(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) **1-0022579**

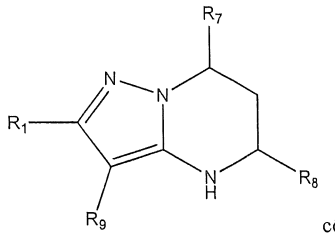
(51)[7] **C07D 471/04**, A61K 31/519, A61P 37/00

(13) **B**

(21) 1-2014-03984
(22) 31.05.2013
(86) PCT/US2013/043679 31.05.2013
(87) WO2013/181579 05.12.2013
(30) 61/654,023 31.05.2012 US
(45) 25.12.2019 381
(43) 27.04.2015 325
(73) EISAI R & D MANAGEMENT CO., LTD. (JP)
6-10, Koishikawa 4-Chome, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, Japan
(72) HAWKINS, Lynn D. (US), BOIVIN, Roch (CA), CARLSON, Eric (US), ENDO, Atsushi (JP), HANSEN, Hans (DE), ISHIZAKA, Sally (US), MACKEY, Matthew (US), NARAYAN, Sridhar (IN), SATOH, Takashi (US), SCHILLER, Shawn (US)
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT TETRAHYDROPYRAZOLOPYRIMIDIN LÀM CHẤT ĐỐI KHÁNG HOẶC CHẤT ỨC CHẾ THỤ THỂ GIỐNG TOLL 7 VÀ/HOẶC 8 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



công thức (I)

hoặc muối dược dụng của nó, hoặc chất đồng phân lập thể của nó, hoặc hỗn hợp của chất đồng phân lập thể của nó như được xác định trong điểm 1. Các hợp chất này hoạt động như là chất đối kháng hoặc các chất ức chế đối với các thụ thể giống Toll 7.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất tetrahydropyrazolopyrimidin ("THPP") và các dược chất chứa một hoặc nhiều trong các hợp chất này làm (các) thành phần hoạt tính. Cụ thể hơn, các phương án của sáng chế đề cập đến hợp chất THPP mà hoạt động như là chất đối kháng hoặc chất ức chế đối với các thụ thể giống Toll (TLR) 7 và 8, và sử dụng nó trong dược phẩm có tác dụng để điều trị bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE) và bệnh viêm thận luput.

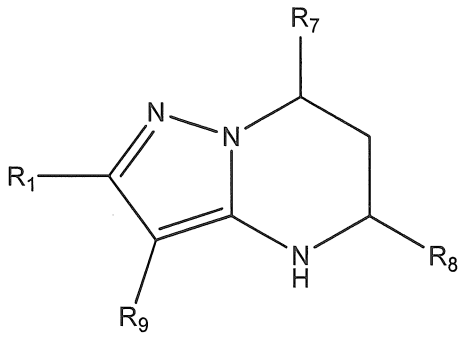
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE) và bệnh viêm thận luput là các bệnh tự miễn được đặc trưng bởi viêm và tổn thương mô. Ví dụ, SLE có thể gây tổn thương da, gan, thận, khớp, phổi, và hệ thần kinh trung ương. Những người bị SLE có thể trải qua các triệu chứng chung như rất mệt mỏi, các khớp đau và sưng phồng, sốt không rõ nguyên nhân, phát ban da, và loạn chức năng thận. Do sự tác động trên các cơ quan khác nhau giữa các bệnh nhân, các triệu chứng có thể thay đổi. SLE chủ yếu là bệnh ở những phụ nữ trẻ hơn, phát bệnh mạnh nhất ở độ tuổi nằm trong khoảng từ 15 đến 40 tuổi và ở phụ nữ tỷ lệ hiện hành cao gấp khoảng 10 lần so với nam giới.

