bất kỳ trong số (I) đến (VIII):

[Công thức 2]



(trong đó Z^1 và Z^2 , có thể giống hoặc khác nhau, mỗi nhóm là $-CH_2-$, $-O-$ hoặc $-NR^{11}-$,

p là số nguyên từ 0 đến 3,

q là số nguyên từ 0 đến 1,

r và s , có thể giống hoặc khác nhau, mỗi nhóm là số nguyên từ 0 đến 2,

R^3 là halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy hoặc oxo (với điều kiện là nếu Z^1 là $-CH_2-$, thì nguyên tử hydro có thể được thay bằng R^3),

R^4 và R^5 , có thể giống hoặc khác nhau, mỗi nhóm là nguyên tử hydro, C_1 - C_6 alkyl (trong đó C_1 - C_6 alkyl có thể được thế bằng halogen, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy, hydroxy- C_1 - C_6 alkoxy, C_2 - C_7 alkoxyacetyl hoặc cacboxy), C_3 - C_8 xycloalkyl (trong đó C_3 - C_8 xycloalkyl có thể được thế bằng halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy hoặc hydroxy) hoặc the công thức $-(CH_2)_m-Ar^1$ (trong đó Ar^1 là aryl (trong đó aryl có thể được thế bằng halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano) hoặc heteroaryl (trong đó heteroaryl có thể được thế bằng halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano), và m là số nguyên từ 0 đến 2),

R^6 là halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy hoặc oxo (với điều kiện là nếu Z^2 là $-CH_2-$, nguyên tử hydro có thể được thay bằng R^6),

R^7 là nguyên tử hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl,

R^8 là C_1 - C_6 alkyl (trong đó C_1 - C_6 alkyl nói trên có thể được thế bằng halogen, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy hoặc hydroxy), C_3 - C_8 xycloalkyl (trong đó C_3 - C_8 xycloalkyl nói trên có thể được thế bằng halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy hoặc hydroxy), C_1 - C_6 alkoxy (trong đó C_1 - C_6 alkoxy nói trên có thể được thế bằng halogen, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy hoặc hydroxy) hoặc công thức $-(CH_2)_l-Ar^2$ (trong đó Ar^2 là aryl (trong đó aryl nói trên có thể được thế bằng halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano) hoặc heteroaryl (trong đó heteroaryl nói trên có thể được thế bằng halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano), và l là số nguyên từ 0 đến 2),

G là $-CO-$ hoặc $-SO_2-$,

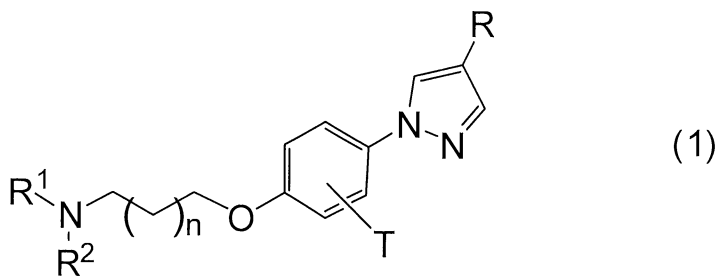
R^9 là C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, aryl (trong đó aryl nói trên có thể được thế bằng halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano) hoặc heteroaryl (trong đó heteroaryl nói trên có thể được thế bằng halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano),

R^{10} là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, amino, C_1 - C_6 alkylamino, C_2 - C_{12} dialkylamino, có từ 4 đến 7 nguyên tử trên vòng no dị vòng (trong đó dị vòng no nói trên có thể được thế bằng halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano), aryl (trong đó aryl nói trên có thể được thế bằng halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano) hoặc heteroaryl (trong đó heteroaryl nói trên có thể được thế bằng halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano), và

R^{11} là hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl).

[2] Hợp chất phenylpyrazol có công thức (1) hoặc muối được dụng của nó:

[Công thức 3]



trong đó:

R^1 và R^2 , có thể giống hoặc khác nhau, mỗi nhóm là C_1 - C_6 alkyl hoặc C_3 - C_8 xycloalkyl, hoặc

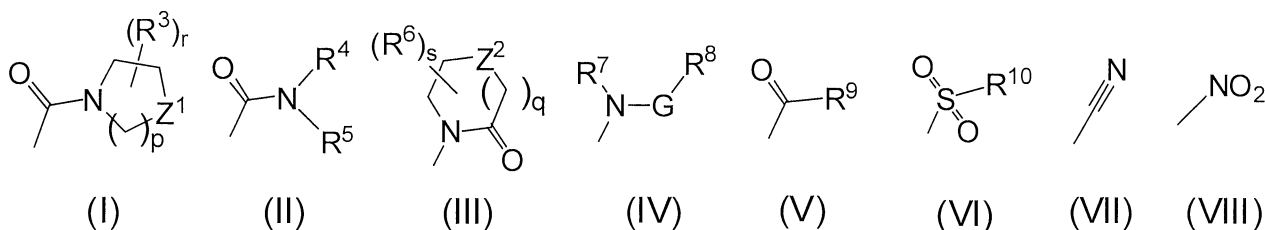
R^1 và R^2 liên kết với nhau cùng với nguyên tử nitơ liên kề để tạo ra dị vòng no có từ 4 đến 7 nguyên tử trên vòng (trong đó dị vòng no nói trên có thể được thế bằng halogen hoặc C_1 - C_6 alkyl),

n là số nguyên từ 0 đến 2,

T là nguyên tử hydro, halogen hoặc C_1 - C_6 alkyl, và

R có công thức bất kỳ trong số các công thức từ (I) đến (VIII):

[Công thức 4]



(trong đó Z^1 và Z^2 , có thể giống hoặc khác, mỗi nhóm là $-CH_2-$, $-O-$ hoặc $-NH-$,

p là số nguyên từ 0 đến 3,

q là số nguyên từ 0 đến 1,

r và s , có thể giống hoặc khác, mỗi nhóm là số nguyên từ 0 đến 2,

R^3 là halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy hoặc hydroxy (với điều kiện là nếu Z^1 là $-CH_2-$ hoặc $-NH-$, nguyên tử hydro có thể được thế bằng R^3),

R^4 và R^5 , có thể giống hoặc khác, mỗi nhóm là nguyên tử hydro, C_1 - C_6 alkyl (trong đó C_1 - C_6 alkyl có thể được thế bằng halogen, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy hoặc hydroxy), C_3 - C_8 xycloalkyl (trong đó C_3 - C_8 xycloalkyl có thể được thế bằng halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy hoặc hydroxy) hoặc công thức $-(CH_2)_m-Ar^1$ (trong đó Ar^1 là aryl (trong đó aryl có thể được thế bằng halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano) hoặc heteroaryl (trong đó heteroaryl có thể được thế bằng halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano), và m là số nguyên từ 0 đến 2),

R^6 là halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy hoặc oxo (với điều kiện là nếu Z^2 là $-CH_2-$ hoặc $-NH-$, nguyên tử hydro có thể được thế bằng R^6 , và với điều kiện nếu Z^2

là -NH- thì R^6 là halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy hoặc hydroxy),

R^7 là nguyên tử hydro hoặc C_1-C_6 alkyl,

R^8 là C_1-C_6 alkyl (trong đó C_1-C_6 alkyl có thể được thế bằng halogen, C_3-C_8 xycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy hoặc hydroxy), C_3-C_8 xycloalkyl (trong đó C_3-C_8 xycloalkyl có thể được thế bằng halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy hoặc hydroxy), C_1-C_6 alkoxy (trong đó C_1-C_6 alkoxy có thể được thế bằng halogen, C_3-C_8 xycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy hoặc hydroxy) hoặc công thức $-(CH_2)_l-Ar^2$ (trong đó Ar^2 là aryl (trong đó aryl có thể được thế bằng halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano) hoặc heteroaryl (trong đó heteroaryl có thể được thế bằng halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano), và l là số nguyên từ 0 đến 2),

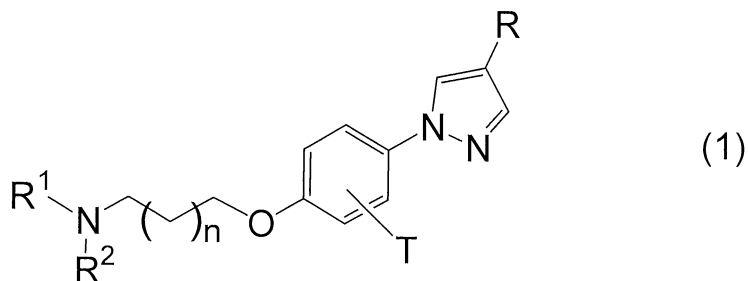
G là -CO- hoặc -SO₂-,

R^9 là C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, aryl (trong đó aryl có thể được thế bằng halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano) hoặc heteroaryl (trong đó heteroaryl có thể được thế bằng halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano), và

R^{10} là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, amin, C_1-C_6 alkylamin, C_2-C_{12} dialkylamin, dị vòng no có từ 4 đến 7 nguyên tử trên vòng (trong đó dị vòng no có thể được thế bằng halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano), aryl (trong đó aryl có thể được thế bằng halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano) hoặc heteroaryl (trong đó heteroaryl có thể được thế bằng halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano))}.

[3] Hợp chất phenylpyrazol có công thức (1) hoặc muối được dụng của nó:

[Công thức 5]



trong đó:

R^1 và R^2 , có thể giống hoặc khác, mỗi nhóm là C_1 - C_6 alkyl hoặc C_3 - C_8 xycloalkyl, hoặc

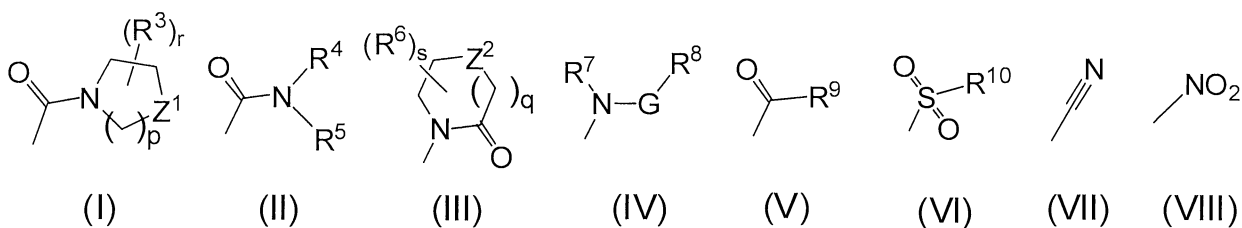
R^1 và R^2 liên kết với nhau cùng với nguyên tử nitơ liên kế tạo ra dị vòng no có từ 4 đến 7 nguyên tử trên vòng (trong đó dị vòng no có thể được thế bằng halogen hoặc C_1 - C_6 alkyl),

n là số nguyên từ 0 đến 2,

T là nguyên tử hydro, halogen hoặc C_1 - C_6 alkyl, và

R có công thức bất kỳ trong số các công thức từ (I) đến (VIII):

[Công thức 6]



(trong đó Z^1 và Z^2 , có thể giống hoặc khác, mỗi nhóm là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử oxy,

p là số nguyên từ 0 đến 2,

q là số nguyên từ 0 đến 1,

r và s , có thể giống hoặc khác, mỗi nhóm là số nguyên từ 0 đến 2,

R^3 là halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy hoặc hydroxy,

R^4 và R^5 , có thể giống hoặc khác, mỗi nhóm là nguyên tử hydro, C_1 - C_6 alkyl (trong đó C_1 - C_6 alkyl có thể được thế bằng halogen, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy hoặc hydroxy), C_3 - C_8 xycloalkyl (trong đó C_3 - C_8 xycloalkyl có thể được thế bằng halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy (trong đó C_1 - C_6 alkoxy có thể được thế bằng halogen, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy hoặc hydroxy) hoặc hydroxy) hoặc công thức $-(CH_2)_m-Ar^1$ (trong đó Ar^1 là aryl (trong đó aryl có thể được thế bằng halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano) hoặc heteroaryl (trong đó heteroaryl có thể được thế bằng halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano), và m là số nguyên từ 0 đến 2),

R^6 là halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy hoặc oxo,

R^7 là nguyên tử hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl,

R^8 là C_1 - C_6 alkyl (trong đó C_1 - C_6 alkyl có thể được thế bằng halogen, C_3 - C_8

xycloalkyl, C₁-C₆ alkoxy hoặc hydroxy), C₃-C₈ xycloalkyl (trong đó C₃-C₈ xycloalkyl có thể được thế bằng halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy hoặc hydroxy), C₁-C₆ alkoxy (trong đó C₁-C₆ alkoxy có thể được thế bằng halogen, C₃-C₈ xycloalkyl, C₁-C₆ alkoxy hoặc hydroxy) hoặc công thức $-(CH_2)_l-Ar^2$ (trong đó Ar² là aryl (trong đó aryl có thể được thế bằng halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, hydroxy hoặc xyano) hoặc heteroaryl (trong đó heteroaryl có thể được thế bằng halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, hydroxy hoặc xyano), và l là số nguyên từ 0 đến 2),

G là -CO- hoặc -SO₂-,

R⁹ là C₁-C₆ alkyl, C₃-C₈ xycloalkyl, C₁-C₆ alkoxy, aryl (trong đó aryl có thể được thế bằng halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, hydroxy hoặc xyano) hoặc heteroaryl (trong đó heteroaryl có thể được thế bằng halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, hydroxy hoặc xyano), và

R¹⁰ là C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, amin, C₁-C₆ alkylamin, C₂-C₁₂ dialkylamin, có từ 4 đến 7 nguyên tử trên vòng dị vòng no (trong đó dị vòng no có thể được thế bằng halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, hydroxy hoặc xyano), aryl (trong đó aryl có thể được thế bằng halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, hydroxy hoặc xyano) hoặc heteroaryl (trong đó heteroaryl có thể được thế bằng halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, hydroxy hoặc xyano))}.

[4] Hợp chất phenylpyrazol hoặc muối được dụng của nó theo phần bất kỳ trong số từ [1] đến [3] nêu trên, trong đó trong công thức (1),

n là 1,

T là nguyên tử hydro hoặc halogen, và

R¹ và R² liên kết với nhau cùng với nguyên tử nitơ liền kề tạo ra dị vòng no có từ 5 đến 6 nguyên tử trên vòng (trong đó dị vòng no có thể được thế bằng C₁-C₆ alkyl).

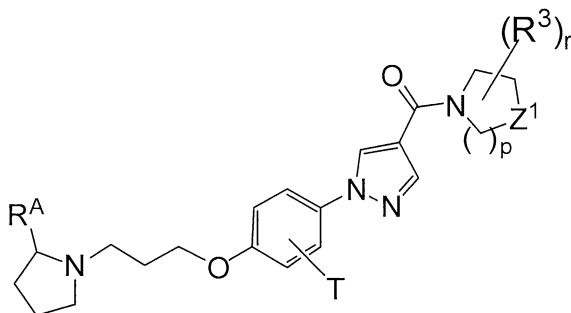
[5] Hợp chất phenylpyrazol hoặc muối được dụng của nó theo phần bất kỳ trong số từ [1] đến [4] nêu trên, trong đó trong công thức (1), R là công thức (I).

[6] Hợp chất phenylpyrazol hoặc muối được dụng của nó theo phần bất kỳ trong số từ [1] đến [4] nêu trên, trong đó trong công thức (1), R là công thức (II).

[7] Hợp chất phenylpyrazol hoặc muối được dụng của nó theo phần bất kỳ trong số từ [1] đến [4] nêu trên, trong đó trong công thức (1), R là công thức (III).

[8] Hợp chất phenylpyrazol hoặc muối được dùng của nó theo [1] nêu trên, trong đó hợp chất này có công thức sau:

[Công thức 7]



{trong đó Z^1 là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{O}-$,

p là số nguyên từ 0 đến 3,

r là số nguyên từ 0 đến 2,

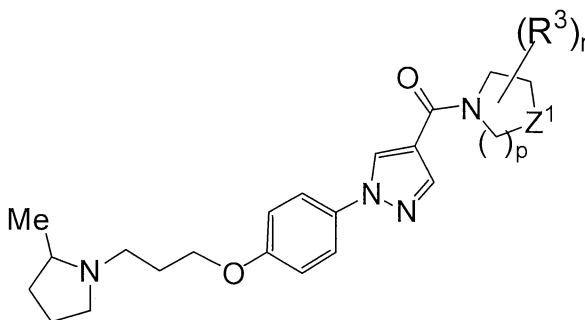
T là nguyên tử hydro hoặc halogen,

R^3 là halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy hoặc oxo (với điều kiện là nếu Z^1 là $-\text{CH}_2-$, nguyên tử hydro có thể được thế bằng R^3), và

R^A là C_1 - C_6 alkyl}.

[9] Hợp chất phenylpyrazol hoặc muối được dùng của nó theo [1] nêu trên, trong đó hợp chất này có công thức sau:

[Công thức 8]



{trong đó Z^1 là $-\text{O}-$ hoặc $-\text{NR}^{11}-$ (trong đó R^{11} là hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl),

p là số nguyên từ 0 đến 3,

r là số nguyên từ 0 đến 2, và

R^3 là halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy hoặc oxo}.

[10] Hợp chất phenylpyrazol hoặc muối được dùng của nó theo phần bất kỳ trong

số từ [1] đến [5] nêu trên, được chọn từ nhóm bao gồm:

4-{[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]cacbonyl}morpholin,

4-{[1-(4-{3-[(2S)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]cacbonyl}morpholin,

4-({1-[4-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}cacbonyl)morpholin,

4-({1-[4-(3-piperidin-1-ylpropoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}cacbonyl)morpholin,

4-[(1-{4-[3-(2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)cacbonyl]morpholin,

azetidin-1-yl-(1-{4-[3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)metanon,

4-[(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)cacbonyl]-1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol,

[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl][1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metanon,

[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl](1,4-oxazepan-4-yl)metanon,

(4-methylpiperazin-1-yl)[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metanon,

[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl](pyrrolidin-1-yl)metanon,

(1-{4-[3-(3-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)(morpholin-4-yl)metanon,

(1-{4-[3-(2-ethylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)(morpholin-4-yl)metanon,

(1-{4-[3-(2,2-diflopyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)(morpholin-4-yl)metanon,

[1-(4-{2-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]etoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl](morpholin-4-yl)metanon,

[1-(4-{4-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]butoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-

yl](morpholin-4-yl)metanon,

[1-(3-flo-4-{3-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl](morpholin-4-yl)metanon,

[1-(2-metyl-4-{3-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl](morpholin-4-yl)metanon,

[1-(3-bromo-4-{3-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl](morpholin-4-yl)metanon, và

(2-hydroxymorpholin-4-yl)[1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metanon.

[11] Hợp chất phenylpyrazol hoặc muối được dụng của nó theo phân bất kỳ trong số từ [1] đến [4] và [6] nêu trên, được chọn từ nhóm bao gồm:

1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit,
1-(4-{3-[(2S)-2-metylpyrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit,
N-tert-butyl-1-{4-[3-(2-metylpyrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-cacboxamit,

N-tert-butyl-1-{4-[3-(2,5-dimetylpyrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-cacboxamit,

N-tert-butyl-1-[4-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-cacboxamit,
N-tert-butyl-1-{4-[3-(dietylamin)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-cacboxamit,
N-(4-flophenyl)-1-{4-[3-(2-metylpyrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-cacboxamit,

N-(4-flophenyl)-1-[4-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-cacboxamit,

N-(4-metylphenyl)-1-{4-[3-(2-metylpyrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-cacboxamit,

4-flobenzylamit của axit 1-{4-[3-(2-metylpyrolidin-1-yl)-propoxy]-phenyl}-1H-pyrazol-4-cacboxylic,

dimetylamit của axit 1-{4-[3-(2-metylpyrolidin-1-yl)-propoxy]-phenyl}-1H-pyrazol-4-cacboxylic,

bis-(2-hydroxyetyl)-amit của axit 1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-

yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic,

N-(2-hydroxyethyl)-1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid,

tert-butyl N-(2-hydroxyethyl)-N-{[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbonyl}glyxinat,

N-(2-hydroxyethyl)-N-{[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbonyl}glyxin, và

N-[2-(2-hydroxyetoxy)ethyl]-1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid.

[12] Dược chất phòng ngừa hoặc điều trị chứng suy giảm trí nhớ, bệnh Alzheimer, rối loạn tăng động thiếu chú ý, tâm thần phân liệt, động kinh, co giật trung tâm, rối loạn ăn uống, béo phì, đái tháo đường, tăng lipid máu, rối loạn giấc ngủ, chứng ngủ rũ, hội chứng ngưng thở trong khi ngủ, rối loạn nhịp ngày đêm, trầm cảm hoặc viêm mũi dị ứng, chứa hợp chất phenylpyrazol hoặc muối dược dụng của nó theo phần bất kỳ trong số các phần từ [1] đến [11] nêu trên làm thành phần hoạt tính.

Lợi ích của sáng chế

Các hợp chất theo sáng chế là chất đối kháng thụ thể histamin H3 hoặc chất chủ vận nghịch đảo rất tốt.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thuật ngữ được sử dụng ở đây được xác định như sau.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “halogen” chỉ nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử iot.

Thuật ngữ “C₁-C₆ alkyl” chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon, bao gồm nhóm methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl và n-hexyl.

Thuật ngữ “C₃-C₈ xycloalkyl” chỉ nhóm alkyl vòng chứa 3 đến 8 nguyên tử cacbon, bao gồm nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl.

Thuật ngữ “C₁-C₆ alkoxy” chỉ nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa 1

đến 6 nguyên tử cacbon, bao gồm nhóm metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, n-pentyloxy, isopentyloxy, neopentyloxy và n-hexyloxy.

Thuật ngữ “C₂-C₇ alkoxyacetyl” chỉ nhóm acetyl liên kết với nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon, bao gồm nhóm metoxyacetyl, etoxyacetyl, n-propoxyacetyl, isopropoxyacetyl, n-butoxyacetyl, isobutoxyacetyl, sec-butoxyacetyl, tert-butoxyacetyl, n-pentyloxyacetyl, isopentyloxyacetyl, neopentyloxyacetyl và n-hexyloxyacetyl.

Thuật ngữ “hydroxy-C₁-C₆ alkoxy” chỉ nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế bằng hydroxy chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon, bao gồm nhóm 2-hydroxyetoxyl, 2-hydroxy-n-propoxyl, 3-hydroxy-n-propoxyl, 2-hydroxy-1-metyletoxyl và 6-hydroxy-n-hexyloxy.

Thuật ngữ “C₁-C₆ alkylamin” chỉ nhóm amin được thế bằng nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon, bao gồm nhóm metylamin, etylamin, n-propylamin, isopropylamin, n-butylamin, isobutylamin, sec-butylamin, tert-butylamin, n-pentylamin, isopentylamin, neopentylamin và n-hexylamin.

Thuật ngữ “C₂-C₁₂ dialkylamin” chỉ nhóm amin được thế bằng hai nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, mỗi nhóm chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon, bao gồm nhóm dimethylamin, diethylamin, di-n-propylamin, N,N-isopropylmethylamin, di-n-butylamin, diisobutylamin, N,N-sec-butyletylamin, N,N-tert-butylmethylamin, di-n-pentylamin, N,N-isopentylmethylamin, N,N-neopentylmethylamin và di-n-hexylamin.

Thuật ngữ “dị vòng no có từ 4 đến 7 nguyên tử trên vòng” chỉ, ví dụ, nhóm 1-azetidyl, 1-pyrolidyl, piperidino, morpholino hoặc 1-azepanyl.

Thuật ngữ “liên kết với mỗi nhóm khác cùng với nguyên tử nitơ liên kế để tạo ra dị vòng no có từ 4 đến 7 nguyên tử trên vòng” được dự định để chỉ, ví dụ, nhóm 1-azetidyl, 1-pyrolidyl, piperidino, morpholino hoặc 1-azepanyl.

Thuật ngữ “aryl” chỉ nhóm phenyl hoặc nhóm naphthyl.

Thuật ngữ “heteroaryl” chỉ nhóm bao gồm vòng đơn có 5 hoặc 6 nguyên tử trên vòng hoặc dị vòng thơm hai vòng có 9 hoặc 10 nguyên tử trên vòng. Ví dụ bao gồm

nhóm pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, quinoliny, isoquinoliny, quinazoliny, quinoxaliny, pyroryl, furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzoimidazolyl, indazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl và benzotriazolyl. Ví dụ đặc hiệu bao gồm nhóm 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyridazin-3-yl, pyridazin-4-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl, pyrazin-2-yl, quinolin-2-yl, quinolin-4-yl, quinolin-6-yl, quinolin-8-yl, isoquinolin-1-yl, isoquinolin-6-yl, quinazolin-2-yl, quinazolin-5-yl, quinoxalin-2-yl, quinoxalin-6-yl, pyrol-3-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, imidazol-2-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, isoxazol-3-yl, thiazol-2-yl, thiazol-5-yl, isothiazol-4-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, indol-2-yl, indol-5-yl, indol-7-yl, benzofuran-3-yl, benzothiophen-3-yl, benzoimidazol-2-yl, indazol-5-yl, benzoxazol-2-yl, benzothiazol-2-yl và benzotriazol-4-yl.

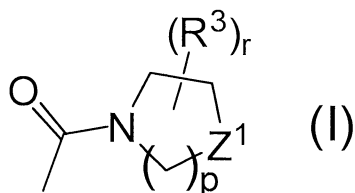
Các phương án được ưu tiên được nêu dưới đây đối với các hợp chất theo sáng chế.

n được ưu tiên là 1.

T được ưu tiên là nguyên tử hydro hoặc halogen.

Một phương án được ưu tiên về R là công thức (I) thể hiện dưới đây.