Những phương pháp điều trị hiện tại đối với SLE thường liên quan đến các thuốc điều hòa miễn dịch như hydroxycloroquin, prednison, và xyclophosphamit. Tất cả các thuốc này có thể có tác dụng phụ gây giới hạn liều.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, để giải quyết các vấn đề còn tồn tại nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được đặc trưng bởi sự hoạt hóa thụ thể giống Toll 7 hoặc 8 ở bệnh nhân. Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):

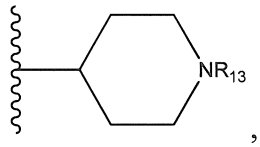


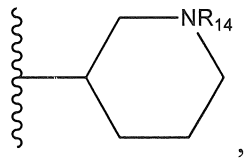
công thức (I)

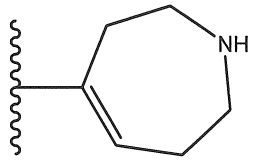
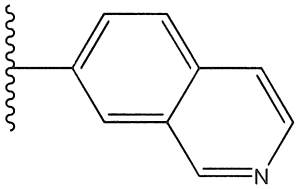
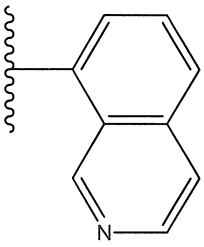
hoặc muối dược dụng của nó, hoặc chất đồng phân lập thể của nó hoặc hỗn hợp của chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

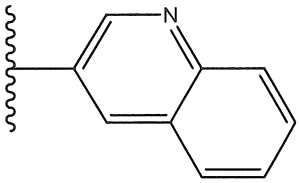
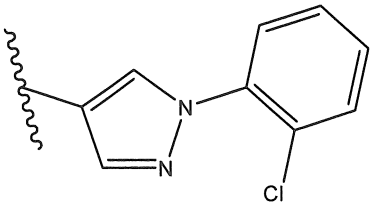
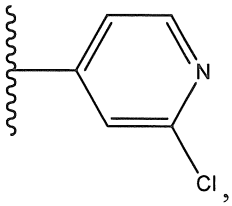
R_1 là piperidinyl tùy ý được thế, pyridyl tùy ý được thế, pyrolyl tùy ý được thế, pyroldinyl tùy ý được thế, thiazolyl tùy ý được thế, 1,4-dimetylthiazolyl, 2-etyl-4-metylthiazolyl, 2-isopropylthiazol-5-yl, thiazolyl, 3-etylthiazol-5-yl, 1-metylsulfonylpiperidin-4-yl, hoặc

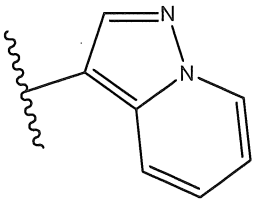
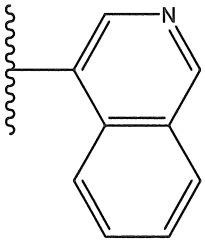
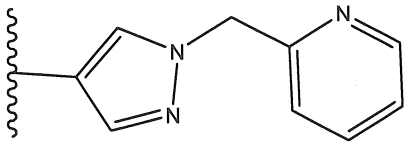
R_1 là -C(O)Z, trong đó Z là piperazinyl, piperidinyl propyl, (*S*)-2-(3 etylpiperazin-1-yl), pyrolopyrolyl tùy ý được thế, piperidin-3-ylamino, hoặc,

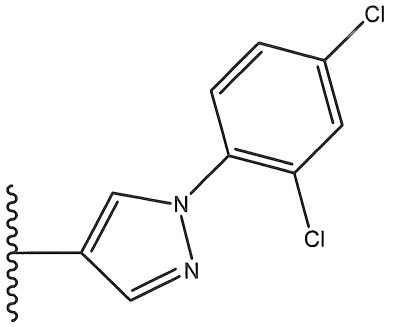
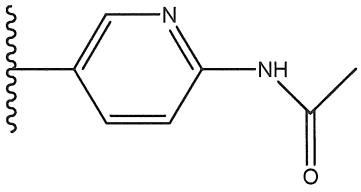
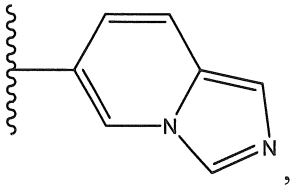
R_1 là  , trong đó R_{13} là H, metylpyrazolyl, metylimidazolyl, benzyl, 3-hydroxybutyl, 3-(dimetylamino)-2,2-dimetylpropyl, etylamit, metylpyridyl, metylsulfonyl, (1-metylimidazol-2-yl)metyl, (1,5-dimetylimidazol-4-yl)metyl, (1-metylpyrol-2-yl)metyl, hoặc trong đó R_{13} là C(O)W, trong đó W là $–N(CH_3)_2$, piperidinyl, piperazinyl, hoặc morpholinyl, hoặc,

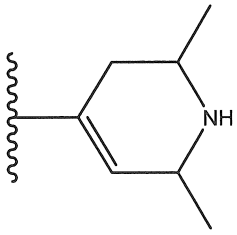
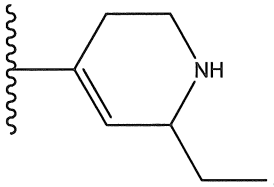
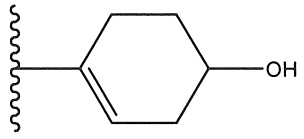
R_1 là  , trong đó R_{14} là $–C(O)CH_3$, H, hoặc (1-metylpyrol-2-yl)metyl, hoặc,

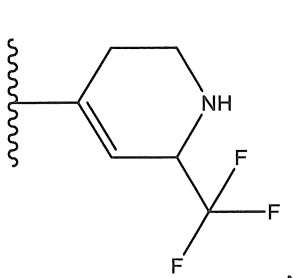
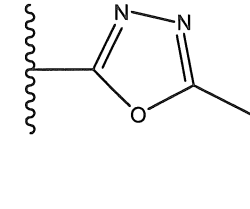
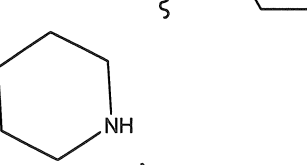
R_1 là  ,  ,  ,

 ,  ,  ,

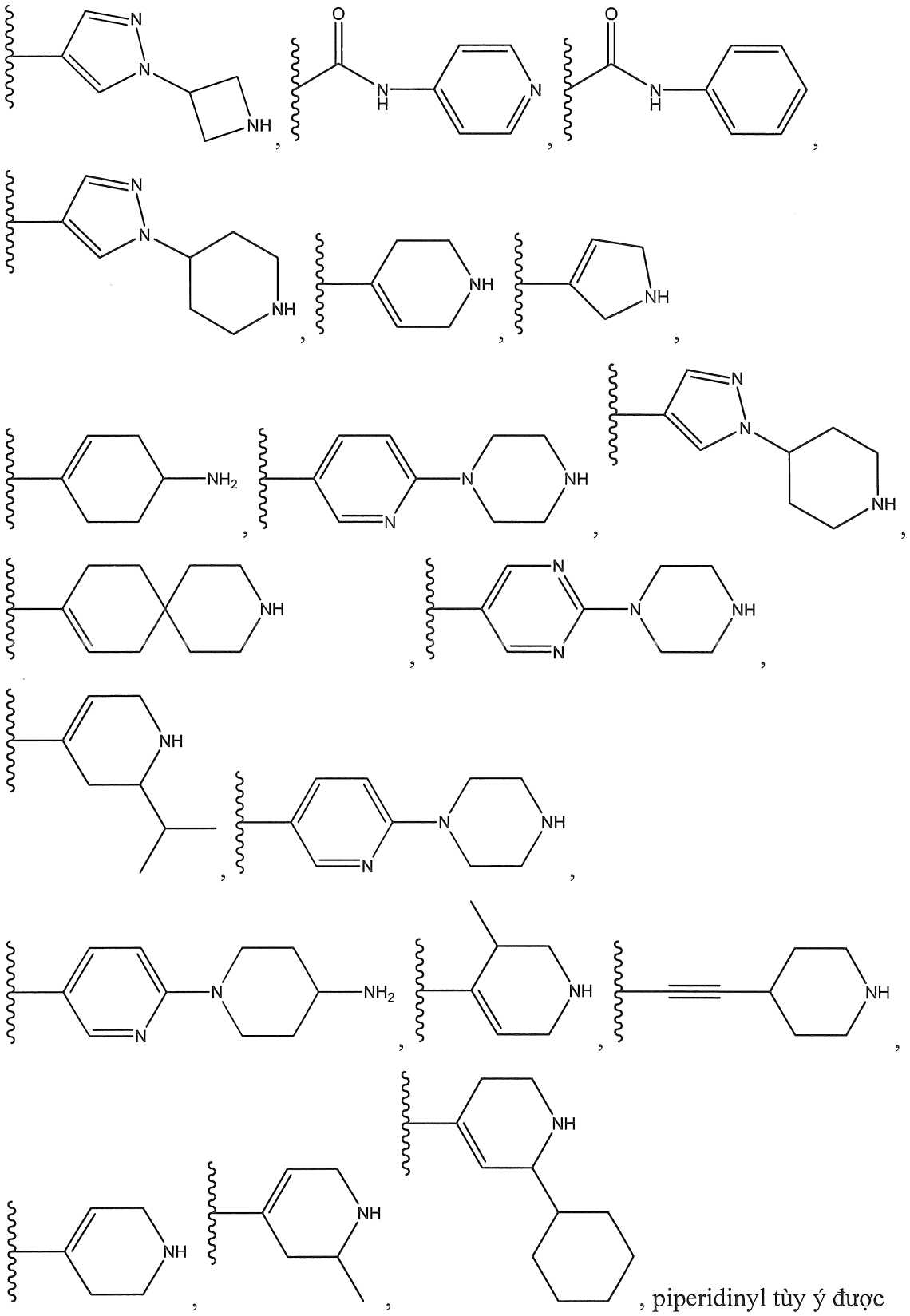
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