[Công thức 9]



Trong công thức (I), Z^1 là $-CH_2-$, $-O-$ hoặc $-NR^{11}-$ (trong đó R^{11} là hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl),

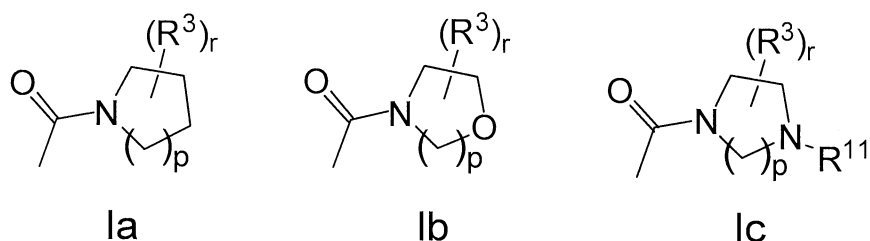
p là số nguyên từ 0 đến 3,

r là số nguyên từ 0 đến 2, và

R^3 là halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy hoặc oxo (với điều kiện là nếu Z^1 là $-CH_2-$, nguyên tử hydro có thể được thế bằng R^3).

Các phương án được ưu tiên về cấu trúc của công thức (I) được biểu diễn bằng công thức sau:

[Công thức 10]



(trong đó R^3 , R^{11} , p và r như được xác định ở trên).

R^3 được ưu tiên là halogen, C_1 - C_6 alkyl hoặc hydroxy.

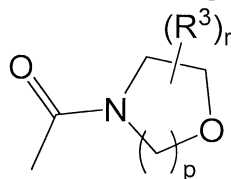
R^{11} được ưu tiên là C_1 - C_6 alkyl.

Trong công thức (Ia), p được ưu tiên là số nguyên 1 đến 2.

Trong công thức (Ib) và (Ic), p được ưu tiên là số nguyên 2 đến 3.

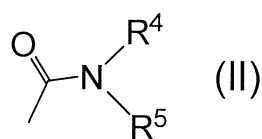
Phương án được ưu tiên hơn về cấu trúc của công thức (I) được biểu diễn bằng công thức sau.

[Công thức 11]



Phương án được ưu tiên khác về R là công thức (II) thể hiện dưới đây.

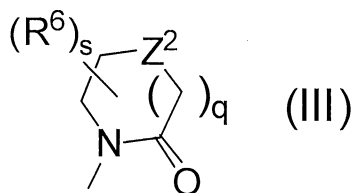
[Công thức 12]



Trong công thức (II), R^4 và R^5 , có thể giống hoặc khác, được ưu tiên là mỗi nhóm là nguyên tử hydro, C_1 - C_6 alkyl (trong đó C_1 - C_6 alkyl có thể được thế bằng halogen, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy, hoặc hydroxy- C_1 - C_6 alkoxy) hoặc công thức - $(CH_2)_m$ - Ar^1 (trong đó Ar^1 là aryl (trong đó aryl có thể được thế bằng halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano), và m là số nguyên từ 0 đến 2).

Phương án được ưu tiên khác về R là công thức (III) thể hiện dưới đây.

[Công thức 13]



Trong công thức (III), Z^2 là $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ hoặc $-\text{NR}^{11}-$ (trong đó R^{11} là hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl),

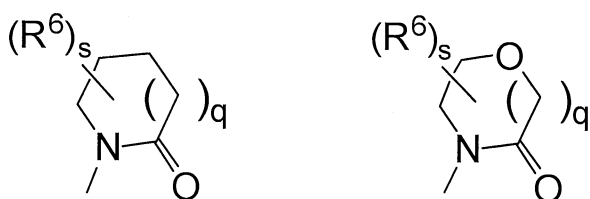
q là số nguyên từ 0 đến 1,

s là số nguyên từ 0 đến 2, và

R^6 là halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy hoặc oxo (với điều kiện là nếu Z^2 là $-\text{CH}_2-$, nguyên tử hydro có thể được thế bằng R^6).

Các phương án được ưu tiên về cấu trúc của công thức (III) được biểu diễn bằng công thức sau:

[Công thức 14]



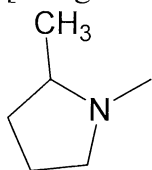
(trong đó R^6 , s và q như được xác định ở trên).

s được ưu tiên là số nguyên từ 0 đến 1.

Tương tự, trong phương án được ưu tiên về $-\text{NR}^1\text{R}^2$, R^1 và R^2 liên kết với nhau cùng với nguyên tử nitơ liên kế tạo ra dị vòng no có từ 5 đến 6 nguyên tử trên vòng (ví dụ, 1-pyrrolidyl, piperidino) (trong đó dị vòng no có thể được thế bằng C_1 - C_6 alkyl). Trong trường hợp 1-pyrrolidyl, được ưu tiên là thế bằng một C_1 - C_6 alkyl ở vị trí 2.

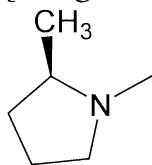
Phương án được ưu tiên hơn về $-\text{NR}^1\text{R}^2$ là nhóm được biểu diễn bằng công thức sau.

[Công thức 15]



Phương án được ưu tiên hơn về $-NR^1R^2$ là nhóm được biểu diễn bằng công thức sau.

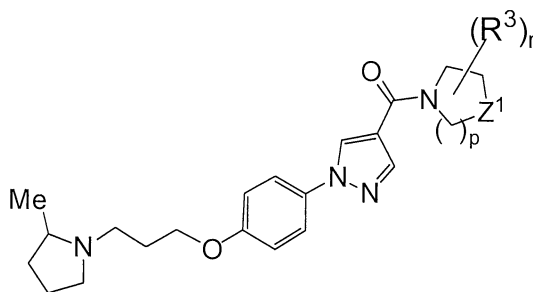
[Công thức 16]



Ngoài ra, để xác định ứng dụng dược lý, nhiều khía cạnh về hợp chất cần được đánh giá, bao gồm không chỉ hoạt tính chính của chúng, mà còn là tác dụng phụ và độc tính. Cụ thể hơn, nếu các hợp chất được định hướng để ức chế thụ thể H3, vì thụ thể opioid tham gia vào cơ chế điều hòa chức năng não, các hợp chất có thể có tác dụng phụ như phụ thuộc, khó chịu, triệu chứng giống trầm cảm nếu chúng cũng có ái tính đối với thụ thể μ , δ và κ . Theo cách khác, nếu các hợp chất có tác dụng đối kháng đối với thụ thể σ_1 , chúng sẽ ảnh hưởng đến việc giải phóng axetylcholin và chức năng thụ thể NMDA, và do đó không thể tạo ra tác dụng tăng cường đủ đối với chức năng nhận thức. Các phát hiện này được báo cáo trong tài liệu J. Pharmacol. Exp. Ther., 2002, Arp, 301(1), 249-257 và Neuropsychopharmacology, 2007, Mar, 32(3), 514-521. Do đó, vẫn có nhu cầu về các hợp chất that không có ái tính đối với thụ thể opioid và tác dụng chọn lọc trên thụ thể H3.

Các hợp chất được ưu tiên có ái tính thấp đối với thụ thể opioid là hợp chất phenylpyrazol hoặc muối được dụng của nó, có nhóm thế ở vị trí 4 của pyrazol và ngoài ra có nhóm thế khác như được xác định dưới đây:

[Công thức 17]



trong đó Z^1 là $-O-$ hoặc $-NR^{11}-$ (trong đó R^{11} là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl),

p là số nguyên từ 0 đến 3,

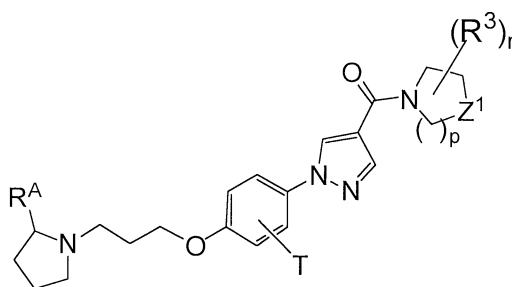
r là số nguyên từ 0 đến 2, và

R^3 là halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy hoặc oxo}.

Phương án được ưu tiên đối với công thức nêu trên là như sau: Z^1 được ưu tiên là -O-, R^3 được ưu tiên là halogen, C_1 - C_6 alkyl hoặc hydroxy, và r được ưu tiên là 0.

Các hợp chất được ưu tiên có độc tính thấp là hợp chất phenylpyrazol hoặc muối được dụng của nó, có nhóm thế đặc biệt ở vị trí 4 của pyrazol và ngoài ra có nhóm thế khác như được xác định dưới đây:

[Công thức 18]



{trong đó Z^1 là $-CH_2-$ hoặc $-O-$,

p là số nguyên từ 0 đến 3,

r là số nguyên từ 0 đến 2,

T là nguyên tử hydro hoặc halogen,

R^3 là halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy hoặc oxo (với điều kiện là nếu Z^1 là $-CH_2-$, nguyên tử hydro có thể được thế bằng R^3), và

R^A là C_1 - C_6 alkyl}.

Phương án được ưu tiên đối với công thức nêu trên là như sau: Z^1 được ưu tiên là -O-, R^A được ưu tiên là metyl, R^3 được ưu tiên là C_1 - C_6 alkyl hoặc hydroxy, và r được ưu tiên là 0.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “muối được dụng” được dự định bao gồm muối với axit vô cơ như axit sulfuric, axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric hoặc axit nitric; muối với axit hữu cơ như axit axetic, axit oxalic, axit lactic, axit tartaric, axit fumaric, axit maleic, axit xitric, axit benzensulfonic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit benzoic, axit camphorsulfonic, axit etansulfonic, axit glucoheptonic,

axit gluconic, axit glutamic, axit glycolic, axit maleic, axit malonic, axit mandelic, axit galactaric hoặc axit naphthalen-2-sulfonic; muối có một hoặc nhiều ion kim loại như ion lithi, ion natri, ion kali, ion canxi, ion magiê, ion kẽm và/hoặc ion nhôm; cũng như muối với amoniac hoặc amin như arginin, lysin, piperazin, colin, dietylamin, 4-phenylxyclohexylamin, 2-aminetanol hoặc benzathin.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có mặt ở dạng nhiều solvat. Chúng cũng có thể ở dạng hydrat để ứng dụng làm dược phẩm.

Các hợp chất theo sáng chế bao gồm tất cả các dạng sau: chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, các hợp chất cân bằng, hỗn hợp của chúng với tỷ lệ bất kỳ, raxemat, v.v..

Các hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm các hợp chất trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro, nguyên tử cacbon, nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh được thế bằng đồng vị phóng xạ hoặc đồng vị ổn định. Các hợp chất đánh dấu được sử dụng cho các nghiên cứu chuyển hóa và/hoặc dược động học, phân tích sinh học làm phối tử thụ thể, hoặc mục đích khác.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế thành dược phẩm phối hợp với một hoặc nhiều chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dụng. Ví dụ về chất mang, tá dược và chất pha loãng bao gồm nước, lactoza, dextroza, fructoza, sucroza, socbitol, manitol, polyetylen glycol, propylen glycol, tinh bột ngô, gelatin, alginat, canxi silicat, canxi phosphat, xenluloza, xirô nước, metylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, alkyl parahydroxy benzosorbat, bột talc, magiê stearat, axit stearic, glyxerin, cũng như nhiều dầu như dầu vừng, dầu oliu, dầu đậu tương, và tương tự.

Ngoài ra, chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng nêu trên có thể tùy ý được trộn với phụ gia thường được sử dụng như chất làm nở, chất gây kết dính, chất gây phân rã, chất điều chỉnh độ pH, chất làm tan và tương tự, và sau đó, được bào chế bằng cách sử dụng kỹ thuật tiêu chuẩn thành dược phẩm dạng liều qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa bao gồm viên nén, viên tròn, viên nang, cốm, bột, dung dịch, nhũ dịch, hỗn dịch, thuốc mỡ, thuốc tiêm, miếng dán trên da, v.v.. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cho bệnh nhân trưởng thành ở liều 0,001 đến 500mg mỗi lần sử dụng, một lần hoặc vài lần một ngày, qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Liều dùng này có thể

tăng lên hoặc giảm đi để thích hợp cho kiểu bệnh cần điều trị, lứa tuổi, thể trọng và triệu chứng của bệnh nhân, v.v..

Profin mong muốn đối với các hợp chất theo sáng chế bao gồm hiệu quả vượt trội, động học in vivo tốt (hấp thu qua đường miệng tốt, không tích lũy đặc biệt trong mô), các đặc tính sinh lý vượt trội, độc tính thấp, v.v..

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo cách sau.

(Quy trình điều chế các hợp chất theo sáng chế)

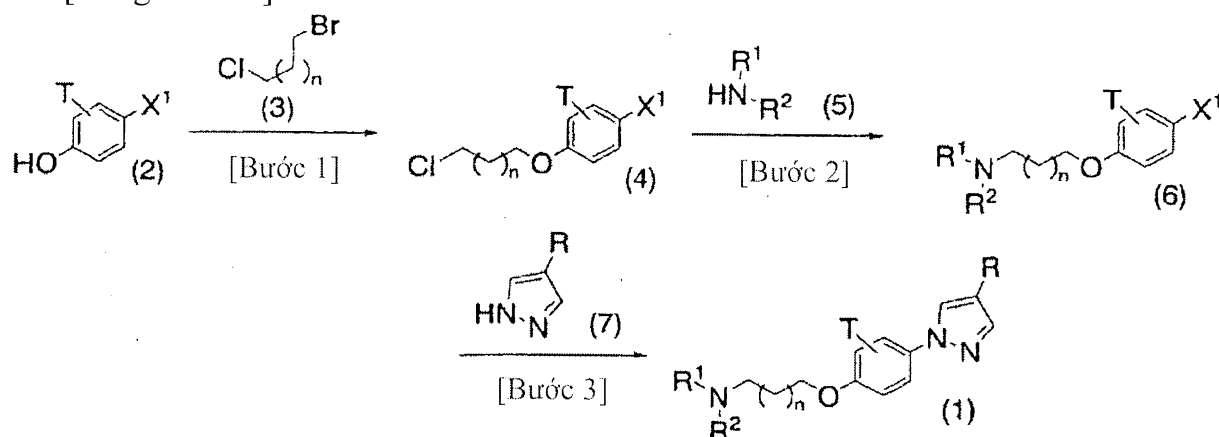
Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng quy trình hóa học hữu cơ đã biết, ví dụ, theo sơ đồ phản ứng sau đây. Trong sơ đồ phản ứng từ 1 đến 10 thể hiện dưới đây, R, R¹ đến R¹⁰, T, g, Z¹, Z², p, q, r, s và n như được xác định ở trên. X¹ đến X³, có thể giống hoặc khác, mỗi nhóm là nhóm rời chuyển như nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử brom, nguyên tử iot) hoặc nhóm sulfonyloxy hữu cơ (ví dụ, nhóm metansulfonyloxy, nhóm benzensulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy), Y¹ đến Y⁴, có thể giống hoặc khác, mỗi nhóm là nhóm rời chuyển (ví dụ, nguyên tử halogen hoặc nhóm sulfonyloxy hữu cơ) hoặc nhóm hydroxyl, Z³ là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử oxy, và t là số nguyên 0 hoặc 1.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây là phần giải thích bằng quy trình thể hiện trong sơ đồ phản ứng 1 để điều chế các hợp chất theo sáng chế. Quy trình này được dự định để điều chế các hợp chất (1) theo sáng chế từ các hợp chất (2).

(Sơ đồ phản ứng 1)

[Công thức 19]



(Bước 1)

Bước 1 được dự định để thu được các hợp chất (4) bằng phản ứng kết hợp giữa các hợp chất (2) và các hợp chất đã biết (3). Các hợp chất (2) đã được biết hoặc có thể được tổng hợp dễ dàng từ các hợp chất đã biết. Phản ứng kết hợp này có thể được thực hiện bằng quy trình phản ứng tiêu chuẩn giữa phenol và alkyl halogenua khi có mặt bazơ có hoặc không có dung môi. Nếu cần, ví dụ, chất phụ gia như kali iodua hoặc natri bromua có thể được bổ sung. Ví dụ về bazơ sẵn có để sử dụng cho phản ứng này bao gồm pyridin, trietylamin, diisopropyletylamin, kali tert-butoxit, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri bicacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, và natri hydrua. Ví dụ về dung môi sẵn có để sử dụng cho phản ứng này bao gồm rượu (ví dụ, metanol, etanol, isopropanol); ete (ví dụ, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan); hydrocacbon (ví dụ, toluen, benzen); halogen hóa hydrocacbon (ví dụ, clorofom, diclometan); amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidon); keton (ví dụ, axeton, 2-butanon); dimetyl sulfoxit; axetonitril; nước; hoặc hỗn hợp các dung môi này. Trong số này, được ưu tiên là tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamit, axetonitril, và 2-butanon. Nhiệt độ phản ứng trong phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 150°C, được ưu tiên là từ 15°C đến 100°C, và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 48 giờ, được ưu tiên là từ 1 đến 12 giờ.

(Bước 2)

Bước 2 được dự định để thu được các hợp chất (6) bằng cách ngưng tụ các hợp chất (4) và (5) thông qua phản ứng kết hợp. Các hợp chất (5) đã được biết hoặc có thể được tổng hợp dễ dàng từ các hợp chất đã biết. Phản ứng kết hợp có thể được thực hiện bằng quy trình tiêu chuẩn cho phản ứng giữa amin và alkyl halogenua khi có mặt hoặc không có mặt bazơ có hoặc không có dung môi. Nếu cần, ví dụ, chất phụ gia như kali iodua hoặc natri bromua có thể được bổ sung. Ví dụ về bazơ sẵn có để sử dụng cho phản ứng này bao gồm pyridin, trietylamin, diisopropyletylamin, kali tert-butoxit, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri bicacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, và natri hydrua. Ví dụ về dung môi sẵn có để sử dụng cho phản ứng này bao gồm rượu (ví dụ, metanol, etanol, isopropanol); ete (ví dụ, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan); hydrocacbon (ví dụ, toluen, benzen); halogen hóa hydrocacbon (ví dụ, clorofom, diclometan); amit (ví dụ, N,N-

dimethylformamit, N,N-dimethylaxetamit, N-metyl-2-pyrolidon); keton (ví dụ, axeton, 2-butanon); dimetyl sulfoxit; axetonitril; nước; hoặc hỗn hợp các dung môi này. Trong số này, được ưu tiên là tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamit, và axetonitril. Nhiệt độ phản ứng trong phản ứng này thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 150°C, được ưu tiên là từ 15°C đến 100°C, và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 48 giờ, được ưu tiên là từ 1 đến 12 giờ.

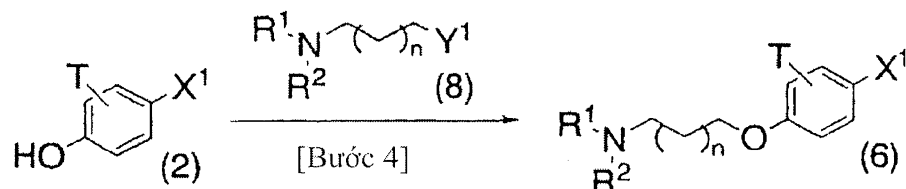
(Bước 3a)

Bước 3a được dự định để thu được các hợp chất (1) theo sáng chế bằng cách ngưng tụ giữa các hợp chất (6) và (7) thông qua phản ứng kết hợp. Các hợp chất (7) đã được biết hoặc có thể được tổng hợp dễ dàng từ các hợp chất đã biết. Phản ứng kết hợp này có thể được thực hiện bằng quy trình tiêu chuẩn để làm thom nguyên tử nitơ trong các hợp chất azol khi có mặt bazơ bằng cách sử dụng phối tử và chất xúc tác trong dung môi, ví dụ, theo phương pháp được nêu trong Kunz et al., Synlett, 2003, vol. 15, pp. 2428-2439 hoặc phương pháp tương đương của nó. Ví dụ về chất xúc tác sẵn có để sử dụng cho phản ứng này bao gồm chất xúc tác đồng thường được sử dụng cho phản ứng ngưng tụ, như được lấy ví dụ là đồng(0), đồng(I) iodua, đồng(I) clorua, đồng(I) oxit, phức đồng(I) bromua tris(triphenylphosphin), và phức đồng(I) triflometansulfonat benzen. Ví dụ về phối tử sẵn có để sử dụng cho phản ứng này bao gồm phối tử thường được sử dụng cho phản ứng ngưng tụ khi có mặt chất xúc tác đồng, như được lấy ví dụ là N,N'-dimethyletylendiamin, N,N'-dimethylxyclohexan-1,2-diamin, 2-aminpyridin, 1,10-phenanthrolin, 2-hydroxybenzaldehyt oxim, và etylen glycol. Ví dụ về bazơ sẵn có để sử dụng cho phản ứng này bao gồm kali cacbonat, kali phosphat, kali hydroxit, kali tert-butoxit, xesi cacbonat, natri cacbonat, natri bicarbonat, natri axetat, natri metoxit, và tetrabutylammonium hydroxit. Trong số này, được ưu tiên là kali cacbonat và xesi cacbonat. Ví dụ về dung môi sẵn có để sử dụng cho phản ứng này bao gồm rượu (ví dụ, metanol, etanol, isopropanol); ete (ví dụ, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan); hydrocacbon (ví dụ, toluen, benzen); hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, clorofom, diclometan); amit (ví dụ, N,N-dimethylformamit, N,N-dimethylaxetamit, N-metyl-2-pyrolidon); keton (ví dụ, axeton, 2-butanon); dimetyl sulfoxit; axetonitril; nước; hoặc hỗn hợp các dung môi này. Trong số này, được ưu tiên là toluen, N,N-dimethylformamit, và N-metyl-2-pyrolidon. Nhiệt độ

phản ứng trong phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 150°C, được ưu tiên là từ 40°C đến 120°C, và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 48 giờ, được ưu tiên là từ 1 đến 12 giờ.

(Sơ đồ phản ứng 2)

[Công thức 20]



(Bước 4)

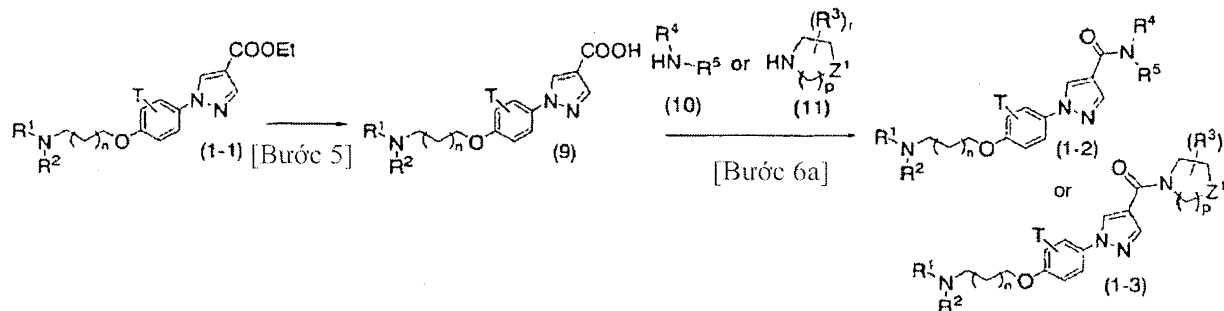
Theo cách khác, các hợp chất (6) có thể cũng được thu được bằng phản ứng kết hợp giữa các hợp chất (2) và (8). Các hợp chất (8) đã biết hoặc có thể được tổng hợp dễ dàng từ các hợp chất đã biết. Phản ứng kết hợp có thể được thực hiện theo cùng cách như thể hiện trong Bước 1 nếu Y¹ là nhóm rời chuyển như nguyên tử halogen.

Nếu Y¹ là nhóm hydroxyl, phản ứng kết hợp này có thể là phản ứng Mitsunobu, ví dụ, được thực hiện trong dung môi khi có mặt thuốc thử bao gồm các hợp chất phospho hữu cơ (ví dụ, triphenylphosphin, tributylphosphin) phối hợp với các hợp chất azo (ví dụ, diethyl azodicarboxylat, diisopropyl azodicarboxylat, di-tert-butyl azodicarboxylat) hoặc khi có mặt thuốc thử phospho ylit (ví dụ, xyanometyltributylphosphoran). Ví dụ về dung môi sẵn có để sử dụng cho phản ứng này bao gồm ete (ví dụ, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan); hydrocacbon (ví dụ, toluen, benzen); hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, clorofom, diclometan); amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidon); dimetyl sulfoxit; axetonitril; hoặc hỗn hợp các dung môi này. Trong số này, được ưu tiên là tetrahydrofuran và toluen. Nhiệt độ phản ứng trong phản ứng này thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 120°C, được ưu tiên là từ 15°C đến 80°C, và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 48 giờ, được ưu tiên là từ 1 đến 12 giờ.

Các ví dụ được nêu dưới đây là về quy trình thể hiện trong sơ đồ phản ứng 3 để điều chế các hợp chất theo sáng chế. Quy trình này được dự định để điều chế các hợp chất (1-2) hoặc (1-3) theo sáng chế từ các hợp chất (1-1).

(Sơ đồ phản ứng 3)

[Công thức 21]



(Bước 5)

Bước 5 được dự định để thu được các hợp chất (9) bằng cách thủy phân nhóm etoxycarbonyl trong các hợp chất (1-1) ở dạng axit cacboxylic. Phản ứng thủy phân có thể được thực hiện bằng phản ứng tiêu chuẩn để thủy phân este, ví dụ, khi có mặt axit mạnh có hoặc không có dung môi, hoặc theo cách khác, khi có mặt bazơ trong dung môi, theo phương pháp được nêu trong T. W. Green và P. G. M. Wuts ed., *Protective Groups in Organic Synthesis*, third edition, John Wiley và Sons hoặc phương pháp tương đương của nó. Nhiệt độ phản ứng trong phản ứng này thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 120°C, được ưu tiên là từ 15°C đến 80°C, và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 48 giờ, được ưu tiên là từ 1 đến 12 giờ.

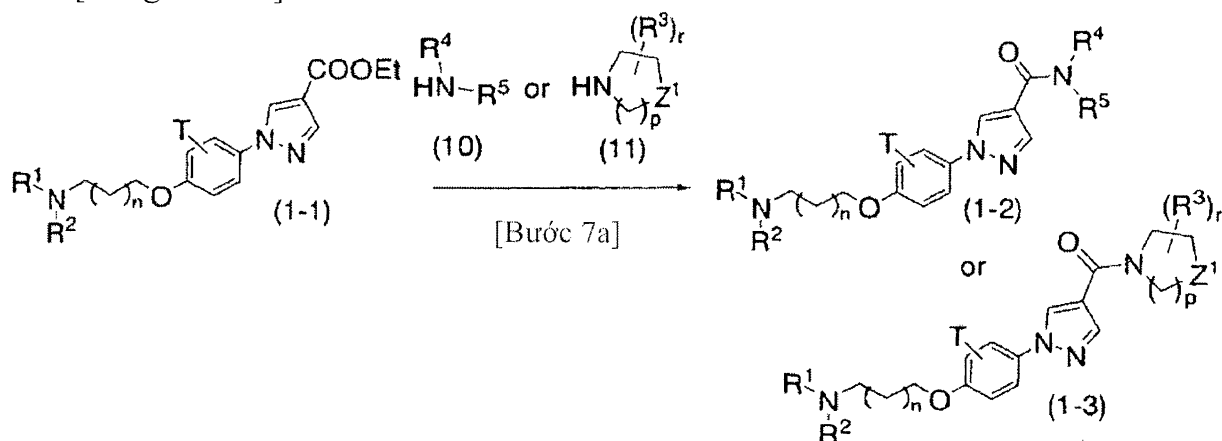
(Bước 6a)

Bước 6a được dự định để thu được các hợp chất (1-2) hoặc (1-3) theo sáng chế bằng cách ngưng tụ giữa các hợp chất (9) và các hợp chất (10) hoặc (11), lần lượt, thông qua phản ứng kết hợp. Các hợp chất (10) và (11) đã được biết hoặc có thể được tổng hợp dễ dàng từ các hợp chất đã biết. Phản ứng kết hợp có thể được thực hiện bằng quy trình tiêu chuẩn để amit hóa axit cacboxylic, ví dụ, bằng cách chuyển hóa axit cacboxylic thành axit cacboxylic halogenua (ví dụ, axit cacboxylic clorua, cacboxylic axit bromua) và phản ứng tiếp theo với amin, thông qua phản ứng của axit anhydrit hỗn hợp (ví dụ, thu được từ axit cacboxylic và este cloacbonat) với amin, thông qua việc chuyển hóa axit cacboxylic vào thành este hoạt hóa (ví dụ, 1-benzotriazolyl este, succinimidyl este) và phản ứng tiếp theo với amin, hoặc thông qua phản ứng của axit cacboxylic với amin khi có mặt tác nhân ngưng tụ khử nước. Tất cả các phản ứng này có thể được thực hiện khi có mặt hoặc không có mặt bazơ trong dung môi. Ví dụ về tác nhân ngưng tụ khử nước sẵn có để sử dụng cho phản ứng này bao gồm 3-(3-dimetylaminpropyl)-1-etylcacbodiimit

hydroclorua, dicyclohexylcacbodiimit, diphenylphosphorylazit, và cacbonyldiimidazol. Nếu cần, có thể sử dụng chất hoạt hóa như 1-hydroxybenzotriazol hoặc hydroxysuccinimit. Ví dụ về bazơ sẵn có để sử dụng cho phản ứng này bao gồm pyridin, trietylamin, diisopropyletylamin, kali cacbonat, natri cacbonat, và natri bicacbonat. Ví dụ về dung môi sẵn có để sử dụng cho phản ứng này bao gồm ete (ví dụ, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan); hydrocacbon (ví dụ, toluen, benzen); halogen hóa hydrocacbon (ví dụ, clorofom, diclometan); amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrolidon); keton (ví dụ, axeton, 2-butanon); dimetyl sulfoxit; axetonitril; nước; hoặc hỗn hợp các dung môi này. Trong số này, được ưu tiên là toluen, tetrahydrofuran hoặc N,N-dimetylformamit. Nhiệt độ phản ứng trong phản ứng này thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 120°C, được ưu tiên là từ 15°C đến 40°C, và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 48 giờ, được ưu tiên là từ 1 đến 12 giờ.

(Sơ đồ phản ứng 4)

[Công thức 22]



(Bước 7a)

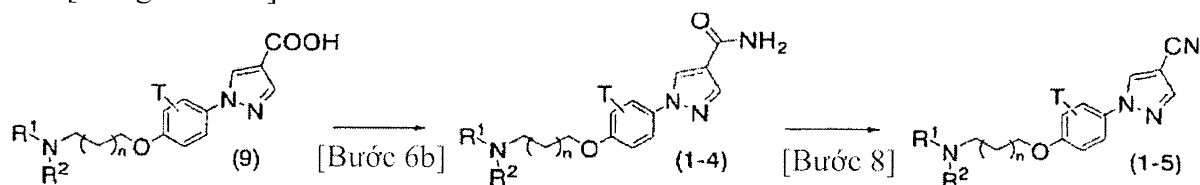
Theo cách khác, các hợp chất (1-2) hoặc (1-3) theo sáng chế có thể cũng được thu được bằng phản ứng kết hợp giữa các hợp chất (1-1) và các hợp chất (10) hoặc (11), lần lượt. Phản ứng kết hợp này có thể được thực hiện bằng tiêu chuẩn phản ứng trao đổi este-amit đối với cacboxylic axit este, ví dụ, thông qua phản ứng của axit cacboxylic este với amin bậc một hoặc bậc hai có hoặc không có dung môi. Nếu cần, ví dụ, chất phụ gia như natri metoxit, natri hydrua, n-butyllithi hoặc trimetyl nhôm có thể được bổ sung. Trong trường hợp sử dụng dung môi trong phản ứng này, ví dụ về dung môi bao gồm rượu (ví dụ, metanol, etanol, isopropanol); ete (ví dụ, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan);

hydrocacbon (ví dụ, toluen, benzen, xylen); amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidon); keton (ví dụ, axeton, 2-butanon); dimetyl sulfoxit; axetonitril; nước; hoặc hỗn hợp các dung môi này. Trong số này, được ưu tiên là toluen, tetrahydrofuran, và dimetyl sulfoxit. Nhiệt độ phản ứng trong phản ứng này thường nằm trong khoảng từ 15°C đến 150°C, được ưu tiên là từ 15°C đến 100°C, và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 48 giờ, được ưu tiên là từ 1 đến 12 giờ.

Dưới đây là phần giải thích bằng quy trình thể hiện trong sơ đồ phản ứng 5 để điều chế các hợp chất theo sáng chế. Quy trình này được dự định để điều chế các hợp chất (1-4) hoặc (1-5) theo sáng chế từ các hợp chất (9).

(Sơ đồ phản ứng 5)

[Công thức 23]



(Bước 6b)

Bước 6b được dự định để thu được các hợp chất (1-4) theo sáng chế bằng phản ứng giữa các hợp chất (9) và amoniac. Phản ứng này có thể được thực hiện theo cùng cách như thể hiện trong Bước 6a. Cụ thể hơn, ví dụ, có thể được thực hiện bằng phản ứng của axit cacboxylic với dung dịch nước amoniac khi có mặt tác nhân ngưng tụ khử nước.

(Bước 8)

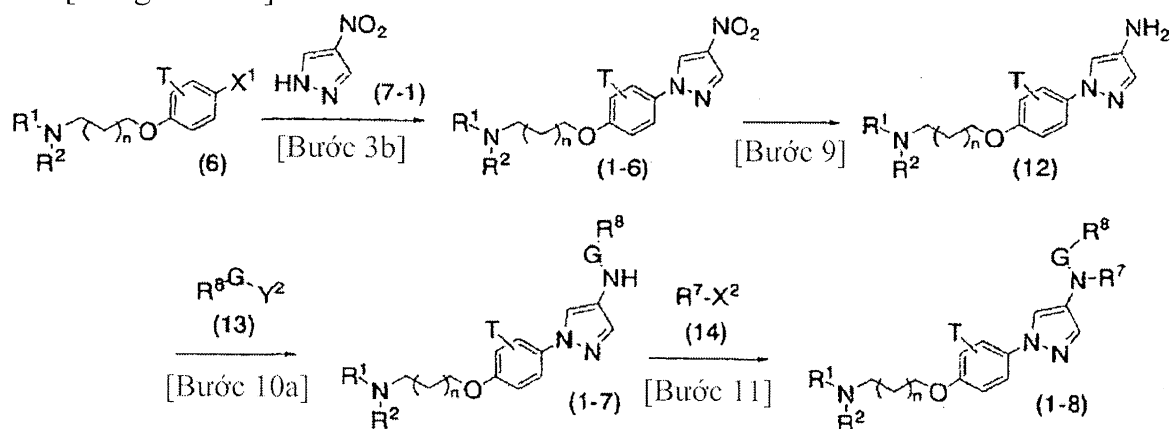
Bước 8 được dự định để thu được các hợp chất (1-5) theo sáng chế bằng cách chuyển hóa nhóm cacbamoyl trong các hợp chất (1-4) thành nhóm nitril. Bước này có thể được thực hiện bằng phản ứng tiêu chuẩn để chuyển hóa nhóm cacbamoyl thành nhóm nitril, ví dụ, khi có mặt tác nhân khử nước có hoặc không có dung môi. Nếu cần, chất phụ gia ví dụ như N,N-dimetylformamit hoặc natri clorua có thể được bổ sung. Ví dụ về tác nhân khử nước sẵn có để sử dụng cho phản ứng này bao gồm phospho pentaoxit, phospho pentaclorua, phospho triclорua, phosphoryl clorua, thionyl clorua, oxalyl clorua, trifloaxetic anhydrit, và triflometansulfonic anhydrit. Trong trường hợp bằng cách sử dụng dung môi trong phản ứng này, ví dụ về dung môi bao gồm ete (ví dụ,

tetrahydrofuran, 1,4-dioxan); hydrocacbon (ví dụ, toluen, benzen); amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidon); axetonitril; hoặc hỗn hợp các dung môi này. Nhiệt độ phản ứng trong phản ứng này thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 120°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 15°C đến 80°C, và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 48 giờ, được ưu tiên là từ 1 đến 12 giờ.

Dưới đây là phân giải thích bằng quy trình thể hiện trong sơ đồ phản ứng 6 để điều chế các hợp chất theo sáng chế. Quy trình này được dự định để điều chế các hợp chất (1-6), (1-7) hoặc (1-8) theo sáng chế từ các hợp chất (6).

(Sơ đồ phản ứng 6)

[Công thức 24]



(Bước 3b)

Bước 3b được dự định để thu được các hợp chất (1-6) theo sáng chế bằng cách ngưng tụ giữa các hợp chất (6) và (7-1) thông qua phản ứng kết hợp. Phản ứng này có thể được thực hiện theo cùng cách như thể hiện trong Bước 3a.

(Bước 9)

Bước 9 được dự định để thu được các hợp chất (12) bằng cách khử nhóm nitro trong các hợp chất (1-6). Bước này có thể được thực hiện bằng phản ứng khử tiêu chuẩn để chuyển hóa nhóm nitro thành nhóm amin, ví dụ, thông qua việc khử xúc tác bằng cách hydro hóa khi có mặt chất xúc tác (ví dụ, paladi trên cacbon, platin, Rany Nickel, rodi-alumin), bằng cách khử trong điều kiện axit bằng cách sử dụng kẽm, sắt, thiếc hoặc thiếc (II) clorua, hoặc thông qua việc khử bằng cách sử dụng kim loại hydrit (ví dụ, lithi nhôm hydrua). Cụ thể hơn, ví dụ, bước này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng paladi trên cacbon làm chất xúc tác trong phản ứng khử xúc tác bằng cách hydro hóa trong dung môi

metanol.

(Bước 10a)

Bước 10a được dự định để thu được các hợp chất (1-7) theo sáng chế bằng cách ngưng tụ giữa các hợp chất (12) và (13) thông qua phản ứng kết hợp. Các hợp chất (13) là đã được biết hoặc có thể được tổng hợp dễ dàng từ các hợp chất đã được biết. Phản ứng kết hợp này có thể được thực hiện theo cùng cách như được thể hiện trong Bước 6a nếu G là CO và Y² là nhóm hydroxyl.

Nếu Y² là nguyên tử halogen, phản ứng kết hợp này có thể được thực hiện bằng cho các hợp chất (12) phản ứng với các hợp chất (13) khi có mặt hoặc không có mặt bazơ có hoặc không có dung môi. Ví dụ về bazơ sẵn có để sử dụng cho phản ứng này bao gồm pyridin, triethylamin, diisopropyletylamin, kali cacbonat, natri bicacbonat, và natri hydroxit. Ví dụ về dung môi sẵn có để sử dụng cho phản ứng này bao gồm ete (ví dụ, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan); hydrocacbon (ví dụ, toluen, benzen); halogen hóa hydrocacbon (ví dụ, clorofom, diclometan); amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidon); hoặc hỗn hợp các dung môi này. Trong số này, được ưu tiên là tetrahydrofuran và toluen. Nhiệt độ phản ứng trong phản ứng này thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 120°C, được ưu tiên là từ 15°C đến 80°C, và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 48 giờ, được ưu tiên là từ 1 đến 12 giờ.

(Bước 11)

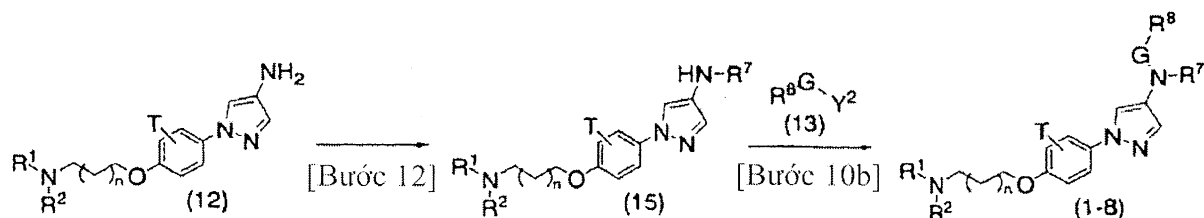
Bước 11 được dự định để thu được các hợp chất (1-8) theo sáng chế bằng phản ứng giữa các hợp chất (1-7) và (14). Các hợp chất (14) đã biết hoặc có thể được tổng hợp dễ dàng từ các hợp chất đã biết. Phản ứng này có thể được thực hiện bằng quy trình tiêu chuẩn để alkyl hóa amit hoặc sulfonamit, ví dụ, bằng cho các hợp chất (1-7) phản ứng với các hợp chất (14) khi có mặt bazơ trong dung môi. Nếu cần, ví dụ, chất phụ gia như tetrabutylamoni bromua hoặc 18-crown-6-ete (ete có 18 nguyên tử trong vòng, trong đó có 6 nguyên tử oxy và 12 nguyên tử cacbon) có thể được bổ sung. Ví dụ về bazơ sẵn có để sử dụng cho phản ứng này bao gồm natri hydrua, kali hydrua, kali tert-butoxit, kali hydroxit, natri hydroxit, natri metoxit, và n-butyllithi. Ví dụ về dung môi sẵn có để sử dụng cho phản ứng này bao gồm rượu (ví dụ, metanol, etanol, isopropanol); ete (ví dụ, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan); hydrocacbon (ví dụ, toluen, benzen); amit (ví dụ, N,N-

dimethylformamit, N,N-dimethylaxetamit, N-metyl-2-pyrolidon); dimetyl sulfoxit; axetonitril; nước; hoặc hỗn hợp các dung môi này. Trong số này, được ưu tiên là tetrahydrofuran và N,N-dimethylformamit. Nhiệt độ phản ứng trong phản ứng này thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 150°C, được ưu tiên là từ 15°C đến 100°C, và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 48 giờ, được ưu tiên là từ 1 đến 12 giờ.

Dưới đây là phần giải thích bằng quy trình thể hiện trong sơ đồ phản ứng 7 để điều chế các hợp chất theo sáng chế. Quy trình này được dự định để điều chế các hợp chất (1-8) theo sáng chế từ các hợp chất (12).

(Sơ đồ phản ứng 7)

[Công thức 25]



(Bước 12)

Bước 12 được dự định để thu được các hợp chất (15) bằng cách alkyl hóa nhóm amin bậc một trong các hợp chất (12). Phản ứng alkyl hóa có thể được thực hiện bằng cách alkyl hóa tiêu chuẩn để chuyển hóa nhóm amin bậc một thành nhóm amin bậc hai, ví dụ, thông qua phản ứng khi có mặt bazơ bằng cách sử dụng chất alkyl hóa (ví dụ, alkyl halogenua, alkyl metansulfonat), thông qua phản ứng amin hóa khử với aldehyt, thông qua việc chuyển hóa thành axit amit với axit cacboxylic hoặc hợp chất của it và phản ứng khử tiếp theo với hydrua kim loại (ví dụ, boran), hoặc thông qua phản ứng ngưng tụ loại nước với rượu.

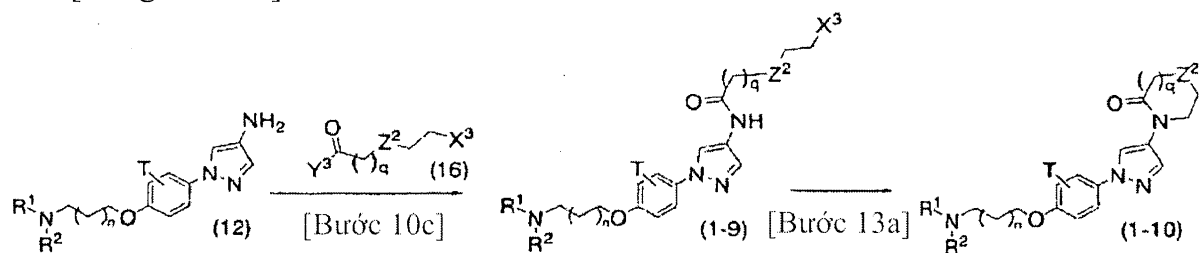
(Bước 10b)

Bước 10b được dự định để thu được các hợp chất (1-8) theo sáng chế bằng cách ngưng tụ giữa các hợp chất (15) và (13) thông qua phản ứng kết hợp. Phản ứng kết hợp này có thể được thực hiện theo cùng cách như thể hiện trong Bước 10a.

Dưới đây là phần giải thích bằng quy trình thể hiện trong sơ đồ phản ứng 8 để điều chế các hợp chất theo sáng chế. Quy trình này được dự định để điều chế các hợp chất (1-9) hoặc (1-10) theo sáng chế từ các hợp chất (12).

(Sơ đồ phản ứng 8)

[Công thức 26]



(Bước 10c)

Bước 10c được dự định để thu được các hợp chất (1-9) theo sáng chế bằng cách ngưng tụ giữa các hợp chất (12) và (16) thông qua phản ứng kết hợp. Các hợp chất (16) đã được biết hoặc có thể được tổng hợp dễ dàng từ đã biết các hợp chất. Phản ứng kết hợp có thể được thực hiện theo cùng cách như thể hiện trong Bước 10a.

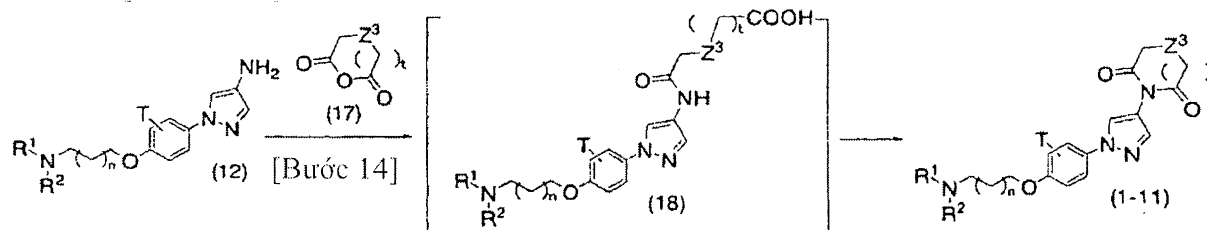
(Bước 13a)

Bước 13a được dự định để thu được các hợp chất (1-10) theo sáng chế bằng cách vòng hóa nội phân tử các hợp chất (1-9). Phản ứng vòng hóa nội phân tử có thể được thực hiện theo phương pháp như được nêu trong, ví dụ, Journal of Medicinal Chemistry, 2002, vol. 45, pp. 3972-3983 hoặc phương pháp tương đương của nó. Ví dụ về bazơ sẵn có để sử dụng cho phản ứng này bao gồm natri hydrua, kali hydrua, kali cacbonat, kali tert-butoxit, và natri hydroxit. Ví dụ về dung môi sẵn có để sử dụng cho phản ứng này bao gồm ete (ví dụ, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan); hydrocacbon (ví dụ, toluen, benzen); amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidon); keton (ví dụ, axeton, 2-butanon); dimetyl sulfoxit; axetonitril; hoặc hỗn hợp các dung môi này. Trong số này, được ưu tiên là tetrahydrofuran và toluen. Nhiệt độ phản ứng trong phản ứng này thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 150°C, được ưu tiên là từ 15°C đến 80°C, và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 48 giờ, được ưu tiên là từ 1 đến 12 giờ.

Dưới đây là phần giải thích bằng quy trình thể hiện trong sơ đồ phản ứng 9 để điều chế các hợp chất theo sáng chế. Quy trình này được dự định để điều chế các hợp chất (1-11) theo sáng chế từ các hợp chất (12).

(Sơ đồ phản ứng 9)

[Công thức 27]



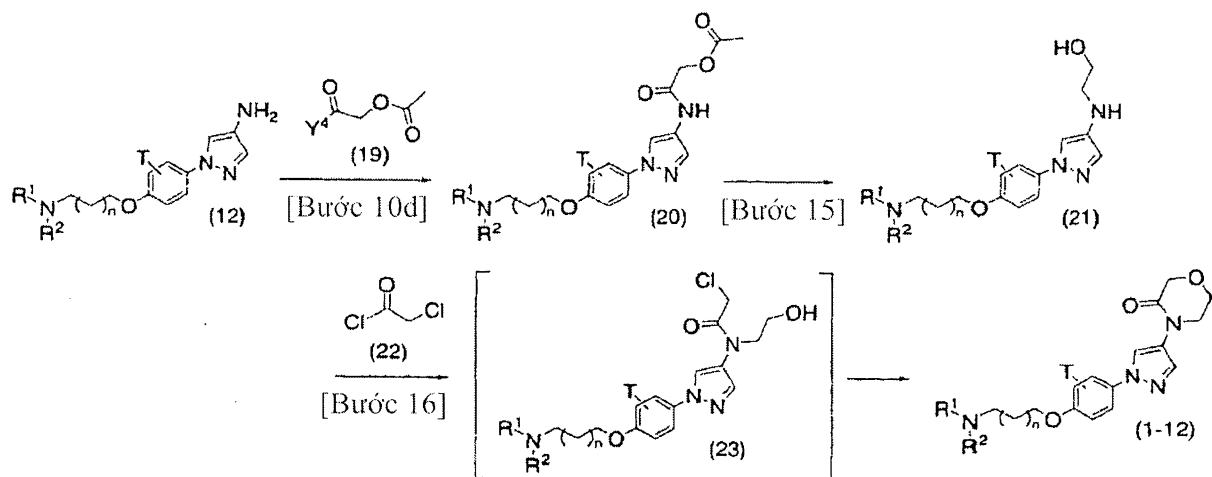
(Bước 14)

Bước 14 được dự định để thu được các hợp chất (1-11) theo sáng chế bằng cách ngưng tụ giữa các hợp chất (12) và (17). Các hợp chất (17) đã được biết hoặc có thể được tổng hợp dễ dàng từ các hợp chất đã biết. Phản ứng ngưng tụ có thể được thực hiện bằng quy trình ngưng tụ tiêu chuẩn giữa amin và axit anhydrit, ví dụ, bằng cách cho các hợp chất (12) phản ứng với các hợp chất (17) trong điều kiện gia nhiệt khi có mặt hoặc không có mặt axit có hoặc không có dung môi. Ví dụ về axit sẵn có để sử dụng cho phản ứng này bao gồm axit sulfuric, và axit clohydric. Ví dụ về dung môi sẵn có để sử dụng cho phản ứng này bao gồm ete (ví dụ, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan); hydrocacbon (ví dụ, toluen, benzen); halogen hóa hydrocacbon (ví dụ, clorofom, diclometan); hoặc hỗn hợp các dung môi này. Trong số này, được ưu tiên là toluen hoặc tetrahydrofuran. Nhiệt độ phản ứng trong phản ứng này thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 150°C, được ưu tiên là từ 40°C đến 120°C, và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 48 giờ, được ưu tiên là từ 1 đến 12 giờ. Ngoài ra, các hợp chất (18), vốn là chất trung gian phản ứng trong bước này, có thể còn được chuyển hóa thành các hợp chất (1-11) bằng cách vòng hóa loại nước nội phân tử. Phản ứng vòng hóa loại nước có thể được thực hiện bằng quy trình tiêu chuẩn để ngưng tụ loại nước, ví dụ, bằng cách gia nhiệt khi có mặt axetic anhydrit có hoặc không có dung môi.

Dưới đây là phần giải thích bằng quy trình thể hiện trong sơ đồ phản ứng 10 để điều chế các hợp chất theo sáng chế. Quy trình này được dự định để điều chế các hợp chất (1-12) theo sáng chế từ các hợp chất (12).

(Sơ đồ phản ứng 10)

[Công thức 28]



(Bước 10d)

Bước 10d được dự định để thu được các hợp chất (20) bằng cách ngưng tụ giữa các hợp chất (12) và (19) thông qua phản ứng kết hợp. Các hợp chất (19) đã được biết hoặc có thể được tổng hợp dễ dàng từ các hợp chất đã biết. Phản ứng kết hợp này có thể được thực hiện theo cùng cách như thể hiện trong Bước 10a.