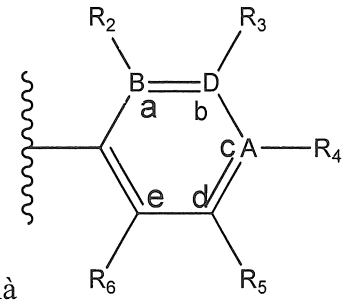
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

, , ,



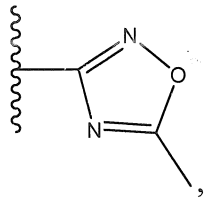
, piperidinyl tùy ý được thế, piperazinyl tùy ý được thế, pyrazolyl tùy ý được thế, pyrolyl tùy ý được thế, hoặc

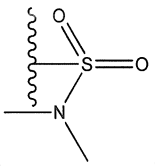
R_1 là 

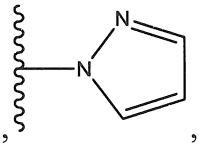
, trong đó A, B, và D đều có thể là cacbon, hoặc trong đó hai trong số A, B, và D là cacbon và nguyên tử còn lại là nitơ, hoặc trong đó một trong số A, B, và D là cacbon và hai nguyên tử còn lại là nitơ; và nếu A là nitơ thì không có R_4, nếu B là nitơ thì không có R_2, và nếu D là nitơ thì không có R_3; và trong đó:

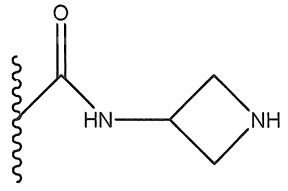
R_2 là H, $-CH_3$, hoặc F, hoặc, cùng với R_3 và các nguyên tử ở các vị trí a và b, tạo thành pyridin tùy ý được thế hoặc pyrazol; và trong đó:

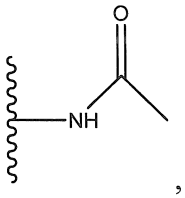
R_3 là H, F, Cl, -CN, $-CH_3$, $-OCH_3$, -OH, $-NH_2$, metylsulfonyl,

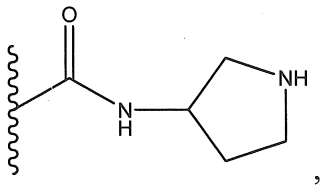


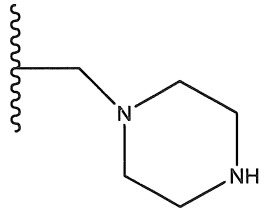
,


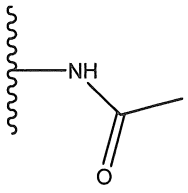
,


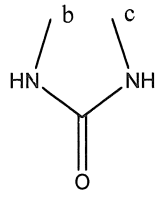
,


,


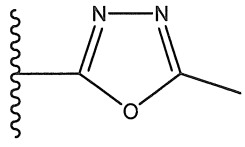
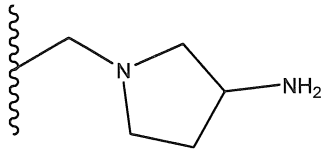
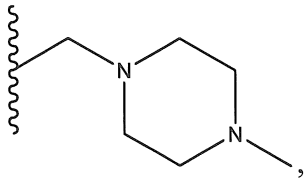
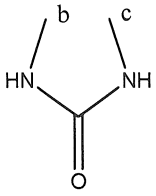
,


,


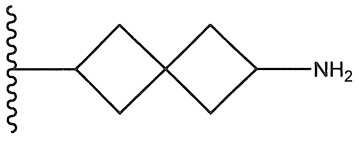
,


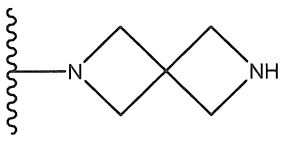
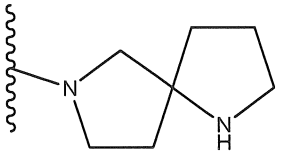
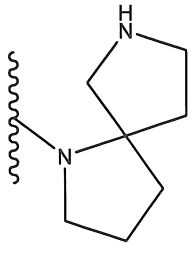
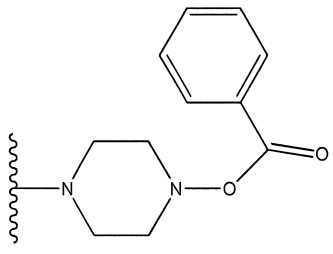
, hoặc, cùng với R_4 và các nguyên tử ở b và c, tạo ra benzen tùy ý được thế, imidazol tùy ý được thế, pyrazol tùy ý được thế, pyrazolidin tùy ý được thế, imidazolidin tùy ý được thế, isothiazol tùy ý được thế, 

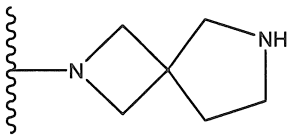
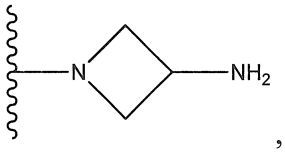
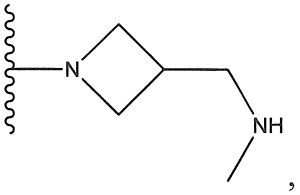
hoặc, cùng với R_2 và các nguyên tử ở a và b, tạo thành pyridin tùy ý được thế hoặc pyrazol tùy ý được thế; và trong đó:

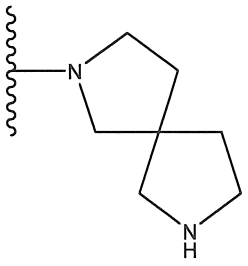
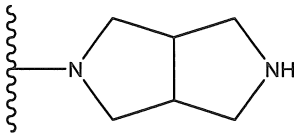
R_4 là F, -CN, $-OCH_3$, -OEt, H, Cl, Br, $-NH-C(O)-CH-(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2OH$,  ,  ,  , piperazinyl tùy ý được thế, piperidinyl tùy ý được thế, pyrazolyl tùy ý được thế, pyrolyl tùy ý được thế, 4-hydroxypiperizin-1-yl, piperidinyl tùy ý được thế không gắn với nhóm phenyl qua nitơ, hoặc, cùng với R_3 và các nguyên tử ở b và c, tạo ra vòng pyrazol tùy ý được thế hoặc  , hoặc, cùng với R_5 và các nguyên tử ở c và d, tạo ra vòng pyrazol tùy ý được thế hoặc vòng pyrol tùy ý được thế, hoặc,

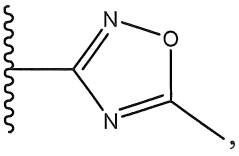
R_4 là–(q)-C(O)X, trong đó q là liên kết, là -NH-, hoặc là $-CH_2-$, và

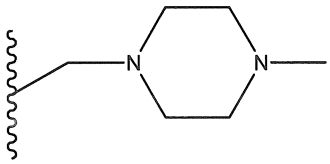
trong đó X là $-NR_{11}R_{12}$, trong đó cả R_{11} và R_{12} đều là H, $-CH_2CH_3$, hoặc $-CH_3$, hoặc trong đó một trong số R_{11} và R_{12} là H và nhóm còn lại là 1,1-dimetyletyl, xyclobutyl, xyclopropyl, alkyl thấp, rượu metylic, rượu etylic, rượu propylic, xyclobutylmetyl; 2,3-dihydroxypropyl, benzyl, azetidinyl, piperidinyl tùy ý được thế, piperazinyl tùy ý được thế, pyrazolyl tùy ý được thế, pyrolyl tùy ý được thế, azetidinyl tùy ý được thế, $-CH_2-NH-CH_3$, rượu, $-OCH_3$, hoặc  , hoặc