(Bước 15)

Bước 15 được dự định để chuyển hóa các hợp chất (20) thành các hợp chất (21). Việc chuyển hóa có thể được thực hiện, ví dụ, bằng phản ứng với lithi nhôm hydrua trong dung môi.

(Bước 16)

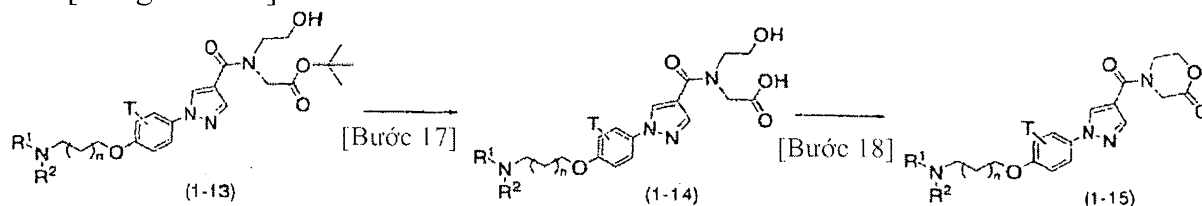
Bước 16 được dự định để thu được các hợp chất (1-12) theo sáng chế bằng cách ngưng tụ giữa các hợp chất (21) và (22) thông qua việc vòng hóa nội phân tử. Phản ứng vòng hóa nội phân tử có thể được thực hiện theo phương pháp như được nêu trong, ví dụ, Journal of American Chemical Society, 1955, vol. 77, p. 633 hoặc phương pháp tương đương của nó. Ngoài ra, các hợp chất (23), vốn là phản ứng chất trung gian trong bước này, có thể ngoài ra được chuyển hóa thành các hợp chất (1-12) bằng vòng hóa nội phân tử. Phản ứng vòng hóa có thể được thực hiện bằng quy trình tiêu chuẩn để alkyl hóa nhóm hydroxyl với alkyl halogenua, ví dụ, bằng cách gia nhiệt khi có mặt natri hydrua có hoặc không có dung môi.

Dưới đây là phân giải thích bằng quy trình thể hiện trong sơ đồ phản ứng 11 để điều chế các hợp chất theo sáng chế. Quy trình này được dự định để điều chế các hợp chất (1-14) hoặc (1-15) theo sáng chế từ các hợp chất (1-13), nghĩa là, các hợp chất (1-2) theo

sáng chế trong đó R^4 là nhóm 2-hydroxyetyl và R^5 là nhóm tert-butoxycarbonylmetyl.

(Sơ đồ phản ứng 11)

[Công thức 29]



(Bước 17)

Bước 17 được dự định để thu được các hợp chất (1-14) theo sáng chế bằng cách thủy phân của nhóm tert-butoxycarbonyl trong các hợp chất (1-13) thành dạng axit cacboxylic. Phản ứng thủy phân có thể được thực hiện bằng phản ứng tiêu chuẩn để thủy phân este, ví dụ, khi có mặt axit mạnh có hoặc không có dung môi, hoặc theo cách khác, khi có mặt bazơ trong dung môi, theo phương pháp được nêu trong T. W. Green và P. G. M. Wuts ed., Protective Nhóm in hữu cơ Tổng hợp, third edition, John Wiley và Sons hoặc phương pháp tương đương của it. Cụ thể hơn, ví dụ, phản ứng thủy phân có thể được thực hiện với axit trifloaxetic trong dung môi (ví dụ, clorofom) hoặc với dung dịch nước natri hydroxit trong dung môi (ví dụ, metanol). Nhiệt độ phản ứng trong phản ứng này thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 120°C , được ưu tiên là từ 15°C đến 80°C , và thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 48 giờ, được ưu tiên là từ 1 đến 12 giờ.

(Bước 18)

Bước 18 được dự định để thu được các hợp chất (1-15) theo sáng chế bằng cách vòng hóa nội phân tử các hợp chất (1-14). Phản ứng vòng hóa nội phân tử có thể được thực hiện bằng quy trình tiêu chuẩn để chuyển hóa axit cacboxylic thành este, ví dụ, thông qua phản ứng ngưng tụ loại nước giữa axit cacboxylic và rượu trong điều kiện axit hoặc khi có mặt tác nhân khử nước có hoặc không có dung môi.

Sáng chế còn được nêu chi tiết hơn bằng cách lấy ví dụ sau đây và ví dụ thử nghiệm, vốn không được dự định làm hạn chế phạm vi của sáng chế.

Các số liệu thực nghiệm thể hiện trong ví dụ được thu được với các thiết bị đo được nêu dưới đây.

phổ MS: SHIMADZU LCMS-2010EV hoặc vi khối Platform LC

phổ NMR: JNM-ECA600 (JEOL Ltd., Japan)

phổ IR: Phổ đơn (Perkin Elmer)

Điểm chảy: Thermoplus TG8120 (Rigaku Corporation, Japan)

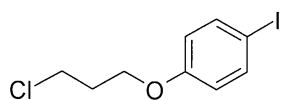
Phân tích nhiệt trọng: Thermoplus TG8120 (Rigaku Corporation, Japan)

Ví dụ 1

Điều chế etyl este của axit 1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic

(1) Điều chế 1-(3-clopropoxy)-4-iodobenzen

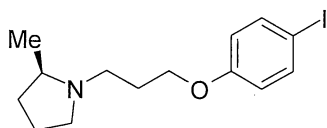
[Công thức 30]



Kali cacbonat (25,1g) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-iodophenol (20,1g) và 1-bromo-3-clopropan (18,6g) trong 2-butanon (200mL), và khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, làm loãng với nước và chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, làm khô qua natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (28,4g) dưới dạng dầu màu cam.

(2) Điều chế (2R)-1-[3-(4-iodophenoxy)propyl]-2-methylpyrrolidin

[Công thức 31]

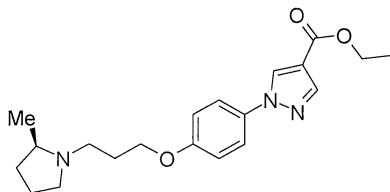


Hỗn dịch chứa 1-(3-clopropoxy)-4-iodobenzen được thu được trong ví dụ 1-(1) (2,79g), (R)-2-methylpyrrolidin (0,961g), natri iodua (0,282g) và kali cacbonat (2,60g) trong axetonitril (2,8mL) được khuấy trong ống đậy kín ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, làm loãng với nước và chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, làm khô qua natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel

(dung môi rửa giải: n-hexan:ethyl axetat = 10:1) để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (3,27g) dưới dạng dầu màu vàng.

(3) Điều chế ethyl este của axit 1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic

[Công thức 32]



Hỗn dịch chứa (2R)-1-[3-(4-iodophenoxy)propyl]-2-methylpyrrolidin được thu được trong ví dụ 1-(2) (1,60g), ethyl este của axit 1H-pyrazol-4-carboxylic (0,779g), (rac-trans-N,N'-dimethylxyclohexan-1,2-diamin (0,263g), đồng iodua (0,188g) và xesi cacbonat (3,12g) trong N,N-dimetylformamit (2,5mL) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, làm loãng với nước và chiết với ethyl axetat. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: n-hexan:ethyl axetat = 3:1) để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (1,11g) dưới dạng dầu màu vàng.

¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,19 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,37 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,39-1,45 (m, 1 H), 1,65-1,73 (m, 1 H), 1,74-1,82 (m, 1 H), 1,89-2,16 (m, 3 H), 2,12 (q, J=8,7 Hz, 1 H), 2,18-2,23 (m, 1 H), 2,26-2,34 (m, 1 H), 2,95-3,12 (m, 1 H), 3,18 (td, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H), 4,13-4,10 (m, 2 H), 4,33 (q, J=7,3 Hz, 2 H), 6,99 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,58 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 8,17 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H)

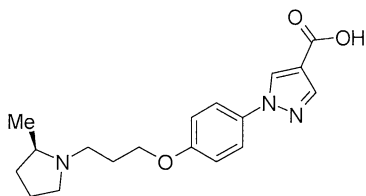
MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 358(M+H)⁺

Ví dụ 2

Điều chế 1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit

(1) Điều chế axit 1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic hydroclorua

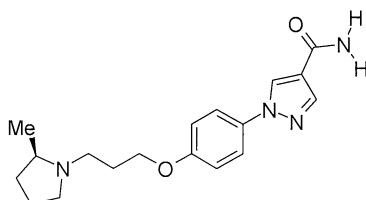
[Công thức 33]



Axit clohydric đậm đặc (7,1mL) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào etyl este của axit 1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic được thu được trong ví dụ 1-(3) (1,11g), và khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (1,18g) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

(2) Điều chế 1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit

[Công thức 34]



1-hydroxybenzotriazol monohydrat (0,539g) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn dịch chứa 1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic axit hydroclorua được thu được trong ví dụ 2-(1) (1,18g) trong N,N-dimetylformamit (11mL), và được khuấy trong thời gian 5 phút. 1-etyl-3-(3-dimetylaminpropyl)cacbodiimit hydroclorua (0,679g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, tiếp theo là bổ sung dung dịch nước amoniac (25%, 0,702g) và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung nước và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, hỗn hợp phản ứng được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, làm khô qua natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: clorofom:metanol = 20:1) để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (0,504g) dưới dạng chất rắn không màu.

¹H NMR (600 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 1,18 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,36-1,46

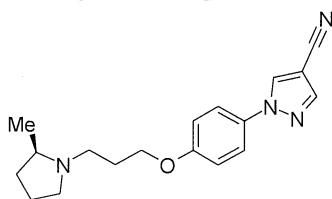
(m, 1 H), 1,65-1,83 (m, 2 H), 1,87-2,16 (m, 3 H), 2,11 (q, J=9,1 Hz, 1 H), 2,17-2,24 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,93-3,13 (m, 1 H), 3,13-3,20 (m, 1 H), 4,12-4,10 (m, 2 H), 5,60 (br. s, 2 H), 6,94-7,12 (m, 2 H), 7,52-7,60 (m, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 329(M+H)⁺

Ví dụ 3

Điều chế 1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-cacbonitril

[Công thức 35]



Thionyl clorua (1,1mL) được bổ sung nhỏ giọt trong khi làm lạnh bằng đá vào dung dịch chứa 1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit được thu được trong ví dụ 2-(2) (0,466g) trong N,N-dimetylformamit (5,1mL), và khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 8 bằng cách bổ sung nước và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và sau đó, chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, làm khô qua natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: n-hexan:etyl axetat = 1:1), và tinh thể thu được được rửa với hexan:diisopropyl ete (1:1) để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (0,253g) dưới dạng chất rắn không màu.

¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,18 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,37-1,46 (m, 1 H), 1,65-1,83 (m, 2 H), 1,88-2,16 (m, 3 H), 2,11 (q, J=8,7 Hz, 1 H), 2,16-2,24 (m, 1 H), 2,25-2,34 (m, 1 H), 2,93-3,13 (m, 1 H), 3,12-3,23 (m, 1 H), 4,12-4,11 (m, 2 H), 6,95-7,12 (m, 2 H), 7,50-7,57 (m, 2 H), 7,95 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H)

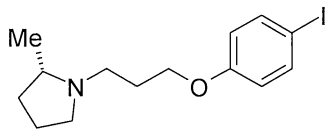
MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 311(M+H)⁺

Ví dụ 4

Điều chế 1-(4-{3-[(2S)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit

(1) Điều chế (2S)-1-[3-(4-iodophenoxy)propyl]-2-methylpyrrolidin

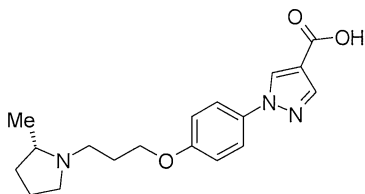
[Công thức 36]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 1-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là (R)-2-methylpyrrolidin được thế bằng (S)-2-methylpyrrolidin.

(2) Điều chế 1-(4-{3-[(2S)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic axit hydroclorua

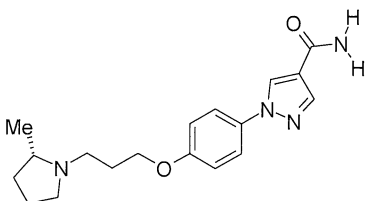
[Công thức 37]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 1-(3) và ví dụ 2-(1) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là (2R)-1-[3-(4-iodophenoxy)propyl]-2-methylpyrrolidin được thế bằng (2S)-1-[3-(4-iodophenoxy)propyl]-2-methylpyrrolidin được thu được trong ví dụ 4-(1).

(3) Điều chế 1-(4-{3-[(2S)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamid

[Công thức 38]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 2-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic axit hydroclorua được thế bằng 1-(4-{3-

[(2S)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic acid hydrochloride được thu được trong ví dụ 4-(2).

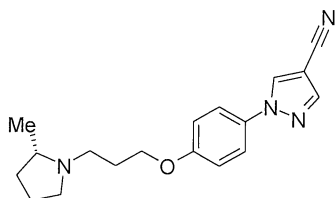
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,18 (d, J=6,1 Hz, 3 H) 1,37-1,44 (m, 1 H) 1,57-1,72 (m, 2 H) 1,87-1,94 (m, 1 H) 1,95-2,13 (m, 1 H) 2,18-2,13 (m, 2 H) 2,16-2,22 (m, 1 H) 2,25-2,32 (m, 1 H) 2,94-3,10 (m, 1 H) 3,19-3,24 (m, 1 H) 4,12-4,18 (m, 2 H) 6,97 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,56 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,93 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 329(M+H)⁺

Ví dụ 5

Điều chế 1-(4-{3-[(2S)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-carbonitril

[Công thức 39]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 3 được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamide được thể bằng 1-(4-{3-[(2S)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamide được thu được trong ví dụ 4-(3).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1,18 (d, J=6,4 Hz, 3 H) 1,38-1,44 (m, 1 H) 1,59-1,82 (m, 2 H) 1,88-1,95 (m, 1 H) 1,96-2,14 (m, 2 H) 2,18-2,13 (m, 1 H) 2,16-2,23 (m, 1 H) 2,25-2,34 (m, 1 H) 2,93-3,11 (m, 1 H) 3,14-3,20 (m, 1 H) 4,14-4,19 (m, 2 H) 6,99 (d, J=9,2 Hz, 2 H) 7,54 (d, J=9,2 Hz, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H)

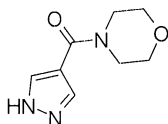
MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 311(M+H)⁺

Ví dụ 6

Điều chế 4-{[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbonyl}morpholin

(1) Điều chế 4-(1H-pyrazol-4-ylcarbonyl)morpholin

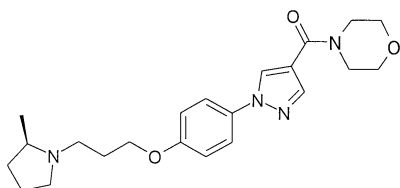
[Công thức 40]



Hỗn dịch chứa axit 1H-pyrazol-4-cacboxylic (1,15g), 1-{3-(dimethylamin)propyl}-3-ethylcacbodiimit hydroclorua (2,5g), 1-hydroxybenzotriazol hydrat (1,6g) và morpholin (1,2g) trong clorofom (18mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel kiểu NH- (dung môi rửa giải: clorofom:metanol = 100:0 đến 95:5) và sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: clorofom:metanol = 100:0 đến 90:10). Chất rắn không màu thu được được rửa với etyl axetat để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (1,10g) dưới dạng chất rắn không màu.

(2) Điều chế 4-{[1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]cacbonyl}morpholin

[Công thức 41]



Hỗn dịch chứa (2R)-1-[3-(4-iodophenoxy)propyl]-2-metylpyrolidin được thu được trong ví dụ 1-(2) (0,30g), 4-(1H-pyrazol-4-ylcacbonyl)morpholin được thu được trong ví dụ 6-(1) (0,19g), (rac-trans-N,N'-dimetylxclohexan-1,2-diamin (0,149g), đồng iodua (0,117g) và xesi cacbonat (0,57g) trong N,N-dimetylformamit (0,5mL) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, làm loãng với nước và chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel kiểu NH- (dung môi rửa giải: n-hexan:etyl axetat = 2:1 đến 1:1). Tinh thể thu được được rửa với isopropyl ete để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (0,20g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (600 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 1,18 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,37-1,46 (m, 1 H), 1,64-1,82 (m, 2 H), 1,87-2,15 (m, 3 H), 2,11 (q, J=8,7 Hz, 1 H), 2,16-2,23 (m, 1

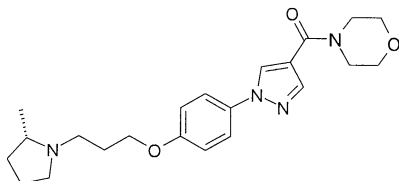
H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,94-3,12 (m, 1 H), 3,13-3,20 (m, 1 H), 3,67-3,81 (m, 8 H), 4,11-4,10 (m, 2 H), 6,94-7,11 (m, 2 H), 7,52-7,58 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 399(M+H)⁺

Ví dụ 7

Điều chế 4-{[1-(4-{3-[(2S)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbonyl}morpholin

[Công thức 42]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 6-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là (2R)-1-[3-(4-iodophenoxy)propyl]-2-methylpyrrolidin được thể bằng (2S)-1-[3-(4-iodophenoxy)propyl]-2-methylpyrrolidin được điều chế trong ví dụ 4-(1).

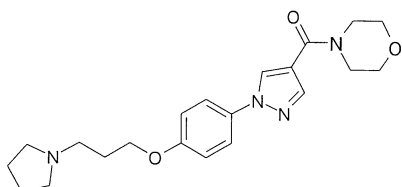
¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,18 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,37-1,46 (m, 1 H), 1,64-1,82 (m, 2 H), 1,87-2,15 (m, 3 H), 2,11 (q, J=8,7 Hz, 1 H), 2,16-2,23 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,94-3,12 (m, 1 H), 3,13-3,20 (m, 1 H), 3,67-3,81 (m, 8 H), 4,11-4,10 (m, 2 H), 6,94-7,11 (m, 2 H), 7,52-7,58 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 399(M+H)⁺

Ví dụ 8

Điều chế 4-({1-[4-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}carbonyl)morpholin

[Công thức 43]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 1-(2) và ví dụ 6-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là (R)-2-methylpyrrolidin được thể bằng

pyrolidin.

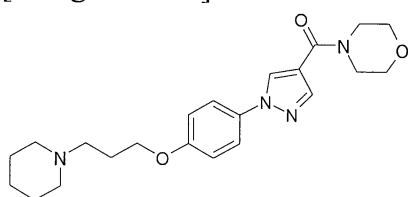
¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,75-1,82 (m, 4 H), 1,98-2,15 (m, 2 H), 2,49-2,56 (m, 4 H), 2,59-2,67 (m, 2 H), 3,67-3,81 (m, 8 H), 4,16 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 6,94-7,11 (m, 2 H), 7,52-7,58 (m, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 385(M+H)⁺

Ví dụ 9

Điều chế 4-({1-[4-(3-piperidin-1-ylpropoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}cacbonyl)morpholin

[Công thức 44]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 1-(2) và ví dụ 6-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là (R)-2-metylpyrolidin được thế bằng piperidin.

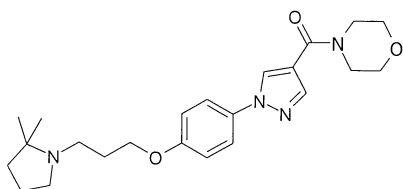
¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,41-1,48 (m, 2 H), 1,55-1,63 (m, 4 H), 1,96-2,13 (m, 2 H), 2,34-2,50 (m, 6 H), 3,70-3,80 (m, 8 H), 4,15 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 6,98 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,56 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 399(M+H)⁺

Ví dụ 10

Điều chế 4-[(1-{4-[3-(2,2-dimetylpyrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)cacbonyl]morpholin

[Công thức 45]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 1-(2) và ví dụ 6-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là (R)-2-metylpyrolidin được thế bằng

2,2-dimethylpiperidin.

¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 0,97 (s, 6 H), 1,60-1,66 (m, 2 H), 1,71-1,80 (m, 2 H), 1,90-1,98 (m, 2 H), 2,54 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 2,76 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 3,68-3,80 (m, 8 H), 4,16 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 6,95-7,10 (m, 2 H), 7,53-7,58 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H)

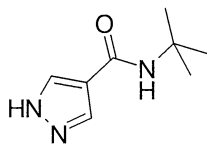
MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 413(M+H)⁺

Ví dụ 11

Điều chế N-tert-butyl-1-{4-[3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-carboxamit

(1) Điều chế N-tert-butyl-1H-pyrazol-4-carboxamit

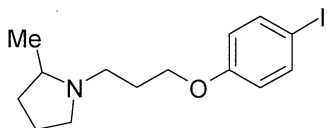
[Công thức 46]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 6-(1) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là morpholin được thế bằng 2-methylpropan-2-amin.

(2) Điều chế 1-[3-(4-iodophenoxy)propyl]-2-methylpyrrolidin

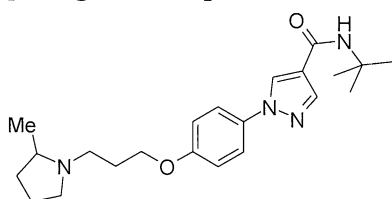
[Công thức 47]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 1-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là (R)-2-methylpyrrolidin được thế bằng 2-methylpyrrolidin.

(3) Điều chế N-tert-butyl-1-{4-[3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-carboxamit

[Công thức 48]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 1-(3) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là (2R)-1-[3-(4-iodophenoxy)propyl]-2-methylpyrrolidin được thể bằng 1-[3-(4-iodophenoxy)propyl]-2-methylpyrrolidin được thu được trong ví dụ 11-(2), và etyl este của axit 1H-pyrazol-4-cacboxylic được thể bằng N-tert-butyl-1H-pyrazol-4-cacboxamit được thu được trong ví dụ 11-(1).

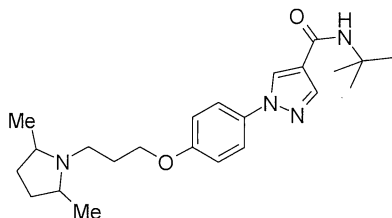
¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,11 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,47 (s, 9 H), 1,75-1,82 (m, 1 H), 1,90-1,96 (m, 1 H), 1,98-2,15 (m, 2 H), 2,11-2,17 (m, 1 H), 2,20-2,25 (m, 1 H), 2,29-2,36 (m, 1 H), 2,96-3,12 (m, 1 H), 3,17-3,21 (m, 1 H), 4,13-4,19 (m, 2 H), 5,63 (br. s., 1 H), 6,98 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,55 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 385(M+H)⁺

Ví dụ 12

Điều chế N-tert-butyl-1-{4-[3-(2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-cacboxamit

[Công thức 49]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 11-(2) và ví dụ 11-(3) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 2-methylpyrrolidin được thể bằng 2,5-dimethylpyrrolidin.

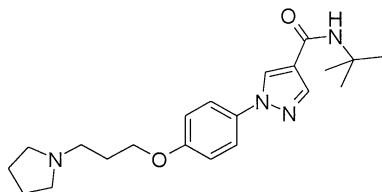
¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,11 (d, J=6,1 Hz, 6 H), 1,33-1,41 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 1,77-1,85 (m, 2 H), 1,91-2,14 (m, 2 H), 2,55-2,64 (m, 2 H), 2,73-2,77 (m, 2 H), 4,14 (t, J=6,2 Hz, 2 H), 5,61 (s, 1 H), 6,97 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 7,56 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 399(M+H)⁺

Ví dụ 13

Điều chế N-tert-butyl-1-[4-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-cacboxamit

[Công thức 50]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 11-(2) và ví dụ 11-(3) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 2-metylpyrrolidin được thế bằng pyrrolidin.

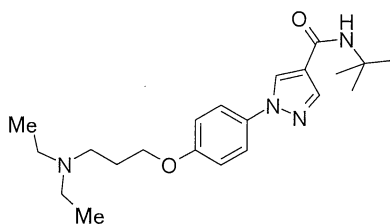
¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,46 (s, 9 H), 1,76-1,81 (m, 4 H), 1,98-2,15 (m, 2 H), 2,49-2,56 (m, 4 H), 2,58-2,67 (m, 2 H), 4,15 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 5,60 (s, 1 H), 6,92-7,11 (m, 2 H), 7,50-7,58 (m, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 371(M+H)⁺

Ví dụ 14

Điều chế N-tert-butyl-1-{4-[3-(diethylamin)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-cacboxamit

[Công thức 51]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 11-(2) và ví dụ 11-(3) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 2-metylpyrrolidin được thế bằng diethylamin.

¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 2,55 (q, J=7,1 Hz, 4 H), 2,59-2,63 (m, 2 H), 4,15 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 5,60 (s, 1 H), 6,97 (d, 2 H), 7,55 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H)

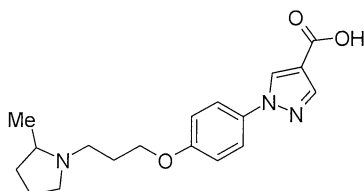
MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 373(M+H)⁺

Ví dụ 15

Điều chế N-(4-flophenyl)-1-{4-[3-(2-metylpyrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-cacboxamit

(1) Điều chế axit 1-{4-[3-(2-metylpyrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-cacboxylic hydroclorua

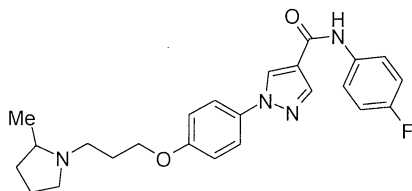
[Công thức 52]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 1-(3) và ví dụ 2-(1) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là (2R)-1-[3-(4-iodophenoxy)propyl]-2-metylpyrolidin được thế bằng 1-[3-(4-iodophenoxy)propyl]-2-metylpyrolidin được thu được trong ví dụ 11-(2).

(2) N-(4-Flophenyl)-1-{4-[3-(2-metylpyrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-cacboxamit

[Công thức 53]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 2-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic axit hydroclorua được thế bằng 1-{4-[3-(2-metylpyrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-cacboxylic axit hydroclorua được thu được trong ví dụ 15-(1), và dung dịch nước amoniac được thế bằng 4-floanilin.