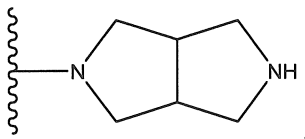
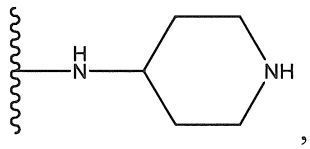
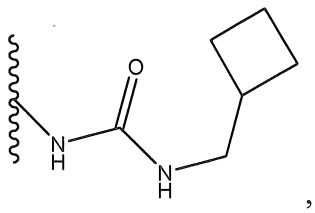
trong đó X là pyrolidinyl tùy ý được thế, piperidinyl tùy ý được thế, pyrolidinyl tùy ý được thế, piperazinyl tùy ý được thế, hoặc morpholinyl tùy ý được thế,  ,  ,  , 

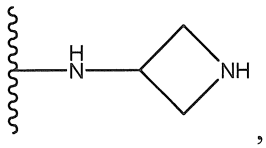
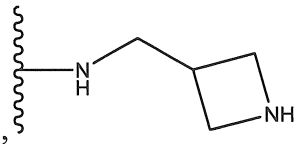
 ,  ,  ,

 , hoặc  ; và trong đó:

R_5 là H, F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, pyrolyl, $-CH_2OH$, $-NH_2$, -OH,  ,

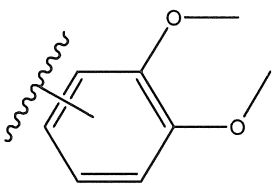
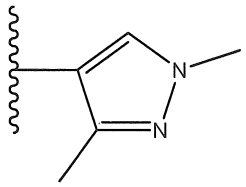
 , hoặc, cùng với R_4 và các nguyên tử ở c và d, tạo ra benzen tùy ý được thế, pyrazol tùy ý được thế, piperidinyl tùy ý được thế, piperazinyl tùy ý được thế, hoặc vòng pyrol tùy ý được thế, hoặc, cùng với R_6 và các nguyên tử ở d và e, tạo thành pyridin tùy ý được thế, hoặc R_5 là C(O)Y, trong đó Y là $–NH_2$, $-N(CH_3)_2$, piperazinyl tùy ý được thế, piperidinyl tùy ý được thế, piperidinyl tùy ý được thế, piperazinyl tùy ý được thế, pyrazolyl tùy ý được thế, pyrolyl tùy ý được thế,

 ,  ,  ,

 ,  ; và trong đó:

R_6 là H, F, $-CH_3$, $-CF_3$, hoặc, cùng với R_5 và các nguyên tử ở c và d, tạo ra benzen tùy ý được thế hoặc pyrazol tùy ý được thế; và trong đó:

R_7 là H, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$, $-CH_3$, hoặc $-C(CH_3)_3$; và trong đó:

R_8 là  hoặc  ; và trong đó:

R_9 là Br, Cl, F, I, hoặc H.

Theo một số phương án của sáng chế, một hoặc nhiều điều kiện được áp dụng. Các điều kiện này thường loại trừ một hoặc nhiều hợp chất mà mặt khác có thể được bao gồm trong các loại đã nêu. Khi xem xét các điều kiện dưới đây, cần hiểu rằng sự đảo ngược cũng đúng. Ví dụ, với điều kiện là nếu R_4 là F: thì R_2 không là CH_3 hoặc F, cũng là đúng nếu R_2 được chọn là $–CH_3$ hoặc F, thì R_4 không là F. Cũng được lưu ý là khi điều kiện được nêu ở dạng một loạt mệnh đề, thì mệnh đề sau không được đề cập đến trừ khi được thể hiện trực tiếp ở dạng điều kiện ở bất kỳ chỗ nào trong tài liệu này. Ví dụ, nếu điều kiện nêu rằng nếu R_4 là F: thì R_2 không là $–CH_3$ hoặc F; và R_3 không là $–CH_3$, thì ngụ ý này không chỉ là do chỉ một mình ý nghĩa nếu R_3 là $–CH_3$, thì R_2 không là $–CH_3$ hoặc F.