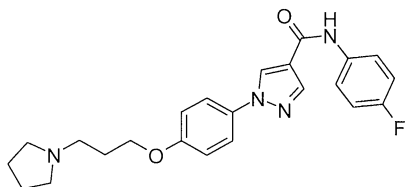
¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,10 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,40-2,35 (m, 9 H), 2,97-3,13 (m, 1 H), 3,17-3,23 (m, 1 H), 4,15-4,12 (m, 2 H), 6,99-7,12 (m, 2 H), 7,15-7,20 (m, 2 H), 7,48 (s, 1H), 7,56-7,62 (m, 2 H), 8,10 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 423(M+H)⁺

Ví dụ 16

Điều chế N-(4-flophenyl)-1-[4-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-cacboxamit

[Công thức 54]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 1-(2), ví dụ 1-(3), ví dụ 2-(1) và ví dụ 15-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 2-methylpyrrolidin được thế bằng pyrrolidin.

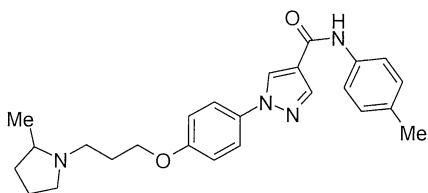
¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,77-1,83 (m, 4 H), 2,10-2,17 (m, 2 H), 2,52-2,58 (m, 4 H), 2,66 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 4,17 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 6,99 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,16 (t, J=8,5 Hz, 2 H), 7,47 (s, 1H), 7,54-7,61 (m, 2 H), 7,58 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 8,10 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 409(M+H)⁺

Ví dụ 17

Điều chế N-(4-methylphenyl)-1-{4-[3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-cacboxamit

[Công thức 55]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 15-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 4-floanilin được thế bằng 4-metylanilin.

¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,12 (br. s., 3 H), 1,46 (br. s., 1 H), 1,66-1,87 (m, 2 H), 1,89-2,39 (m, 9 H), 3,11 (br. s., 1 H), 3,21 (br. s., 1 H), 4,14-4,12 (m, 2 H), 7,10 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,18 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 7,42 (s, 1 H), 7,49 (d, J=8,3 Hz, 2

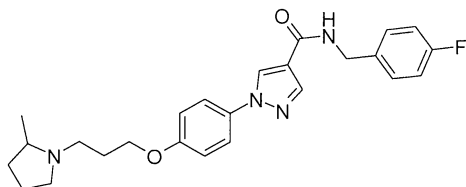
H), 7,60 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,99 (br. s., 1 H), 8,36 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 419(M+H)⁺

Ví dụ 18

Điều chế 4-flobenzylamit của axit 1-{4-[3-(2-metylpyrrolidin-1-yl)-propoxy]-phenyl}-1H-pyrazol-4-cacboxylic

[Công thức 56]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 15-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 4-floanilin được thế bằng 4-flobenzylamin.

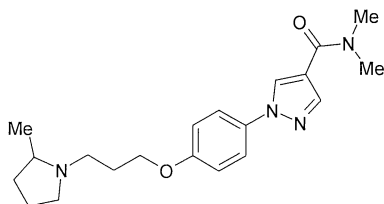
¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,18 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,41 (dddd, J=12,5, 10,4, 8,7, 6,1 Hz, 1 H), 1,65-1,72 (m, 1 H), 1,73-1,82 (m, 1 H), 1,87-1,95 (m, 1 H), 1,95-2,15 (m, 2 H), 2,11 (q, J=9,2 Hz, 1 H), 2,16-2,22 (m, 1 H), 2,25-2,32 (m, 1 H), 2,94-3,11 (m, 1 H), 3,14-3,20 (m, 1 H), 4,12-4,19 (m, 2 H), 4,59 (d, J=6,1 Hz, 2 H), 6,15-6,10 (m, 1 H), 6,95-6,99 (m, 2 H), 7,11-7,16 (m, 2 H), 7,30-7,35 (m, 2 H), 7,55 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 437(M+H)⁺

Ví dụ 19

Điều chế dimetylamit của axit 1-{4-[3-(2-metylpyrrolidin-1-yl)-propoxy]-phenyl}-1H-pyrazol-4-cacboxylic

[Công thức 57]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 15-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 4-floanilin được thế bằng dimetylamin.

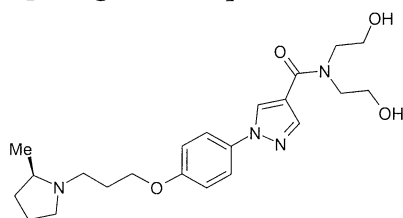
¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,18 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,37-1,45 (m, 1 H), 1,64-1,72 (m, 1 H), 1,73-1,82 (m, 1 H), 1,87-1,95 (m, 1 H), 1,95-2,16 (m, 2 H), 2,11 (q, J=8,7 Hz, 1 H), 2,16-2,23 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,94-3,11 (m, 1 H), 3,13-3,33 (m, 7 H), 4,12-4,19 (m, 2 H), 6,94-7,11 (m, 2 H), 7,54-7,59 (m, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 357(M+H)⁺

Ví dụ 20

Điều chế bis-(2-hydroxyetyl)-amit của axit 1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic

[Công thức 58]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 15-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 4-floanilin được thế bằng dietanolamin.

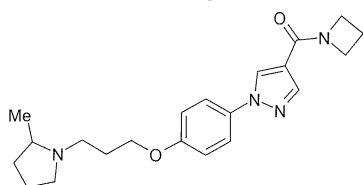
¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,19 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,37-1,47 (m, 1 H), 1,65-1,83 (m, 4 H), 1,87-2,16 (m, 3 H), 2,12 (q, J=9,1 Hz, 1 H), 2,16-2,23 (m, 1 H), 2,26-2,36 (m, 1 H), 2,94-3,12 (m, 1 H), 3,13-3,21 (m, 1 H), 3,70 (br. s., 4 H), 3,83-4,18 (m, 6 H), 6,90-6,99 (m, 2 H), 7,50-7,56 (m, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 417(M+H)⁺

Ví dụ 21

Điều chế azetidin-1-yl-(1-{4-[3-(2-metylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)metanon

[Công thức 59]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 15-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 4-floanilin được thế bằng xyclobutylamin.

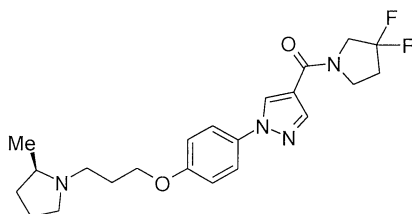
¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,18 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,37-1,45 (m, 1 H), 1,65-1,72 (m, 1 H), 1,73-1,81 (m, 1 H), 1,88-1,95 (m, 1 H), 1,95-2,15 (m, 2 H), 2,10 (q, J=8,9 Hz, 1 H), 2,17-2,22 (m, 1 H), 2,25-2,32 (m, 1 H), 2,36-2,43 (m, 2 H), 2,94-3,11 (m, 1 H), 3,17 (td, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H), 4,12-4,19 (m, 2 H), 4,17-4,24 (m, 2 H), 4,41-4,48 (m, 2 H), 6,95-6,99 (m, 2 H), 7,54-7,58 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 369(M+H)⁺

Ví dụ 22

Điều chế 4-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)cacbonyl]-1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol

[Công thức 60]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 2-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là dung dịch nước amoniac được thế bằng 3,3-diflopyrolidin.

¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,10 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,38-1,48 (m, 1 H), 1,65-1,84 (m, 2 H), 1,88-1,96 (m, 1 H), 1,97-2,17 (m, 2 H), 2,19-2,16 (m, 1 H), 2,17-2,25 (m, 1 H), 2,27-2,35 (m, 1 H), 2,39-2,56 (m, 2 H), 2,95-3,13 (m, 1 H), 3,14-3,23 (m, 1 H), 3,87-4,14 (m, 6 H), 6,99 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,58 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,92 (br. s., 1 H), 8,26 (br. s., 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 419(M+H)⁺

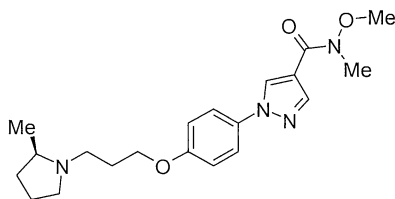
Ví dụ 23

Điều chế (4-flophenyl)[1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metanon

(1) Điều chế metoxymetylamin của axit 1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-

yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic

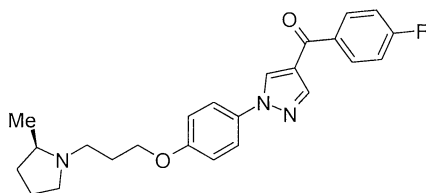
[Công thức 61]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 2-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là dung dịch nước amoniac được thế bằng N,O-dimethylhydroxylamin.

(2) Điều chế (4-flophenyl)[1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metanon

[Công thức 62]



Dung dịch chứa 4-flophenylmagiê bromua trong tetrahydrofuran (1,1 M, 4,1mL) được bổ sung nhỏ giọt trong bể đá vào dung dịch chứa metoxymetylamin của axit 1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic được thu được trong ví dụ 23-(1) (0,25g) trong tetrahydrofuran (3mL), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng với dung dịch nước amoni clorua bão hòa và chiết với clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat và cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel kiểu NH (dung môi rửa giải: hexan:etyl axetat = 5:1 đến 4:1) và sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: clorofom:metanol = 95:5) để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (0,11g) dưới dạng chất rắn màu xanh nhạt.

¹H NMR (600 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 1,10 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,39-1,47 (m, 1 H), 1,64-1,84 (m, 2 H), 1,90-1,96 (m, 1 H), 1,99-2,16 (m, 2 H), 2,12-2,21 (m, 1 H), 2,24 (s, 1 H), 2,34 (s, 1 H), 2,97-3,13 (m, 1 H), 3,17-3,23 (m, 1 H), 4,14-4,10 (m, 2 H),

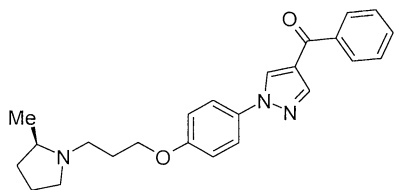
7,10 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,17-7,22 (m, 2 H), 7,61 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,93 (dd, J=8,7, 5,5 Hz, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 408(M+H)⁺

Ví dụ 24

Điều chế [1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl](phenyl)metanon

[Công thức 63]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 23-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 4-flophenylmagiê bromua được thế bằng phenylmagiê bromua.

¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,19 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,38-1,45 (m, 1 H), 1,64-1,73 (m, 1 H), 1,74-1,81 (m, 1 H), 1,87-2,17 (m, 3 H), 2,11 (q, J=9,1 Hz, 1 H), 2,18-2,23 (m, 1 H), 2,27-2,32 (m, 1 H), 2,96-3,11 (m, 1 H), 3,15-3,19 (m, 1 H), 4,14-4,10 (m, 2 H), 7,10 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,49-7,53 (m, 2 H), 7,57-7,63 (m, 3 H), 7,89 (d, J=6,9 Hz, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H)

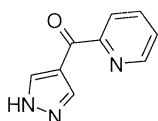
MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 390(M+H)⁺

Ví dụ 25

Điều chế (1-{4-[3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)(pyridin-2-yl)metanon

(1) Điều chế (1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylmetanon

[Công thức 64]

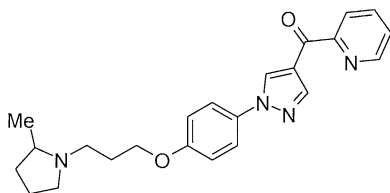


Dung dịch chứa n-butyllithi trong hexan (2,6 M, 4,8mL) được bổ sung nhỏ giọt ở

nhiệt độ -10°C vào dung dịch chứa 4-iodopyrazol (1,1g) trong tetrahydrofuran (10mL), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ -10°C và ethyl picolinat (0,86g) được bổ sung vào đó, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng với dung dịch nước amoni clorua bão hòa và chiết với diethyl ete. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, làm khô qua natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel kiểu NH (dung môi rửa giải: hexan:ethyl axetat = 1:1 đến 1:2) để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (0,190g) dưới dạng chất rắn không màu.

(2) Điều chế (1-{4-[3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)(pyridin-2-yl)metanon

[Công thức 65]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 1-(3) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là (2R)-1-[3-(4-iodophenoxy)propyl]-2-methylpyrrolidin được thế bằng 1-[3-(4-iodophenoxy)propyl]-2-methylpyrrolidin được thu được trong ví dụ 11-(2), và ethyl este của axit 1H-pyrazol-4-carboxylic được thế bằng (1H-pyrazol-4-yl)-pyridin-2-ylmetanon được thu được trong ví dụ 25-(1).

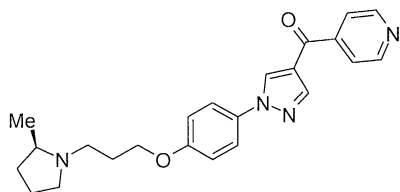
^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 1,19 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H), 1,38-1,45 (m, 1 H), 1,63-1,72 (m, 1 H), 1,74-1,82 (m, 1 H), 1,89-1,96 (m, 1 H), 1,97-2,15 (m, 2 H), 2,19-2,14 (m, 1 H), 2,17-2,24 (m, 1 H), 2,27-2,33 (m, 1 H), 2,94-3,11 (m, 1 H), 3,16-3,20 (m, 1 H), 4,14-4,10 (m, 2 H), 7,10 (d, $J=8,7$ Hz, 2 H), 7,48-7,51 (m, 1 H), 7,65 (d, $J=8,7$ Hz, 2 H), 7,87-7,91 (m, 1 H), 8,18-8,20 (m, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,74-8,76 (m, 1 H), 9,14 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 391($M+H$) $^{+}$

Ví dụ 26

Điều chế [1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl](pyridin-4-yl)metanon

[Công thức 66]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 25-(1) và ví dụ 25-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là etyl picolinat được thế bằng etyl isonicotinat, và 1-[3-(4-iodophenoxy)propyl]-2-methylpyrrolidin được thế bằng (2R)-1-[3-(4-iodophenoxy)propyl]-2-methylpyrrolidin được thu được trong ví dụ 1-(2).

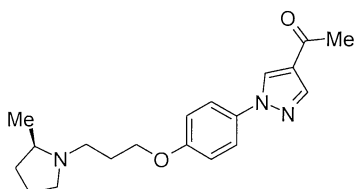
^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 1,18 (d, $J=6,1$ Hz, 3 H), 1,38-1,44 (m, 1 H), 1,65-1,72 (m, 1 H), 1,73-1,81 (m, 1 H), 1,88-1,95 (m, 1 H), 1,96-2,15 (m, 2 H), 2,11 (q, $J=9,1$ Hz, 1 H), 2,17-2,23 (m, 1 H), 2,26-2,32 (m, 1 H), 2,95-3,11 (m, 1 H), 3,17 (td, $J=8,5, 2,8$ Hz, 1 H), 4,14-4,10 (m, 2 H), 7,10 (d, $J=9,2$ Hz, 2 H), 7,60 (d, $J=9,2$ Hz, 2 H), 7,67 (d, $J=6,1$ Hz, 2 H), 8,10 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,83 (d, $J=6,1$ Hz, 2 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 391($M+H$) $^+$

Ví dụ 27

Điều chế 1-[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etanon

[Công thức 67]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 23-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 4-flophenylmagiê bromua được thế bằng metylmagiê iodua.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 1,18 (d, $J=6,1$ Hz, 3 H), 1,38-1,45 (m, 1 H), 1,64-1,72 (m, 1 H), 1,74-1,81 (m, 1 H), 1,88-1,94 (m, 1 H), 1,96-2,14 (m, 2 H), 2,18-2,14 (m, 1 H), 2,17-2,23 (m, 1 H), 2,26-2,32 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,95-3,10 (m, 1 H), 3,15-3,19 (m, 1 H), 4,13-4,19 (m, 2 H), 6,99 (d, $J=9,2$ Hz, 2 H), 7,58 (d, $J=9,2$ Hz, 2 H)

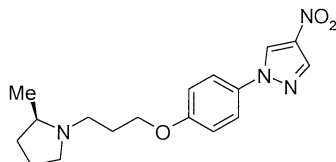
H), 8,15 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 328(M+H)⁺

Ví dụ 28

Điều chế 1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-4-nitro-1H-pyrazol

[Công thức 68]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 1-(3) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là etyl este của axit 1H-pyrazol-4-carboxylic được thể bằng 4-nitro-1H-pyrazol.

¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,18 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,36-1,47 (m, 1 H), 1,65-1,83 (m, 2 H), 1,87-1,95 (m, 1 H), 1,96-2,16 (m, 2 H), 2,11 (q, J=9,1 Hz, 1 H), 2,16-2,24 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,91-3,13 (m, 1 H), 3,12-3,23 (m, 1 H), 4,12-4,13 (m, 2 H), 6,96-7,17 (m, 2 H), 7,53-7,63 (m, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H)

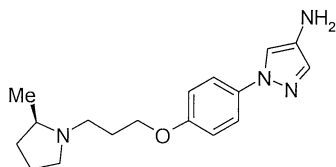
MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 331(M+H)⁺

Ví dụ 29

Điều chế 4-clo-N-[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]butylamit

(1) Điều chế 1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-ylamin

[Công thức 69]

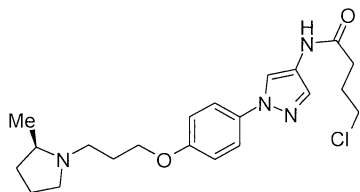


Paladi 10% trên cacbon (0,167g) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-4-nitro-1H-pyrazol được thu được trong ví dụ 28 (0,67g) trong metanol (10mL), và được khuấy trong khí quyển hydro ở nhiệt độ trong

phòng trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel kiểu NH (dung môi rửa giải: hexan:ethyl axetat = 3:1 đến 1:1) để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (0,258g) dưới dạng chất rắn màu vàng.

(2) Điều chế 4-clo-N-[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]butylamit

[Công thức 70]



4-clobutyl clorua (0,132g) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-ylamin được thu được trong ví dụ 29-(1) (0,256g) và pyridin (0,135g) trong clorofom (2,6mL), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng với dung dịch nước amoni clorua bão hòa và chiết với clorofom. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, làm khô qua natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (0,224g) dưới dạng màu vàng nhạt chất rắn.

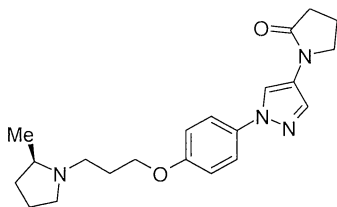
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H), 1,54-1,67 (m, 1 H), 1,82-2,21 (m, 6 H), 2,30-2,52 (m, 3 H), 2,97-3,13 (m, 2 H), 3,33-3,45 (m, 2 H), 3,52-3,72 (m, 3 H), 4,10-4,16 (m, 2 H), 7,12 (d, $J=9,2$ Hz, 2 H), 7,54-7,74 (m, 3 H), 8,42 (s, 1 H), 10,19 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 405($M+H$) $^+$

Ví dụ 30

Điều chế 1-[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrrolidin-2-on

[Công thức 71]



Natri hydrua (55% trong dầu khoáng, 0,111g) được bổ sung vào hỗn dịch chứa 4-clo-N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]butylamit được thu được trong ví dụ 29-(2) (0,224g) trong tetrahydrofuran (2,1mL), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng với nước và chiết với clorofom. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, làm khô qua natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng kiểu NH sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: clorofom:metanol = 100:1), và tinh thể thu được được rửa với diisopropyl ete để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (0,127g) dưới dạng màu vàng nhạt chất rắn.

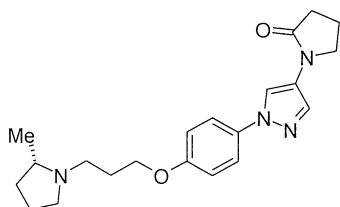
¹H NMR (600 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 1,19 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,36-1,46 (m, 1 H), 1,64-1,84 (m, 2 H), 1,87-2,17 (m, 3 H), 2,17-2,16 (m, 1 H), 2,16-2,33 (m, 4 H), 2,57 (t, J=8,1 Hz, 2 H), 2,94-3,12 (m, 1 H), 3,13-3,22 (m, 1 H), 3,80 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 4,10-4,19 (m, 2 H), 6,92-6,99 (m, 2 H), 7,54-7,61 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 369(M+H)⁺

Ví dụ 31

Điều chế 1-[1-(4-{3-[(2S)-2-metylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyrrolidin-2-on

[Công thức 72]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 28, ví dụ 29-(1), ví dụ 29-(2) và ví dụ 30 được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là (2R)-1-[3-(4-iodophenoxy)propyl]-2-metylpyrrolidin được thế bằng (2S)-1-[3-(4-iodophenoxy)propyl]-

2-methylpyrrolidin được thu được trong ví dụ 4-(1).

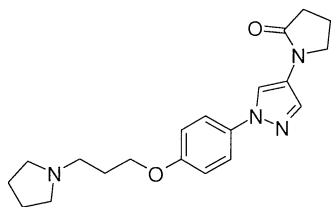
^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,19 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H), 1,36-1,46 (m, 1 H), 1,64-1,84 (m, 2 H), 1,87-2,17 (m, 3 H), 2,17-2,16 (m, 1 H), 2,16-2,33 (m, 4 H), 2,57 (t, $J=8,1$ Hz, 2 H), 2,94-3,12 (m, 1 H), 3,13-3,22 (m, 1 H), 3,80 (t, $J=7,3$ Hz, 2 H), 4,10-4,19 (m, 2 H), 6,92-6,99 (m, 2 H), 7,54-7,61 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 369(M+H) $^+$

Ví dụ 32

Điều chế 1-{1-[4-(3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyrrolidin-2-on

[Công thức 73]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 1-(2), ví dụ 28, ví dụ 29-(1), ví dụ 29-(2) và ví dụ 30 được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 2-methylpyrrolidin được thế bằng pyrrolidin.

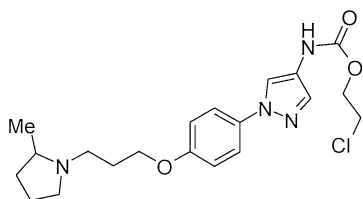
^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,72-1,82 (m, 4 H), 2,12 (q, $J=6,9$ Hz, 2 H), 2,19-2,28 (m, 2 H), 2,47-2,66 (m, 8 H), 3,76-3,84 (m, 2 H), 4,16 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H), 6,96 (d, $J=9,2$ Hz, 2 H), 7,58 (d, $J=9,2$ Hz, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 355(M+H) $^+$

Ví dụ 33

Điều chế 2-cloetyl este của axit (1-{4-[3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)cacbamic

[Công thức 74]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 29-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 4-clobutyryl clorua được thế bằng 2-cloethyl clorofomat.

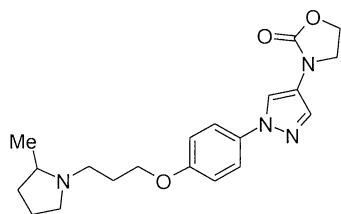
^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,91-2,38 (m, 7 H), 2,49-3,51 (m, 4 H), 3,67-3,97 (m, 4 H), 4,12-4,16 (m, 2 H), 4,36-4,51 (m, 3 H), 6,70 (s, 1 H), 6,87-6,97 (m, 2 H), 7,51-7,61 (m, 3 H), 8,19 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 407(M+H)⁺

Ví dụ 34

Điều chế 3-(1-{4-[3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-oxazolidin-2-on

[Công thức 75]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 30 được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 4-clo-N-[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]butylamit được thế bằng 2-cloethyl este của axit (1-{4-[3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)cacbamic được thu được trong ví dụ 33.

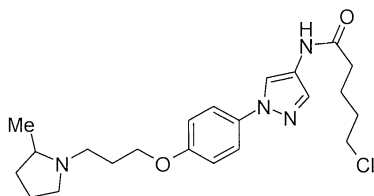
^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,18 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,37-1,45 (m, 1 H), 1,64-1,82 (m, 2 H), 1,87-2,15 (m, 3 H), 2,11 (q, J=8,9 Hz, 1 H), 2,16-2,23 (m, 1 H), 2,25-2,32 (m, 1 H), 2,94-3,11 (m, 1 H), 3,14-3,20 (m, 1 H), 3,97-4,18 (m, 4 H), 4,52-4,57 (m, 2 H), 6,93-6,98 (m, 2 H), 7,54-7,57 (m, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI kép) (Dương) m/z ; 371(M+H)⁺

Ví dụ 35

Điều chế 5-clopentanoyl axit (1-{4-[3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)amit

[Công thức 76]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 29-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 4-clobutyl clorua được thế bằng 5-clovaleryl clorua.

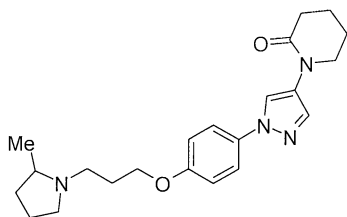
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28-1,42 (m, 3 H), 1,54-1,79 (m, 5 H), 1,83-2,32 (m, 7 H), 3,16 (br. s., 2 H), 3,24-3,48 (m, 2 H), 3,54-3,68 (m, 3 H), 4,14 (br. s., 2 H), 7,11 (d, $J=9,2$ Hz, 2 H), 7,60-7,74 (m, 3 H), 8,39 (s, 1 H), 10,19 (s, 1 H)

MS (ESI) (Dương) m/z ; 419($M+H$) $^+$

Ví dụ 36

Điều chế 1-(1-{4-[3-(2-metylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)piperidin-2-on

[Công thức 77]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 30 được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 4-clo-N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]butylamit được thế bằng 5-clopentanoyl axit (1-{4-[3-(2-metylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)amit được thu được trong ví dụ 35.

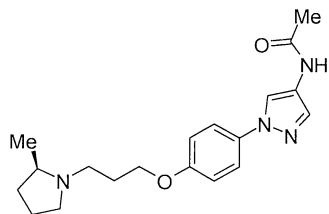
^1H NMR (600 MHz, CLOROFOM- d) δ ppm 1,18 (d, $J=6,1$ Hz, 3 H), 1,36-1,45 (m, 1 H), 1,63-1,82 (m, 2 H), 1,85-2,15 (m, 7 H), 2,10 (q, $J=8,9$ Hz, 1 H), 2,16-2,22 (m, 1 H), 2,24-2,32 (m, 1 H), 2,58 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H), 2,94-3,11 (m, 1 H), 3,14-3,20 (m, 1 H), 3,72 (t, $J=6,2$ Hz, 2 H), 4,10-4,18 (m, 2 H), 6,95 (d, $J=8,7$ Hz, 2 H), 7,54-7,59 (m, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 383($M+H$) $^+$

Ví dụ 37

Điều chế N-[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]axetamit

[Công thức 78]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 29-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 4-clobutyryl clorua được thế bằng axetyl clorua.

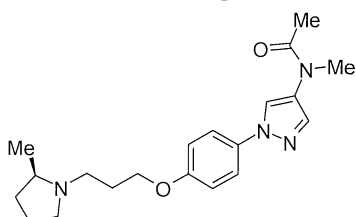
¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,19 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,38-1,47 (m, 1 H), 1,64-1,73 (m, 1 H), 1,74-1,83 (m, 1 H), 1,88-2,16 (m, 3 H), 2,12 (q, J=8,9 Hz, 1 H), 2,15-2,24 (m, 4 H), 2,26-2,33 (m, 1 H), 2,95-3,12 (m, 1 H), 3,18 (td, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H), 4,11-4,19 (m, 2 H), 6,96 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 7,55 (d, J=2,3 Hz, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 343(M+H)⁺

Ví dụ 38

Điều chế N-metyl-N-[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]axetamit

[Công thức 79]



Natri hydrua (55% trong dầu khoáng, 0,148g) được bổ sung vào dung dịch chứa N-[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]axetamit được thu được trong ví dụ 37 (0,34g) trong tetrahydrofuran (3,5mL), và sau đó, iodometan (0,225g) được bổ sung nhỏ giọt trong khi làm lạnh bằng đá, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng với nước và chiết

với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, làm khô qua natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng kiểu NH sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: etyl axetat:hexan = 1:1 → etyl axetat), và tinh thể thu được được rửa với diisopropyl ete để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (0,187g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

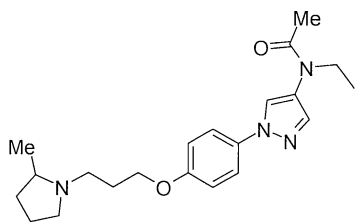
¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,18 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,37-1,47 (m, 1 H), 1,60-1,83 (m, 2 H), 1,86-2,17 (m, 5 H), 2,17-2,15 (m, 1 H), 2,16-2,24 (m, 1 H), 2,25-2,34 (m, 2 H), 2,93-3,13 (m, 1 H), 3,14-3,21 (m, 1 H), 3,24 (s, 2 H), 3,40 (s, 1 H), 4,10-4,10 (m, 2 H), 6,92-7,11 (m, 2 H), 7,50-7,60 (m, 8/3 H), 7,66 (s, 1/3 H), 7,77 (s, 2/3 H), 8,42 (s, 1/3 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 357(M+H)⁺

Ví dụ 39

Điều chế N-etyl-N-(1-{4-[3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)axetamit

[Công thức 80]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 38 được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là iodoetan được thế bằng iodoetan.

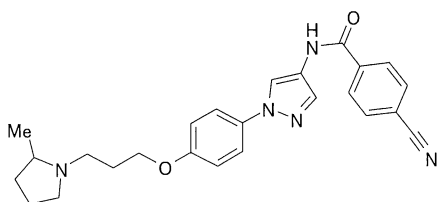
¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,10 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,15 (t, J=7,1 Hz, 3 H·5/6), 1,24-1,32 (m, 1 H), 1,34 (t, J=7,3 Hz, 3 H·1/6), 1,38-1,46 (m, 1 H), 1,66-1,74 (m, 1 H), 1,74-1,83 (m, 1 H), 1,89-2,34 (m, 8 H), 2,30 (s, 1 H), 2,96-3,13 (m, 1 H), 3,19 (td, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H), 3,69 (q, J=6,9 Hz, 2 H·5/6), 3,78 (q, J=7,1 Hz, 2 H·1/6), 4,13-4,11 (m, 2 H), 6,95-7,11 (m, 2 H), 7,54-7,65 (m, 3 H), 7,77 (s, 1 H·5/6), 8,41 (s, 1 H·1/6)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 371(M+H)⁺

Ví dụ 40

Điều chế 4-xyano-N-(1-{4-[3-(2-metylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)benzamidit

[Công thức 81]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 29-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 4-clobutyryl clorua được thế bằng 4-xyanobenzoyl clorua.

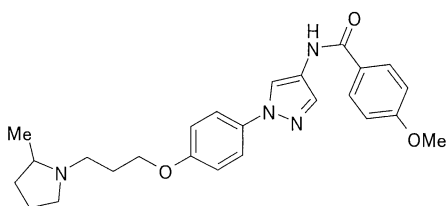
¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,10 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,38-1,47 (m, 1 H), 1,66-1,74 (m, 1 H), 1,74-1,83 (m, 1 H), 1,89-2,16 (m, 3 H), 2,12 (q, J=8,7 Hz, 1 H), 2,19-2,24 (m, 1 H), 2,27-2,33 (m, 1 H), 2,96-3,12 (m, 1 H), 3,18 (td, J=8,7, 2,8 Hz, 1 H), 4,13-4,11 (m, 2 H), 6,99 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,60 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,81 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 7,99 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 8,55 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 430(M+H)⁺

Ví dụ 41

Điều chế 4-metoxi-N-(1-{4-[3-(2-metylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)benzamidit

[Công thức 82]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 29-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 4-clobutyryl clorua được thế bằng 4-metoxibenzoyl clorua.

¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,10 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,39-1,46 (m, 1 H), 1,65-1,82 (m, 2 H), 1,89-2,16 (m, 3 H), 2,12 (q, J=8,7 Hz, 1 H), 2,18-2,24 (m, 1 H), 2,27-2,33 (m, 1 H), 2,96-3,12 (m, 1 H), 3,19 (td, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H),

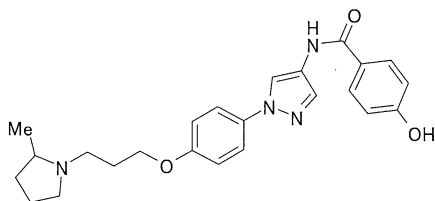
4,13-4,10 (m, 2 H), 6,96-7,11 (m, 4 H), 7,60 (d, $J=9,2$ Hz, 2 H), 7,69 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,85 (d, $J=8,7$ Hz, 2 H), 8,55 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 435($M+H$)⁺

Ví dụ 42

Điều chế 4-hydroxy-N-[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]benzamid

[Công thức 83]



Hỗn dịch chứa 1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-ylamin được thu được trong ví dụ 29-(1) (0,191g), axit 4-hydroxybenzoic (0,197g), 1-hydroxybenzotriazol monohydrat (0,107g) và 3-(3-dimethylaminpropyl)-1-ethylcarbodiimide hydroclorua (0,18g) trong clorofom (6,4mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 4 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng kiểu NH sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: clorofom → clorofom:metanol = 10:1) để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (0,137g) dưới dạng chất không màu vô định hình.

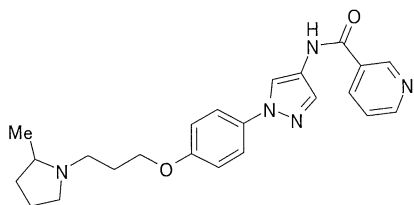
¹H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,10 (d, $J=6,1$ Hz, 3 H), 1,24-1,32 (m, 1 H), 1,58-1,70 (m, 2 H), 1,80-1,95 (m, 3 H), 2,14 (q, $J=8,7$ Hz, 1 H), 2,19-2,15 (m, 1 H), 2,20-2,29 (m, 1 H), 2,87-2,96 (m, 1 H), 3,18 (td, $J=8,4$, 3,1 Hz, 1 H), 4,15 (t, $J=6,2$ Hz, 2 H), 6,87 (d, $J=8,7$ Hz, 2 H), 7,13 (d, $J=8,7$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J=9,2$ Hz, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 7,86 (d, $J=8,7$ Hz, 2 H), 8,53 (s, 1 H), 10,14 (br. s., 1 H), 10,32 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 421($M+H$)⁺

Ví dụ 43

Điều chế N-[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-3-carboxamid

[Công thức 84]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 29-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 4-clobutyryl clorua được thế bằng nicotinoyl clorua hydroclorua.

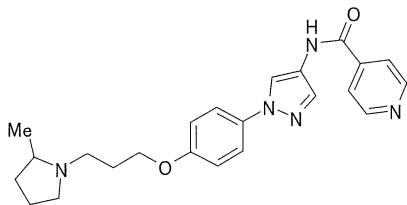
^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 1,19 (d, $J=6,1$ Hz, 3 H), 1,37-1,47 (m, 1 H), 1,65-1,83 (m, 2 H), 1,87-2,16 (m, 3 H), 2,11 (q, $J=9,1$ Hz, 1 H), 2,17-2,24 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,94-3,12 (m, 1 H), 3,14-3,21 (m, 1 H), 4,12-4,10 (m, 2 H), 6,95-7,10 (m, 2 H), 7,43-7,48 (m, 1 H), 7,56-7,62 (m, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,19-8,23 (m, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,76-8,80 (m, 1 H), 9,18-9,12 (m, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 406($M+H$) $^+$

Ví dụ 44

Điều chế N-[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-4-carboxamid

[Công thức 85]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 29-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 4-clobutyryl clorua được thế bằng isonicotinoyl clorua hydroclorua.

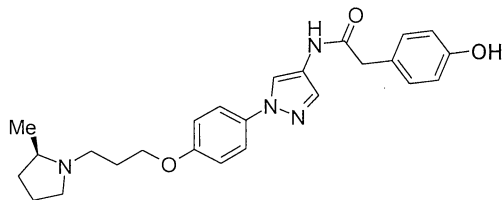
^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 1,19 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H), 1,38-1,46 (m, 1 H), 1,65-1,82 (m, 2 H), 1,87-2,16 (m, 3 H), 2,11 (q, $J=8,7$ Hz, 1 H), 2,17-2,23 (m, 1 H), 2,26-2,33 (m, 1 H), 2,95-3,11 (m, 1 H), 3,15-3,20 (m, 1 H), 4,12-4,19 (m, 2 H), 6,95-6,99 (m, 2 H), 7,56-7,60 (m, 2 H), 7,71 (d, $J=4,6$ Hz, 3 H), 8,12 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,77-8,84 (m, 2 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 406($M+H$) $^+$

Ví dụ 45

Điều chế 2-(4-hydroxyphenyl)-N-[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]axetamit

[Công thức 86]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 42 được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là axit 4-hydroxybenzoic được thế bằng axit 4-hydroxyphenylaxetic.

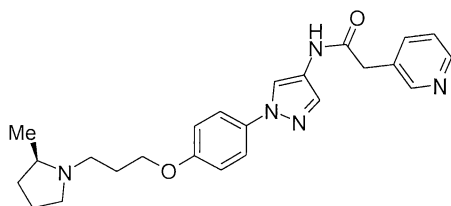
¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,11 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,44 (dddd, J=17,1, 4,1, 2,5, 2,2 Hz, 1 H), 1,66-1,75 (m, 1 H), 1,75-1,84 (m, 1 H), 1,88-2,13 (m, 3 H), 2,11-2,25 (m, 2 H), 2,29-2,38 (m, 1 H), 2,97-3,15 (m, 1 H), 3,15-3,21 (m, 1 H), 3,63 (s, 2 H), 4,12 (t, J=6,9 Hz, 2 H), 6,77-6,82 (m, 2 H), 6,86-6,92 (m, 2 H), 7,12 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,43-7,51 (m, 3 H), 8,32 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 435(M+H)⁺

Ví dụ 46

Điều chế N-[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-(pyridin-3-yl)axetamit

[Công thức 87]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 42 được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là axit 4-hydroxybenzoic được thế bằng axit 3-pyridylaxetic.

¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,18 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,36-1,46 (m, 1 H), 1,63-1,82 (m, 2 H), 1,86-2,15 (m, 3 H), 2,10 (q, J=9,2 Hz, 1 H), 2,15-2,22 (m, 1 H),

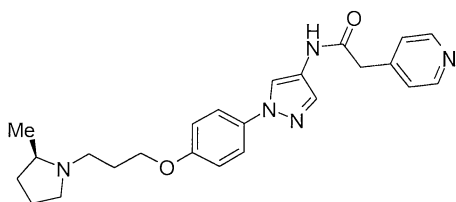
2,24-2,33 (m, 1 H), 2,92-3,12 (m, 1 H), 3,13-3,20 (m, 1 H), 3,72 (s, 2 H), 3,99-4,18 (m, 2 H), 6,91-6,98 (m, 2 H), 7,30-7,41 (m, 2 H), 7,49-7,57 (m, 3 H), 7,72 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,53-8,61 (m, 2 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 420(M+H)⁺

Ví dụ 47

Điều chế N-[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-(pyridin-4-yl)axetamit

[Công thức 88]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 42 được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là axit 4-hydroxybenzoic được thế bằng axit 4-pyridylaxetic.

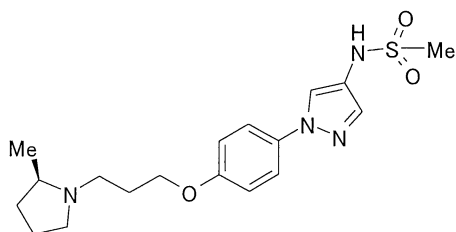
¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,18 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,37-1,45 (m, 1 H), 1,65-1,72 (m, 1 H), 1,72-1,81 (m, 1 H), 1,86-2,14 (m, 3 H), 2,10 (q, J=8,7 Hz, 1 H), 2,15-2,22 (m, 1 H), 2,24-2,32 (m, 1 H), 2,93-3,10 (m, 1 H), 3,13-3,19 (m, 1 H), 3,71 (s, 2 H), 3,99-4,17 (m, 2 H), 6,91-6,96 (m, 2 H), 7,28 (d, J=6,1 Hz, 2 H), 7,39 (s, 1 H), 7,50-7,55 (m, 3 H), 8,36 (s, 1 H), 8,59-8,62 (m, 2 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 420(M+H)⁺

Ví dụ 48

Điều chế N-[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metansulfonamit

[Công thức 89]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 29-(2) được lặp lại để thu được các

hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 4-clobutyryl clorua được thế bằng metansulfonyl clorua.

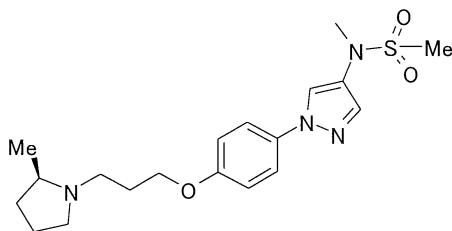
^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,19 (d, $J=6,4$ Hz, 3 H), 1,38-1,47 (m, 1 H), 1,64-1,83 (m, 2 H), 1,87-2,16 (m, 3 H), 2,17-2,34 (m, 3 H), 2,95-3,12 (m, 4 H), 3,14-3,21 (m, 1 H), 4,12-4,18 (m, 2 H), 6,94-6,98 (m, 2 H), 7,51-7,55 (m, 2 H), 7,59-7,61 (m, 1 H), 7,92-7,94 (m, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 379($M+H$)⁺

Ví dụ 49

Điều chế N-metyl-N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metansulfonamit

[Công thức 90]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 38 được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]axetamit được thế bằng N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metansulfonamit được thu được trong ví dụ 48.

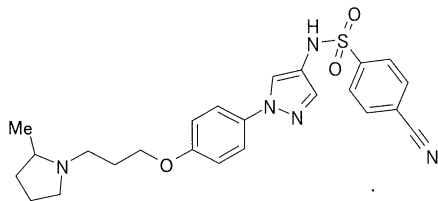
^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,18 (d, $J=6,1$ Hz, 3 H), 1,37-1,45 (m, 1 H), 1,64-1,82 (m, 2 H), 1,87-2,13 (m, 3 H), 2,11 (q, $J=9,1$ Hz, 1 H), 2,17-2,23 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,83 (s, 3 H), 2,94-3,11 (m, 1 H), 3,14-3,20 (m, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 4,11-4,19 (m, 2 H), 6,94-6,99 (m, 2 H), 7,51-7,56 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 393($M+H$)⁺

Ví dụ 50

Điều chế 4-xyano-N-(1-{4-[3-(2-metylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit

[Công thức 91]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 29-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 4-clobutyryl clorua được thế bằng 4-xyanobenzensulfonyl clorua.

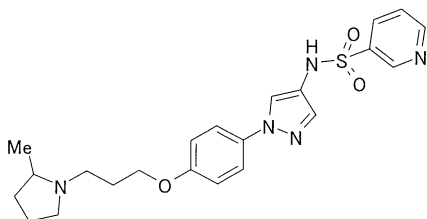
^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 1,17 (d, $J=6,1$ Hz, 3 H), 1,49-1,57 (m, 1 H), 1,73-1,81 (m, 1 H), 1,84-1,93 (m, 1 H), 1,96-2,12 (m, 3 H), 2,31-2,41 (m, 2 H), 2,50-2,58 (m, 1 H), 3,12-3,19 (m, 1 H), 3,31 (td, $J=8,9$, 3,2 Hz, 1 H), 4,10 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H), 5,55 (br. s., 1 H), 6,88 (d, $J=8,7$ Hz, 2 H), 7,31 (s, 1 H), 7,43 (d, $J=9,2$ Hz, 2 H), 7,72 (d, $J=8,7$ Hz, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,88 (d, $J=8,7$ Hz, 2 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 466($M+H$) $^+$

Ví dụ 51

Điều chế N-[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-3-sulfonamid

[Công thức 92]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 29-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 4-clobutyryl clorua được thế bằng pyridin-3-sulfonyl clorua.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 1,10 (d, $J=6,1$ Hz, 3 H), 1,40-1,48 (m, 1 H), 1,67-1,74 (m, 1 H), 1,76-1,85 (m, 1 H), 1,89-2,16 (m, 3 H), 2,16 (q, $J=8,7$ Hz, 1 H), 2,20-2,27 (m, 1 H), 2,31-2,38 (m, 1 H), 2,99 (dd, $J=8,3$, 4,1 Hz, 1 H), 3,17-3,23 (m, 1 H), 3,99-4,16 (m, 2 H), 6,90-6,95 (m, 2 H), 7,32 (s, 1 H), 7,41 (dd, $J=8,1$, 4,8 Hz, 1 H),

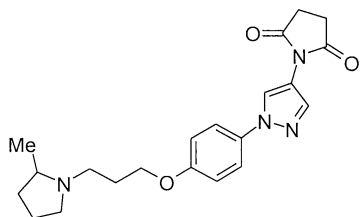
7,44-7,48 (m, 2 H), 7,80 (s, 1 H), 8,10-8,14 (m, 1 H), 8,76-8,79 (m, 1 H), 9,11 (d, J=1,8 Hz, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 442(M+H)⁺

Ví dụ 52

Điều chế 1-(1-{4-[3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyrrolidin-2,5-dion

[Công thức 93]



Dung dịch chứa 1-{4-[3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-ylamin được thu được theo cùng cách như thể hiện trong ví dụ 29-(1) (0,186g) và succinic anhydrit (0,174g) trong toluen (12mL) được khuấy trong điều kiện gia nhiệt hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội trong bể đá, và tinh thể kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được rửa với toluen để thu được axit N-(1-{4-[3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)succinamic (0,191g) dưới dạng bột không màu. Hỗn dịch chứa axit N-(1-{4-[3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)succinamic thu được theo cách như thể (0,108g) trong axetic anhydrit (5,4mL) được khuấy trong điều kiện gia nhiệt ở hồi lưu trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, làm loãng với dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và chiết với clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat và cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel kiểu NH (dung môi rửa giải: hexan:etyl axetat = 1:1). Chất rắn thu được được rửa với diisopropyl ete để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (0,144g) dưới dạng bột không màu.

¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,10 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,38-1,47 (m, 1 H), 1,65-1,73 (m, 1 H), 1,74-1,83 (m, 1 H), 1,88-2,16 (m, 3 H), 2,12 (q, J=8,7 Hz, 1 H), 2,17-2,24 (m, 1 H), 2,26-2,34 (m, 1 H), 2,89 (s, 4 H), 2,95-3,13 (m, 1 H), 3,18 (td, J=8,7,

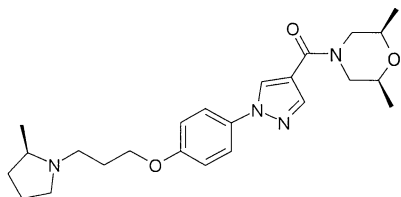
2,8 Hz, 1 H), 4,13-4,10 (m, 2 H), 6,98 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 7,60 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 8,32 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 383(M+H)⁺

Ví dụ 53

Điều chế (2,6-dimethylmorpholin-4-yl)[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metanon

[Công thức 94]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 2-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là dung dịch nước amoniac được thế bằng cis-2,6-dimethylmorpholin.

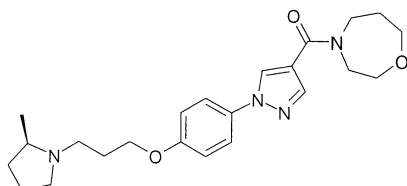
¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,19 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,22 (br. s., 6 H), 1,38-1,46 (m, 1 H), 1,63-1,84 (m, 3 H), 1,87-2,16 (m, 3 H), 2,12 (q, J=8,9 Hz, 1 H), 2,17-2,25 (m, 1 H), 2,25-2,34 (m, 1 H), 2,55 (br. s., 1 H), 2,81-3,15 (m, 2 H), 3,18 (td, J=8,7, 2,8 Hz, 1 H), 3,62 (br. s., 2 H), 4,10-4,11 (m, 2 H), 4,53 (br. s., 1 H), 6,99 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 7,57 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 427(M+H)⁺

Ví dụ 54

Điều chế [1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl](1,4-oxazepan-4-yl)metanon

[Công thức 95]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 2-(2) được lặp lại để thu được các

hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là dung dịch nước amoniac được thể bằng homomorpholin.

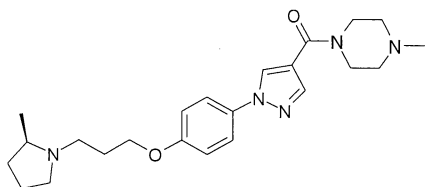
^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 1,19 (d, $J=6,1$ Hz, 3 H), 1,37-1,47 (m, 1 H), 1,65-1,73 (m, 1 H), 1,73-1,83 (m, 1 H), 1,87-1,95 (m, 1 H), 1,96-2,16 (m, 4 H), 2,17-2,15 (m, 1 H), 2,16-2,24 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,95-3,12 (m, 1 H), 3,14-3,21 (m, 1 H), 3,76-3,89 (m, 8 H), 4,12-4,19 (m, 2 H), 6,98 (d, $J=9,2$ Hz, 2 H), 7,56 (d, $J=8,7$ Hz, 2 H), 7,75-7,86 (m, 1 H), 8,13-8,21 (m, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 413($M+H$) $^+$

Ví dụ 55

Điều chế (4-metylpiperazin-1-yl)[1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metanon

[Công thức 96]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 2-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là dung dịch nước amoniac được thể bằng 4-metylpiperazin.

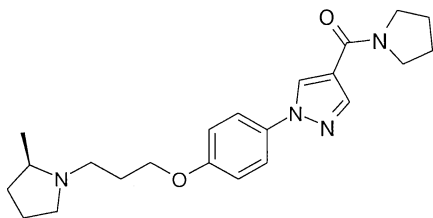
^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 1,10 (d, $J=6,1$ Hz, 3 H), 1,37-1,48 (m, 1 H), 1,62-2,17 (m, 5 H), 2,18-2,16 (m, 1 H), 2,17-2,25 (m, 1 H), 2,26-2,37 (m, 4 H), 2,46 (br. s., 4 H), 2,95-3,13 (m, 1 H), 3,15-3,22 (m, 1 H), 3,78 (br. s., 4 H), 4,12-4,11 (m, 2 H), 6,98 (d, $J=9,2$ Hz, 2 H), 7,57 (d, $J=8,7$ Hz, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 412($M+H$) $^+$

Ví dụ 56

Điều chế [1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl](pyrolidin-1-yl)metanon

[Công thức 97]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 2-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là dung dịch nước amoniac được thế bằng pyrolidin.

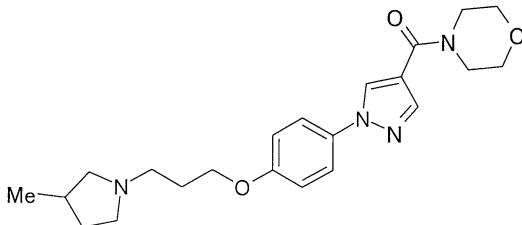
^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,10 (d, $J=6,1$ Hz, 3 H), 1,38-1,47 (m, 1 H), 1,64-2,17 (m, 9 H), 2,19-2,15 (m, 1 H), 2,17-2,24 (m, 1 H), 2,26-2,34 (m, 1 H), 2,95-3,13 (m, 1 H), 3,15-3,22 (m, 1 H), 3,66 (t, $J=6,9$ Hz, 2 H), 3,75 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H), 4,12-4,11 (m, 2 H), 6,96-7,11 (m, 2 H), 7,56-7,61 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 383(M+H) $^+$

Ví dụ 57

Điều chế (1-{4-[3-(3-metylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)(morpholin-4-yl)metanon

[Công thức 98]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 1-(2) và ví dụ 6-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là (R)-2-metylpyrrolidin được thế bằng 3-metylpyrrolidin.

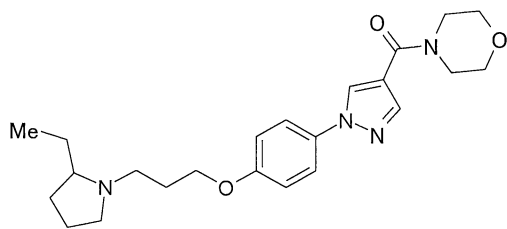
^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,14 (d, $J=6,9$ Hz, 3 H), 1,31-1,40 (m, 1 H), 1,97-2,17 (m, 4 H), 2,22-2,31 (m, 1 H), 2,44-2,50 (m, 1 H), 2,55-2,61 (m, 1 H), 2,62-2,68 (m, 1 H), 2,69-2,76 (m, 1 H), 2,83-2,89 (m, 1 H), 3,71-3,81 (m, 8 H), 4,16 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H), 6,95-7,11 (m, 2 H), 7,53-7,59 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 399(M+H) $^+$

Ví dụ 58

Điều chế (1-{4-[3-(2-ethylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)(morpholin-4-yl)metanon

[Công thức 99]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 1-(2) và ví dụ 6-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là (R)-2-methylpyrrolidin được thế bằng 2-ethylpyrrolidin.

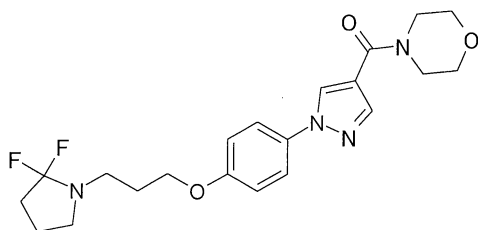
¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 0,87 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,16-1,29 (m, 1 H), 1,39-1,49 (m, 1 H), 1,67-1,82 (m, 3 H), 1,87-1,95 (m, 1 H), 1,95-2,16 (m, 2 H), 2,18-2,14 (m, 1H), 2,13-2,19 (m, 1 H), 2,19-2,27 (m, 1 H), 2,90-3,17 (m, 1 H), 3,11-3,26 (m, 1 H), 3,68-3,85 (m, 8 H), 3,93-4,13 (m, 2 H), 6,93-7,15 (m, 2 H), 7,49-7,61 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 413(M+H)⁺

Ví dụ 59

Điều chế (1-{4-[3-(2,2-diflopyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-yl)(morpholin-4-yl)metanon

[Công thức 100]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 1-(2) và ví dụ 6-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là (R)-2-methylpyrrolidin được thế bằng 2,2-diflopyrrolidin.

¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,94-2,13 (m, 2 H), 2,23-2,34 (m, 2

H), 2,66 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 2,76 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 2,93 (t, J=13,3 Hz, 2 H), 3,68-3,83 (m, 8 H), 4,17 (t, J=6,2 Hz, 2 H), 6,94-7,12 (m, 2 H), 7,54-7,60 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H)

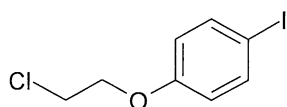
MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 421(M+H)⁺

Ví dụ 60

Điều chế [1-(4-{2-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]etoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl](morpholin-4-yl)metanon

(1) Điều chế 1-(2-cloetoxy)-4-iodobenzen

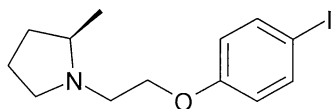
[Công thức 101]



Xesi cacbonat (3,1g) và 1-bromo-2-cloetan (0,8g) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-iodophenol (1,1g) trong axetonitril (10mL), và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C, tại đó nó được khuấy trong thời gian 4 giờ. 1-bromo-2-cloetan (1,1g) được bổ sung tiếp và khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc để tách loại chất liệu không tan, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng kiểu NH sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: n-hexan:etyl axetat = 11:1) để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (0,87g, 68%) dưới dạng dầu màu vàng.

(2) Điều chế (2R)-1-[2-(4-iodophenoxy)etyl]-2-methylpyrrolidin

[Công thức 102]

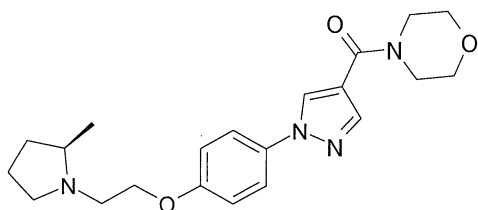


1-(2-cloetoxy)-4-iodobenzen được thu được trong ví dụ 60-(1) (0,87g) được bổ sung vào hỗn dịch chứa (2R)-2-methylpyrrolidin (0,60g) và xesi cacbonat (1,2g) trong axetonitril (3mL), và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C, tại đó nó được khuấy trong thời gian 9 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc để tách loại chất liệu không tan, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu

được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel kiểu NH (dung môi rửa giải: n-hexan:ethyl axetat = 9:1 to 1:1) để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (0,80g, 78%) dưới dạng dầu không màu.

(3) Điều chế [1-(4-{2-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]etoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl](morpholin-4-yl)metanon

[Công thức 103]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 6 được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là (2R)-1-[3-(4-iodophenoxy)propyl]-2-methylpyrrolidin được thể bằng (2R)-1-[2-(4-iodophenoxy)etyl]-2-methylpyrrolidin được thu được trong ví dụ 60-(2).

¹H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,15 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,41-1,51 (m, 1 H), 1,69-1,77 (m, 1 H), 1,78-1,88 (m, 1 H), 1,90-1,98 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,39-2,46 (m, 1 H), 2,52-2,60 (m, 1 H), 3,18-3,30 (m, 2 H), 3,70-3,81 (m, 8 H), 4,19-4,19 (m, 2 H), 6,97-7,13 (m, 2 H), 7,54-7,60 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H)

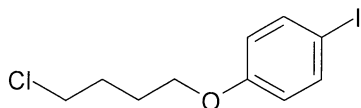
MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 385(M+H)⁺

Ví dụ 61

Điều chế [1-(4-{4-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]butoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl](morpholin-4-yl)metanon

(1) Điều chế 1-(4-clobutoxy)-4-iodobenzen

[Công thức 104]

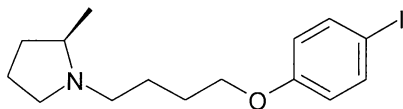


Xesi cacbonat (3,1g) và 1-clo-4-iodobutan (1,2g) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-iodophenol (1,1g) trong axetonitril (10mL), và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ

100°C, tại đó nó được khuấy trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc để tách loại chất liệu không tan, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel kiểu NH (dung môi rửa giải: n-hexan:ethyl axetat = 7:3 đến 1:1) để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (1,4g, 99%) dưới dạng dầu màu nâu.

(2) Điều chế (2R)-1-[4-(4-iodophenoxy)butyl]-2-methylpyrrolidin

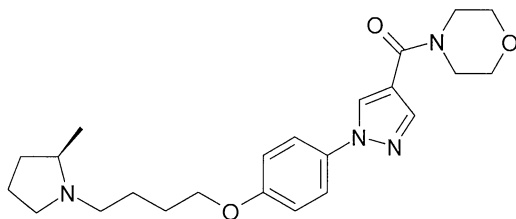
[Công thức 105]



1-(4-clobutoxy)-4-iodobenzen được thu được trong ví dụ 61-(1) (1,4g) được bổ sung vào hỗn dịch chứa (2R)-2-methylpyrrolidin (0,8g) và xesi cacbonat (1,7g) trong axetonitril (5mL), và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C, tại đó nó được khuấy trong thời gian 9 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc để tách loại chất liệu không tan, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng kiểu NH sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: n-hexan:ethyl axetat = 9:1 đến 1:1) để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (1,4g, 89%) dưới dạng dầu không màu.

(3) Điều chế [1-(4-{4-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]butoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl](morpholin-4-yl)metanon

[Công thức 106]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 6 được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là (2R)-1-[3-(4-iodophenoxy)propyl]-2-methylpyrrolidin được thế bằng (2R)-1-[2-(4-iodophenoxy)ethyl]-2-methylpyrrolidin được thu được trong ví dụ 61-(2) (0,8g).

^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 1,10 (d, $J=6,1$ Hz, 3 H), 1,38-1,47 (m, 1 H), 1,63-1,96 (m, 7 H), 2,13-2,12 (m, 2 H), 2,22-2,31 (m, 1 H), 2,79-2,88 (m, 1 H), 3,14-3,21 (m, 1 H), 3,71-3,81 (m, 8 H), 4,12 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H), 6,94-7,11 (m, 2 H), 7,53-7,59 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H)

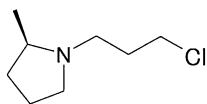
MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 413($M+H$) $^+$

Ví dụ 62

Điều chế [1-(3-flo-4-{3-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl](morpholin-4-yl)metanon

(1) Điều chế (2R)-1-(3-clopropyl)-2-metylpyrolidin

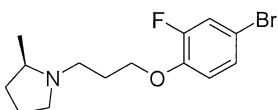
[Công thức 107]



Dung dịch nước natri hydroxit (5 M, 50mL) được bổ sung nhỏ giọt trong bể đá vào dung dịch chứa (R)-2-metylpyrolidin (18,1g) và 1-bromo-3-clopropan (100,1g) trong axeton (360mL), và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C , tại đó hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết với dietyl ete, và lớp hữu cơ được rửa với nước muối, làm khô qua natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel kiểu NH (dung môi rửa giải: n-hexan:etyl axetat = 4:1 đến 1:1) và sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: clorofom:metanol = 9:1) để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (17,8g, 52%) dưới dạng dầu màu vàng.

(2) Điều chế (2R)-1-[3-(4-bromo-2-flophenoxy)propyl]-2-metylpyrolidin

[Công thức 108]

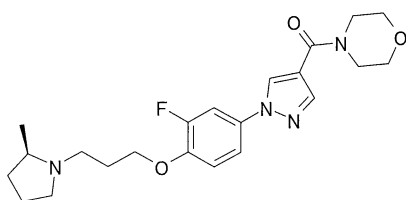


(2R)-1-(3-clopropyl)-2-metylpyrolidin được thu được trong ví dụ 62-(1) (0,40g) được bổ sung vào hỗn dịch chứa 4-bromo-2-flophenol (0,57g) và xesi cacbonat (1,6g) trong axetonitril (2,5mL), và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C , tại đó hỗn hợp

được khuấy trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc để tách loại chất liệu không tan, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel kiểu NH (dung môi rửa giải: n-hexan:ethyl axetat = 10:1 đến 3:1) để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (0,73g, 94%) dưới dạng dầu màu vàng.

(3) Điều chế [1-(3-flo-4-{3-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl](morpholin-4-yl)metanon

[Công thức 109]



Xesi cacbonat (1,6g), đồng iodua (0,1g) và (1R,2R)-N,N'-dimetylxyclohexan-1,2-diamin (0,36mL) được bổ sung vào dung dịch chứa (2R)-1-[3-(4-bromo-2-flophenoxy)propyl]-2-metylpyrolidin được thu được trong ví dụ 62-(2) (0,72g) và morpholin-4-yl(1H-pyrazol-4-yl)metanon (0,45g) trong N,N-dimetylformamit (3mL), và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 130°C, tại đó hỗn hợp được khuấy trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc để tách loại chất liệu không tan, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: clorofom:metanol = 11:1 đến 3:1) và sắc ký cột trên silicagel kiểu NH (dung môi rửa giải: clorofom:metanol = 10:0 đến 100:1) để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (0,34g, 36%) dưới dạng chất rắn không màu.

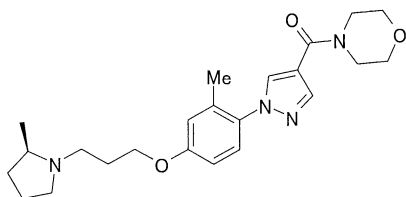
¹H NMR (600 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 1,19 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,37-1,47 (m, 1 H), 1,66-1,74 (m, 1 H), 1,74-1,83 (m, 1 H), 1,87-1,96 (m, 1 H), 1,99-2,18 (m, 2 H), 2,18-2,16 (m, 1 H), 2,18-2,27 (m, 1 H), 2,27-2,35 (m, 1 H), 2,96-3,15 (m, 1 H), 3,13-3,21 (m, 1 H), 3,70-3,81 (m, 8 H), 4,10-4,21 (m, 2 H), 7,12-7,19 (m, 1 H), 7,32-7,37 (m, 1 H), 7,45-7,51 (m, 1 H), 7,76-7,81 (m, 1 H), 8,14 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 417(M+H)⁺

Ví dụ 63

Điều chế [1-(2-metyl-4-{3-[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl](morpholin-4-yl)metanon

[Công thức 110]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 62 được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là 4-bromo-2-flophenol được thế bằng 4-bromo-3-metylphenol.

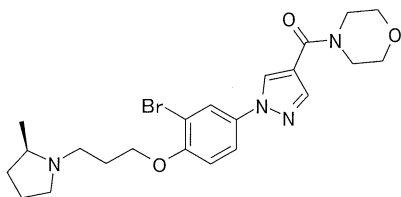
^1H NMR (600 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 1,10 (d, $J=6,1$ Hz, 3 H), 1,39-1,48 (m, 1 H), 1,67-1,74 (m, 1 H), 1,75-1,84 (m, 1 H), 1,89-1,97 (m, 1 H), 1,98-2,16 (m, 2 H), 2,19-2,16 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 2,20-2,25 (m, 1 H), 2,26-2,35 (m, 1 H), 2,95-3,14 (m, 1 H), 3,15-3,22 (m, 1 H), 3,72-3,82 (m, 8 H), 4,12-4,10 (m, 2 H), 6,80 (dd, $J=8,7$, 2,8 Hz, 1 H), 6,84 (d, $J=2,8$ Hz, 1 H), 7,21 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 413($M+H$) $^+$

Ví dụ 64

Điều chế [1-(3-bromo-4-{3-[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl](morpholin-4-yl)metanon

[Công thức 111]



Bromin (0,200g) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 4-{[1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]cacbonyl}morpholin được thu được trong ví dụ 6 (0,500g) trong axit axetic (8,1mL), và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng với dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được làm loãng với dung dịch bão hòa nước

natri bicarbonat và chiết với clorofom. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel kiểu NH (dung môi rửa giải: n-hexan:ethyl axetat = 1:1) để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (0,175g) dưới dạng chất rắn không màu.

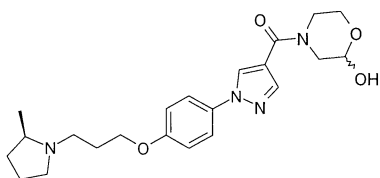
^1H NMR (600 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 1,12-2,37 (m, 12 H), 3,11-3,23 (m, 2 H), 3,71-3,79 (m, 8 H), 4,10-4,17 (m, 2 H), 6,97 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 7,54 (dd, $J=8,7, 2,8$ Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,89 (d, $J=2,8$ Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 477($M+H$) $^+$

Ví dụ 65

Điều chế (2-hydroxymorpholin-4-yl)[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metanon

[Công thức 112]



Thuốc thử Dess-Martin (1,1g) được bổ sung vào dung dịch chứa bis-(2-hydroxyetyl)-amit của axit 1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic thu được trong ví dụ 20 (1,1g) trong clorofom (8mL), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng với nước và chiết với clorofom. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, làm khô qua magiê sulfat và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: clorofom:metanol = 4:1) và ngoài ra được tinh chế bằng TLC điều chế (độ dày 1mm, dung môi phát triển: clorofom:metanol = 9:1) để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (0,122g) dưới dạng chất vô định hình không màu.

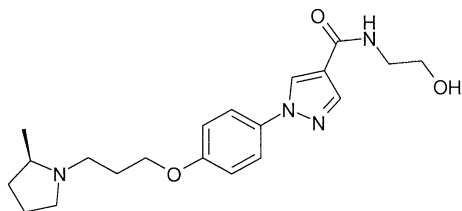
^1H NMR (600 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 1,13 (d, $J=6,1$ Hz, 3 H), 1,40-2,49 (m, 10 H), 2,97-3,17 (m, 1 H), 3,23 (br.s, 1 H), 3,49-4,20 (m, 7 H), 5,17 (t, $J=3,2$ Hz, 1 H), 6,97 (d, $J=8,7$ Hz, 2 H), 7,55 (d, $J=8,7$ Hz, 2 H), 7,87 (br.s, 1 H), 8,19 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 415($M+H$) $^+$

Ví dụ 66

Điều chế N-(2-hydroxyetyl)-1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit

[Công thức 113]



Hỗn hợp chứa axit 1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic hydroclorua được điều chế trong ví dụ 2-(1) (1,10g), 2-amintanol (0,400g), 1-etyl-3-(3-dimetylaminpropyl)cacbodiimit hydroclorua (0,580g), 1-hydroxybenzotriazol monohydrat (0,460g) và N,N-dimetylformamit (10mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: clorofom:metanol = 18:1) để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (0,920g) dưới dạng chất rắn không màu.

^1H NMR (600 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 1,19 (d, $J=6,1$ Hz, 3 H), 1,37-1,47 (m, 1 H), 2,21 (s, 8 H), 2,93-3,25 (m, 2 H), 3,56-3,64 (m, 2 H), 3,79-3,86 (m, 2 H), 4,10-4,19 (m, 2 H), 6,34-6,41 (m, 1 H), 6,97 (d, $J=9,2$ Hz, 2 H), 7,55 (d, $J=9,2$ Hz, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H)

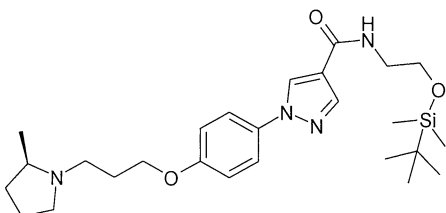
MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 373($M+H$)⁺

Ví dụ 67

Điều chế tert-butyl N-(2-hydroxyetyl)-N-{[1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]cacbonyl}glyxinat

(1) Điều chế N-{2-(tert-butyldimetylsilyloxy)etyl}-1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit

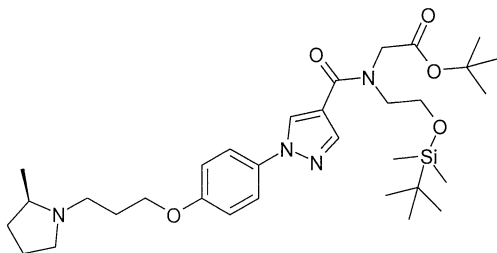
[Công thức 114]



Hỗn hợp N-(2-hydroxyetyl)-1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế trong ví dụ 66 (0,500g), tert-butylclodimetylsilan (0,303g), imidazol (0,273g) và N,N-dimetylformamit (5,1mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng với nước muối và chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô qua magiê sulfat và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: n-hexan:etyl axetat = 1:1) để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (0,550g) dưới dạng chất rắn không màu.

(2) Điều chế tert-butyl N-{2-(tert-butyl dimetylsilyloxy)etyl}-N-{[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]cacbonyl}glyxinat

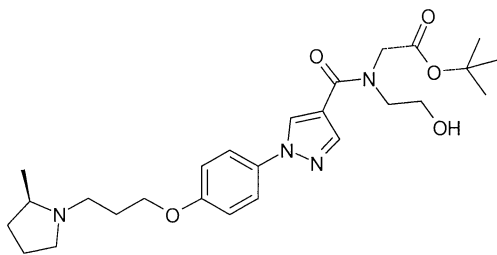
[Công thức 115]



Natri hydrua (55% trong dầu khoáng, 0,158g) được bổ sung vào dung dịch chứa N-{2-(tert-butyl dimetylsilyloxy)etyl}-1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit được điều chế trong ví dụ 67-(1) (0,700g) trong N,N-dimetylformamit (5,1mL), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Tert-butyl 2-bromoaxetat (0,281g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và được khuấy trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng với nước và chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô qua magiê sulfat và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: n-hexan:etyl axetat = 1:1) để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (0,220g) dưới dạng dầu không màu.

(3) Điều chế tert-butyl N-(2-hydroxyetyl)-N-{[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]cacbonyl}glyxinat

[Công thức 116]



Dung dịch chứa tetrabutylamoni florua trong tetrahydrofuran (1,1 M, 0,37mL) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl N-{2-(tert-butyl dimethylsilyloxy)ethyl}-N-{[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbonyl}glyxinat được điều chế trong ví dụ 67-(2) (0,220g) trong tetrahydrofuran (2,1mL), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: clorofom:metanol = 18:1) để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (0,180g) dưới dạng dầu không màu.

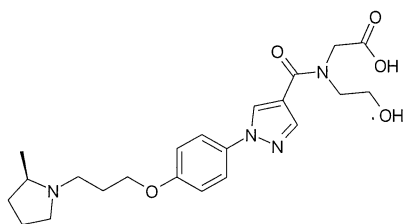
¹H NMR (600 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 1,19 (d, J=6,1 Hz, 3 H), 1,37-2,38 (m, 22 H), 2,92-4,26 (m, 6 H), 6,94-7,20 (m, 2 H), 7,20-7,28 (m, 2 H), 7,49-7,60 (m, 1 H), 7,71-8,42 (m, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z; 487(M+H)⁺

Ví dụ 68

Điều chế N-(2-hydroxyethyl)-N-{[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbonyl}glyxin

[Công thức 117]



Dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (4 M, 4,1mL) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl N-(2-hydroxyethyl)-N-{[1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbonyl}glyxinat được điều chế trong ví dụ 67-(3) (0,218g) trong 1,4-dioxan (4,1mL), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng octadexylsilyl (ODS) sắc ký cột (dung môi rửa giải: axetonitril:nước = 95:5) để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (0,175g) dưới dạng chất vô định hình không màu.

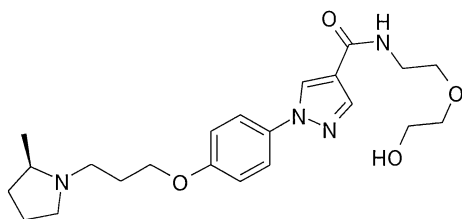
^1H NMR (600 MHz, METANOL- d_3) δ ppm 1,37-1,50 (m, 3 H), 1,70-1,81 (m, 1 H), 1,91-2,34 (m, 5 H), 3,12-3,24 (m, 1 H), 3,43-3,61 (m, 3 H), 3,65-3,83 (m, 5 H), 4,12 (br. s., 4 H), 7,13 (s, 2 H), 7,60-7,66 (m, 2 H), 7,88-8,14 (m, 1 H), 8,30-8,54 (m, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 431(M+H) $^+$

Ví dụ 69

Điều chế N-[2-(2-hydroxyetoxy)etyl]-1-{4-[3-(2-metylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-cacboxamit

[Công thức 118]



Cùng quy trình như được thể hiện trong ví dụ 2-(2) được lặp lại để thu được các hợp chất nêu ở đề mục, ngoại trừ là dung dịch nước amoniac được thế bằng 2-(2-aminetoxy)etanol.

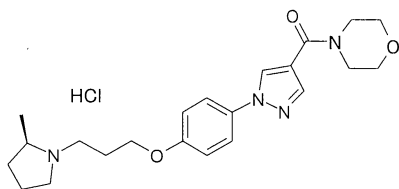
^1H NMR (600 MHz, CLOROFOM- d) δ ppm 1,13-1,13 (m, 3 H), 1,37-2,34 (m, 9 H), 2,94-3,11 (m, 1 H), 3,14-3,21 (m, 1 H), 3,61-3,70 (m, 6 H), 3,76-3,81 (m, 2 H), 4,11-4,19 (m, 2 H), 6,39-6,44 (m, 1 H), 6,97 (d, $J=9,2$ Hz, 2 H), 7,55 (d, $J=9,2$ Hz, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Kép) (Dương) m/z ; 417(M+H) $^+$

Ví dụ 70

Điều chế 4-{[1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]cacbonyl}morpholin monohydroclorua

[Công thức 119]



Dung dịch chứa axit clohydric trong etyl axetat (4 M, 2,46mL) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-([1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbonyl)morpholin được thu được trong ví dụ 6-(2) (2,62g) trong etyl axetat (18mL), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Tinh thể kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được tinh thể thô (2,9g). Hỗn dịch của thu được tinh thể thô trong etanol (9mL) được gia nhiệt dưới hồi lưu để thu được dung dịch, sau đó, được lọc. Sau khi bổ sung etanol (6mL), dịch lọc được khuấy trong thời gian 30 phút trong khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy tiếp trong bể đá trong thời gian 1,5 giờ, và tinh thể kết tủa được thu gom bằng cách lọc và làm khô để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (2,67g) dưới dạng bột không màu.

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,10-1,43 (m, 3 H), 1,54-2,24 (m, 6 H), 2,99-3,23 (m, 2 H), 3,33-3,52 (m, 2 H), 3,47-3,89 (m, 9 H), 4,12-4,19 (m, 2 H), 7,11-7,10 (m, 2 H), 7,73-7,82 (m, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H)

IR (KBr, cm^{-1}) 750, 827, 944, 996, 1048, 1119, 1251, 1439, 1518, 1552, 1602, 2453, 2552, 2865

Phân tích nguyên tố đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3 \times \text{HCl}$

Lý thuyết: C 60,75% H 7,18% N 12,88%

Thực tế: C 60,55% H 7,12% N 12,81%

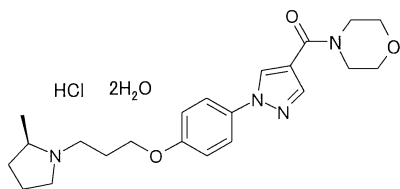
Điểm chảy: 203,1°C

Phân tích nhiệt trọng: không thay đổi đến khi chảy (203,1°C)

Ví dụ 71

Điều chế 4-([1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbonyl)morpholin monohydroclorua dihydrat

[Công thức 120]



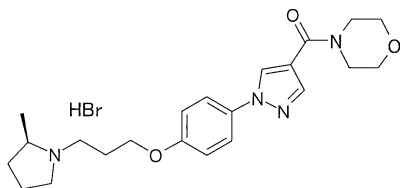
4-([1-(4-{3-[(2R)-2-Methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbonyl)morpholin monohydrochlorua được thu được trong ví dụ 70 được đưa vào tủ sấy được điều chỉnh đến độ ẩm 93% và bảo quản trong 2 ngày để thu được các hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột không màu.

Phân tích nhiệt trọng: 7,32% khử (tương ứng với 2H₂O) ở nhiệt độ 51°C

Ví dụ 72

Điều chế 4-([1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbonyl)morpholin monohydrobromua

[Công thức 121]



Dung dịch chứa axit bromhydric trong etanol (1,5 M, 2,1mL) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-([1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]carbonyl)morpholin được thu được trong ví dụ 6-(2) (1,1g) trong etanol (5mL), và khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, tiếp theo là bổ sung dung dịch etanol:metanol (95:5, 10mL) để thu được dung dịch. Dung dịch này được khuấy trong thời gian 3 giờ trong khi làm lạnh trong bể đá. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc và làm khô để thu được các hợp chất nêu ở đề mục (1,1g) dưới dạng bột không màu.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12-1,43 (m, 3 H), 1,54-1,67 (m, 1 H), 1,84-2,28 (m, 5 H), 3,18-3,18 (m, 2 H), 3,41-3,51 (m, 2 H), 3,57-3,73 (m, 9 H), 4,19-4,16 (m, 2 H), 7,19 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,81 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,91-7,96 (m, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 9,25 (br. s., 1 H)

IR (KBr, cm⁻¹) 751, 828, 944, 996, 1047, 1119, 1251, 1438, 1519, 1552, 1604,

2519, 2603, 2866

Phân tích nguyên tố đối với $C_{22}H_{30}N_4O_3 \times 1HBr$

Lý thuyết: C 55,12% H 6,52% N 11,69%

Thực tế: C 54,99% H 6,44% N 11,67%

Điểm chảy: 202,1°C

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm gắn kết thụ thể H3

Chế phẩm màng chứa tế bào CHO-K1 biểu hiện thụ thể H3 ở người (Euroscreen, ES-392-M, 15µg protein/200µl), R(-)-α-metyl[³H]histamin (Amersham, TRK-1017, hoạt tính đặc hiệu: 1,74 TBq/mmol, 2 nM) và được chất thử nghiệm được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc hút thiết bị lọc kính được xử lý bằng polyetylenimin 0,3% (GF/C). Kính lọc được rửa 5 lần bằng dung dịch rửa Tris-HCl 50mM (pH 7,4) chứa EDTA 5mM. Sau khi rửa, kính lọc được làm khô và chất nhấp nháy được bổ sung vào đó, tiếp theo là đo hoạt tính phóng xạ của chúng trên thiết bị lọc bằng cách sử dụng máy đếm nhấp nháy chất lỏng.

Độ gắn kết R(-)-α-metyl[³H]histamin khi có mặt R(-)-α-methylhistamin 10µM được xác định là gắn kết không đặc hiệu, và sự chênh lệch giữa độ gắn kết toàn phần và gắn kết không đặc hiệu R(-)-α-metyl[³H]histamin được xác định là gắn kết đặc hiệu R(-)-α-metyl[³H]histamin. Nồng độ cố định (2 nM) của R(-)-α-metyl[³H]histamin được cho phản ứng trong điều kiện nêu trên với mỗi nhóm được chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau để thu được đường cong ức chế. Đường cong ức chế được sử dụng để xác định nồng độ (IC_{50}) mỗi nhóm được chất thử nghiệm cần để ức chế 50% gắn kết R(-)-α-metyl[³H]histamin. Giá trị IC_{50} của các hợp chất được điều chế trong ví dụ được thể hiện trong Bảng 1.

[Bảng 1-1]

Ví dụ	IC ₅₀ (nM)
1	24,1
2	6,5
3	4,6
4	33,1
5	10,8
6	4,9
7	12,5
8	24,2
9	8,5
10	49,4
11	1,8
12	19,3
13	6,1
14	13,5
15	1,8
16	5,9
17	3,9
18	3,1
19	5,1
20	6,9
21	5,7
22	2,7
23	2,2
24	3,3
25	3,5
26	2,6
27	1,6
28	3,1
29	N.T.
30	3,3
31	5,1
32	8,3
33	N.T.
34	2,1
35	N.T.

[Bảng 1-2]

Ví dụ	IC ₅₀ (nM)
36	4,1
37	2,1
38	0,9
39	3,5
40	4,4
41	2,1
42	1,7
43	1,1
44	0,8
45	1,1
46	1,4
47	1,5
48	4,1
49	3,1
50	31,9
51	13,7
52	6,1
53	6,1
54	4,1
55	5,2
56	2,8
57	50,7
58	8,7
59	1181
60	1560
61	39,2
62	8,7
63	20,7
64	10,1
65	5,9
66	N.T.
67	N.T.
68	74,8
69	4,6

N.T. là “không được thử nghiệm.”

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm gắn kết [³⁵S]GTP-γ-S

Cùng màng chứa thụ thể H3 ở người như được sử dụng trong ví dụ thử nghiệm 1 (7,5μg protein/100μl), 30μM GDP, 100μM R(-)-α-metylhistamin và các hợp chất thử

thực nghiệm được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, [^{35}S]GTP- γ -S (0,2 nM) được bổ sung và được cho phản ứng trong thời gian thêm 30 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc hút qua kính lọc (GF/C). Kính lọc được rửa ba lần với dung dịch rửa HEPES 20mM (pH 7,4) chứa natri clorua 100mM và magiê clorua 1mM. Sau khi rửa, kính lọc được làm khô và chất nhấp nháy được bổ sung vào đó, tiếp theo là đo hoạt tính phóng xạ của chúng trên máy lọc bằng cách sử dụng máy đếm nhấp nháy chất lỏng.

Mức gắn kết [^{35}S]GTP- γ -S khi không có mặt R(-)- α -metylhistamin được xác định là gắn kết không đặc hiệu, và sự chênh lệch giữa gắn kết toàn phần khi có mặt R(-)- α -metylhistamin và gắn kết không đặc hiệu được xác định là gắn kết đặc hiệu [^{35}S]GTP- γ -S. Nồng độ cố định của [^{35}S]GTP- γ -S (0,2 nM) và R(-)- α -metylhistamin (100 μM) được cho phản ứng trong điều kiện nêu trên với mỗi nhóm được chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau để thu được đường cong ức chế. Đường cong ức chế được sử dụng để xác định nồng độ (IC_{50}) mỗi nhóm được chất thử nghiệm cần có để 50% ức chế of [^{35}S]GTP- γ -S gắn kết. Kết quả là, các hợp chất của ví dụ 6 có trị số IC_{50} bằng 3,1 nM, và các hợp chất của ví dụ 30 có trị số IC_{50} bằng 1,7 nM.

Ví dụ thử nghiệm 3: [^3H]diprenorphin thử nghiệm gắn kết

Ái tính với thụ thể μ được đánh giá trong thử nghiệm gắn kết [^3H]diprenorphin của hãng Cerep, Inc. Chế phẩm thụ thể μ được sử dụng là thụ thể μ tái tổ hợp của người. Thụ thể μ tái tổ hợp của người được ủ với [^3H]diprenorphin (0,4 nM) ở nhiệt độ 22°C trong thời gian 120 phút. Gắn kết [^3H]diprenorphin khi có mặt 1 μM naltrexon được xác định là gắn kết không đặc hiệu, và sự chênh lệch giữa gắn kết toàn phần và gắn kết [^3H]diprenorphin không đặc hiệu được xác định là gắn kết [^3H]diprenorphin đặc hiệu.

Ví dụ thử nghiệm 4: thử nghiệm gắn kết [^3H]DADLE

Ái tính với thụ thể δ được đánh giá trong thử nghiệm gắn kết [^3H]DADLE của hãng Cerep, Inc. Chế phẩm chứa thụ thể δ được sử dụng là thụ thể δ tái tổ hợp của người. Thụ thể δ tái tổ hợp của người được ủ với [^3H]DADLE (0,5 nM) ở nhiệt độ 22°C trong thời gian 120 phút. Gắn kết [^3H]DADLE khi có mặt naltrexon 10 μM được xác định là gắn kết không đặc hiệu, và sự chênh lệch giữa gắn kết toàn phần và gắn kết [^3H]DADLE không đặc hiệu được xác định là gắn kết [^3H]DADLE đặc hiệu.

Ví dụ thử nghiệm 5: Thử nghiệm gắn kết [^3H](+)-pentazocin

Ái tính với thụ thể $\sigma 1$ được đánh giá trong thử nghiệm gắn kết [^3H](+)-pentazocin của hãng Cerep, Inc. Chế phẩm chứa thụ thể $\sigma 1$ được sử dụng là màng chứa tế bào Jurkat. Màng tế bào Jurkat được ủ với [^3H](+)-pentazocin (8 nM) ở nhiệt độ 22°C trong thời gian 120 phút. Gắn kết [^3H](+)-pentazocin khi có mặt 10 μM haloperidol được xác định là gắn kết không đặc hiệu, và sự chênh lệch giữa gắn kết toàn phần và gắn kết [^3H](+)-pentazocin không đặc hiệu được xác định là gắn kết [^3H](+)-pentazocin đặc hiệu.

Ví dụ thử nghiệm 6: Thử nghiệm gắn kết [^3H]U69593

Ái tính với thụ thể κ được đánh giá trong thử nghiệm gắn kết [^3H]U69593 của hãng Cerep, Inc. Chế phẩm chứa thụ thể κ được sử dụng là thụ thể κ tái tổ hợp của chuột cống. Thụ thể κ tái tổ hợp của chuột cống được ủ với [^3H]U69593 (1 nM) ở nhiệt độ 22°C trong thời gian 60 phút. Gắn kết [^3H]U69593 khi có mặt naloxon 10 μM được xác định là gắn kết không đặc hiệu, và sự chênh lệch giữa gắn kết toàn phần và gắn kết [^3H]U69593 không đặc hiệu được xác định là gắn kết [^3H]U69593 đặc hiệu.

Bảng 2 thể hiện % ức chế gắn kết với mỗi nhóm phối tử bị gây ra do các hợp chất theo ví dụ 70 ở 10 μM nồng độ trong ví dụ thử nghiệm 3 đến 6.

[Bảng 2]

Bảng 2 thử nghiệm gắn kết thụ thể Opioid

Thụ thể	% ức chế (10 μM)
μ	3
δ	-1
$\sigma 1$	28
κ	17

Tương tự, trong ví dụ thử nghiệm 5, các hợp chất của ví dụ 54 và 55 ở nồng độ 10 μM thực tế đã thể hiện mức ức chế lần lượt 39% và 3% đối với gắn kết phối tử.

Ví dụ thử nghiệm 7: Thử nghiệm ổn định chuyển hóa ở gan người

Bằng cách sử dụng vi thể gan ở người (Xenotech, H0630), tính được thời gian bán hủy chuyển hóa in vitro. Dung dịch phản ứng (300mL) được điều chế để chứa các

hợp chất thử nghiệm ở 1 μ M trong dung dịch đệm Na-K-phosphat 250mM (pH 7,4) chứa, ở nồng độ cuối, MgCl₂ 2,4mM, glucoza-6-phosphat (G-6-P) 1,5mM, glucoza-6-phosphat dehydroaza (G-6-P DH) 0,18 U/mL, KCl 69mM, β -nicotinamit-adenin dinucleotit phosphat 0,16mM, dạng oxy hóa (NADP) và 1mg protein vi thể /mL. Sau khi ủ sơ bộ ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 5 phút, dung dịch NADP được bổ sung để khơi mào phản ứng. Thời gian ủ được ấn định là 0, 10, 20, 30, 45 hoặc 60 phút. Phản ứng được ngừng bằng cách bổ sung dung dịch CH₃CN:CH₃OH (1:1) với cùng thể tích như dung dịch phản ứng. Mẫu sau phản ứng được ly tâm ở 3639 x g ở nhiệt độ 4°C trong thời gian 10 phút, và dịch nổi thu được được phân tích bằng LC/MS. Bằng cách sử dụng khoảng thời gian quan sát được hiện tượng đường nằm ngang, thời gian bán hủy chuyển hóa tính được từ đường dốc. Kết quả là, các hợp chất của ví dụ 6 thực tế có thời gian bán hủy chuyển hóa là 180 phút hoặc dài hơn.

Ví dụ thử nghiệm 8: Thử nghiệm nhận thức xã hội

Các thử nghiệm này được thực hiện trên chuột cống Sprague-Dawley (đực) theo phương pháp đã được báo cáo (Shimazaki et al., European Journal of Pharmacology, 575, 94-97, 2007). Các con chuột trưởng thành (9 tuần tuổi) được nhốt vào lồng thử nghiệm và được để thích nghi trong thời gian 30 phút. Sau 30 phút, các con chuột thiếu niên (4 tuần tuổi) được đưa vào cùng lồng thử nghiệm chứa chuột trưởng thành, và để yên trong thời gian 5 phút. Trong 5 phút này, đo thời gian để chuột trưởng thành thể hiện tập tính xã hội (khụt khịt, xù lông, lại gần) đối với chuột thiếu niên (thời gian thăm dò thứ nhất). Sau đó, các con chuột được bỏ ra khỏi lồng thử nghiệm và cho quay lại lồng ban đầu của chúng. Sau thời gian 85 phút, chuột trưởng thành được đưa trở lại lồng thử nghiệm và để thích nghi trong thời gian 30 phút. Cũng vẫn chuột thiếu niên như được sử dụng trong thời gian thăm dò đầu tiên được đưa vào lồng thử nghiệm, tiếp theo là đo thời gian để chuột trưởng thành thể hiện tập tính xã hội (khụt khịt, xù lông, lại gần) đối với chuột thiếu niên trong thời gian 5 phút (thời gian thăm dò thứ hai). Nhận thức xã hội được thể hiện ở dạng tỷ số thời gian thăm dò thứ hai/ thời gian thăm dò thứ nhất. Chất thử nghiệm (các hợp chất của ví dụ 70) được sử dụng qua đường miệng cho chuột trưởng thành ngay sau tập tính xã hội đầu tiên của nó. Kết quả thu được được thể hiện trong Bảng 3.

[Bảng 3]

	Tỷ số (thời gian thăm dò thứ hai/ thời gian thăm dò thứ nhất)
Nhóm sử dụng chất dẫn	$0,87 \pm 0,15$
Nhóm sử dụng chất thử nghiệm (10mg/kg)	$0,66 \pm 0,16$ ^{p<0,11}

n=18, ý nghĩa thống kê được phân tích bằng thử nghiệm t

Chất nhóm thử nghiệm có tỷ số (thời gian thăm dò thứ hai/ thời gian thăm dò thứ nhất) giảm đáng kể nếu so với nhóm sử dụng chất dẫn, do đó chỉ ra rằng chất thử nghiệm có tác dụng gia tăng về chức năng nhận thức.

Ví dụ thử nghiệm 9: Thử nghiệm phân bố ở chuột

Chuột cống SD được sử dụng và cho sử dụng qua đường miệng một lần với các hợp chất của ví dụ 70 với liều 3mg/kg (2,75mg/kg dưới dạng tự do) để xác định phân bố trong mô của các hợp chất trong huyết tương, não, gan, thận, lá lách, phổi, tim, cơ, mỡ, ruột, tủy xương và tuyến tiền liệt ở thời điểm 1, 2, 4, 8 và 24 giờ sau khi sử dụng. Để định lượng, sắc ký lỏng hiệu năng cao /phổ khối tandem (LC-MS/MS) được sử dụng. Kết quả là, trong trường hợp các hợp chất của ví dụ 70, dạng không thay đổi và chất chuyển hóa cơ bản của dạng tự do (nghĩa là, các hợp chất của ví dụ 6) thực tế được thải trừ nhanh ra khỏi mỗi cơ quan.

Ví dụ thử nghiệm 10: Thử nghiệm độc tế bào

Tế bào CHL/IU được lấy từ phổi chuột đồng Trung Quốc (DS Pharma Biomedical Co., Ltd., Japan) được nhân giống, và môi trường được đưa lên môi trường khác vào ngày tiếp theo (MEM + 2mM L-Glutamin + 10% CS (tất cả được mua từ Invitrogen)) chứa các hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau, tiếp theo là nuôi cấy trong thời gian 48 giờ. Bằng cách sử dụng bộ kit đếm tế bào -8 (Dojindo Laboratories, Japan), tỷ lệ sống sót của tế bào được xác định để thu được đường cong mà trục tung là nồng độ các hợp chất thử nghiệm và trục hoành là tỷ lệ sống. Đường cong thu được theo cách như thế được sử dụng để xác định nồng độ của thử nghiệm các hợp chất tại đó tỷ lệ sống là 50%. Kết quả là, nồng độ này là 275, 441 và >640µmol/L đối với các hợp chất lần lượt của ví

dự 56, 62 và 70.

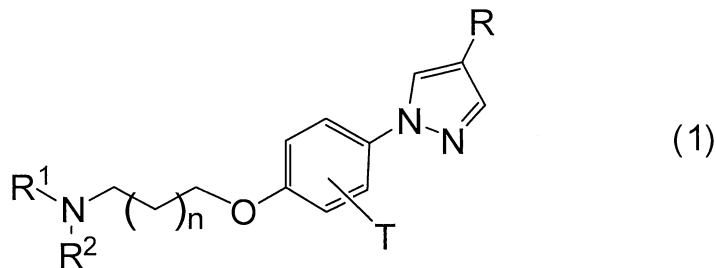
Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Sáng chế bao gồm dược phẩm có tác dụng ức chế mạnh đối với sự gắn kết với thụ thể histamin H3 và được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị rối loạn qua trung gian thụ thể histamin H3 như chứng suy giảm trí nhớ, bệnh Alzheimer, rối loạn tăng động thiếu chú ý, tâm thần phân liệt, động kinh, co giật trung tâm, rối loạn ăn uống, béo phì, đái tháo đường, tăng lipit máu, rối loạn giấc ngủ, chứng ngủ rũ, hội chứng ngưng thở trong khi ngủ, rối loạn nhịp ngày đêm, trầm cảm, viêm mũi dị ứng hoặc bệnh khác. Sáng chế được dự đoán là đóng góp đáng kể vào việc phát triển công nghiệp dược phẩm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất phenylpyrazol có công thức sau hoặc muối được dụng của nó:

[Công thức 1]



trong đó:

R^1 và R^2 , có thể giống nhau hoặc khác nhau, mỗi nhóm là C_1 - C_6 alkyl hoặc C_3 - C_8 xycloalkyl, hoặc

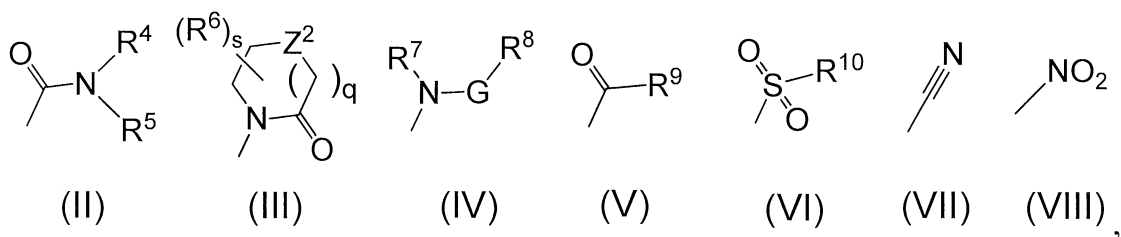
R^1 và R^2 được liên kết với nhau cùng với nguyên tử nitơ liên kề với chúng để tạo ra dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh (trong đó dị vòng no này có thể được thế bằng halogen hoặc C_1 - C_6 alkyl),

n là số nguyên từ 0 đến 2,

T là nguyên tử hydro, halogen hoặc C_1 - C_6 alkyl, và

R là nhóm có công thức bất kỳ trong số các công thức từ (II) đến (VIII):

[Công thức 2]



trong đó Z^2 là $-CH_2-$, $-O-$ hoặc $-NR^{11}-$,

q là số nguyên từ 0 đến 1,

s là số nguyên từ 0 đến 2,

R^4 và R^5 , có thể giống nhau hoặc khác nhau, mỗi nhóm là nguyên tử hydro, C_1 - C_6 alkyl (trong đó C_1 - C_6 alkyl này có thể được thế bằng halogen, C_3 - C_8 xycloalkyl, C_1 - C_6

alkoxy, hydroxy, hydroxy- C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_7 alkoxyacarbonyl hoặc cacboxy), C_3-C_8 xycloalkyl (trong đó C_3-C_8 xycloalkyl này có thể được thế bằng halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy hoặc hydroxy) hoặc công thức $-(CH_2)_m-Ar^1$ (trong đó Ar^1 là aryl (trong đó aryl này có thể được thế bằng halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano) hoặc heteroaryl (trong đó heteroaryl này có thể được thế bằng halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano), và m là số nguyên từ 0 đến 2),

R^6 là halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, hydroxy hoặc oxo (với điều kiện nếu Z^2 là $-CH_2-$, thì nguyên tử hydro có thể được thế bằng R^6),

R^7 là nguyên tử hydro hoặc C_1-C_6 alkyl,

R^8 là C_1-C_6 alkyl (trong đó C_1-C_6 alkyl này có thể được thế bằng halogen, C_3-C_8 xycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy hoặc hydroxy), C_3-C_8 xycloalkyl (trong đó C_3-C_8 xycloalkyl này có thể được thế bằng halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy hoặc hydroxy), C_1-C_6 alkoxy (trong đó C_1-C_6 alkoxy này có thể được thế bằng halogen, C_3-C_8 xycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy hoặc hydroxy) hoặc công thức $-(CH_2)_l-Ar^2$ (trong đó Ar^2 là aryl (trong đó aryl này có thể được thế bằng halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano) hoặc heteroaryl (trong đó heteroaryl này có thể được thế bằng halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano), và l là số nguyên từ 0 đến 2),

G là $-CO-$ hoặc $-SO_2-$,

R^9 là C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, aryl (trong đó aryl này có thể được thế bằng halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano) hoặc heteroaryl (trong đó heteroaryl này có thể được thế bằng halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano),

R^{10} là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, amino, C_1-C_6 alkylamino, C_2-C_{12} dialkylamino, dị vòng no có từ 4 đến 7 cạnh (trong đó dị vòng no này có thể được thế bằng halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano), aryl (trong đó aryl này có thể được thế bằng halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano) hoặc heteroaryl (trong đó heteroaryl này có thể được thế bằng halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, hydroxy hoặc xyano), và

R^{11} là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl.

2. Hợp chất phenylpyrazol hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó trong công

thức (1),

n là 1,

T là nguyên tử hydro hoặc halogen, và

R^1 và R^2 được liên kết với nhau cùng với nguyên tử nitơ liền kề với chúng để tạo ra dị vòng no có từ 5 đến 6 cạnh (trong đó dị vòng no này có thể được thế bằng C_1-C_6 alkyl).

3. Hợp chất phenylpyrazol hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó trong công thức (1), R có công thức (II).

4. Hợp chất phenylpyrazol hoặc muối được dụng của nó theo điểm 2, trong đó trong công thức (1), R có công thức (II).

5. Hợp chất phenylpyrazol hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó trong công thức (1), R có công thức (III).

6. Hợp chất phenylpyrazol hoặc muối được dụng của nó theo điểm 2, trong đó trong công thức (1), R có công thức (III).

7. Hợp chất phenylpyrazol hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

1-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit,

1-(4-{3-[(2S)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit,

N-tert-butyl-1-{4-[3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-cacboxamit,

N-tert-butyl-1-{4-[3-(2,5-dimethylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-cacboxamit,

N-tert-butyl-1-[4-(3-pyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl]-1H-pyrazol-4-cacboxamit,

N-tert-butyl-1-{4-[3-(diethylamino)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-cacboxamit,

N-(4-flophenyl)-1-{4-[3-(2-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-cacboxamit,

N-(4-flophenyl)-1-[4-(3-pyrolidin-1-ylpropoxy)phenyl]-1H-pyrazol-4-cacboxamit,

N-(4-metylphenyl)-1-{4-[3-(2-metylpyrolidin-1-yl)propoxy]phenyl}-1H-pyrazol-4-cacboxamit,

4-flobenzylamit của axit 1-{4-[3-(2-metylpyrolidin-1-yl)-propoxy]-phenyl}-1H-pyrazol-4-cacboxylic,

dimetylmit của axit 1-{4-[3-(2-metylpyrolidin-1-yl)-propoxy]-phenyl}-1H-pyrazol-4-cacboxylic,

bis-(2-hydroxyetyl)-amit của axit 1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxylic,

N-(2-hydroxyetyl)-1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit,

tert-butyl N-(2-hydroxyethyl)-N-{[1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]cacbonyl}glyxinat,

N-(2-hydroxyetyl)-N-{[1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]cacbonyl}glyxin, và

N-[2-(2-hydroxyetoxy)etyl]-1-(4-{3-[(2R)-2-metylpyrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-1H-pyrazol-4-cacboxamit.

8. Dược phẩm chứa hợp chất phenylpyrazol hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 làm thành phần hoạt tính.

9. Dược chất để phòng ngừa hoặc điều trị chứng suy giảm trí nhớ, bệnh Alzheimer, rối loạn tăng động thiếu chú ý, tâm thần phân liệt, động kinh, co giật trung tâm, rối loạn ăn uống, béo phì, đái tháo đường, tăng lipit máu, rối loạn giấc ngủ, chứng ngủ rũ, hội chứng ngưng thở trong khi ngủ, rối loạn nhịp sống, trầm cảm hoặc viêm mũi dị ứng, chứa hợp chất phenylpyrazol hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số điểm từ 1 đến 7 làm thành phần hoạt tính.