Một hoặc nhiều điều kiện sau có thể được áp dụng trong các phương án khác nhau được thể hiện ở đây:

nếu R_4 là F: thì R_2 không là $–CH_3$ hoặc F; R_3 không là $–CH_3$, -CN, F, Cl, hoặc $–OCH_3$; R_5 không là $–CH_3$, F, Cl, hoặc $–OCH_3$; thì R_6 không là $–CH_3$ hoặc F;

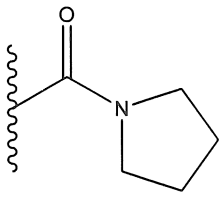
nếu R_4 là Cl: thì R_2 không là F; R_3 không là F hoặc –CN; R_5 không là F, -CN, hoặc $–C(O)N(CH_3)_2$; R_6 không là $–CF_3$ hoặc F; D không là nitơ; và R_5 là $–C(O)NH_2$ hoặc một trong số R_2, R_3, R_5, thì R_6 là $–CH_3$;

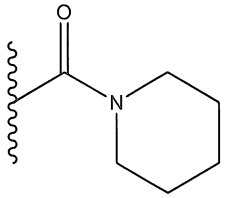
nếu R_4 là $–CH_3$: thì R_3 không là F; R_5 không là F; thì R_5 và R_6 không tạo ra pyrimidin cùng với các nguyên tử ở d và e;

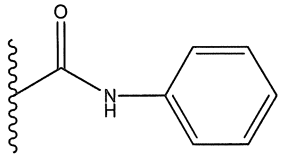
nếu R_4 là $–OCH_3$: thì R_2 không là F; R_3 không là Cl hoặc $–OCH_3$, R_5 không là Cl hoặc $–OCH_3$; thì R_6 không là F hoặc $–CF_3$;

nếu R_4 là –CN: thì R_2 không là F; R_3 không là Cl, F, hoặc $–OCH_3$, R_5 không là Cl, F, hoặc $–OCH_3$; thì R_6 không là F;

nếu R_4 là $–OCH_2CH_3$: thì R_3 không là Cl hoặc F; R_5 không là Cl hoặc F; thì R_6 không là $-CF_3$;

nếu R_4 là  : thì R_3 không là H hoặc F; và R_5 không là H hoặc F;

nếu R_4 là  : ít nhất một trong số R_2, R_3, R_5, và R_6 không là H;

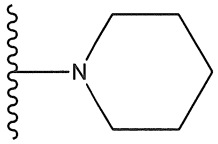
nếu R_4 là  : thì R_3 không là F; thì R_5 không là F;

nếu R_2 là F: thì R_3 không là $–OCH_3$ hoặc F; R_5 không là –CN; thì ít nhất một trong số R_3, R_4, R_5, và R_6 không là H;

nếu R_2 là Cl: thì R_3 không là F;

nếu R_2 là $–CH_3$: thì R_3 không là Cl; ít nhất một trong số R_3, R_4, R_5, và R_6 không là $–CH_3$; thì R_4 và R_5 không tạo ra vòng pyrazolyl với các nguyên tử ở c và d;

nếu R_3 là $–OCH_3$: thì R_2 không là F; và R_6 không là F;

nếu R_3 là F: thì R_2 không là $–OCH_3$; và X không là  ;

nếu R_3 là Cl: thì R_5 không là Cl; R_{11} không là benzyl; và R_{12} không là benzyl;

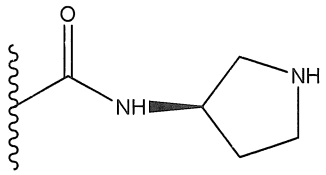
nếu R_5 là Cl, R_6 không là $–CH_3$; R_{11} không là benzyl; và R_{12} không là benzyl;

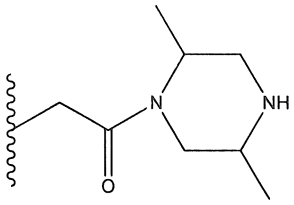
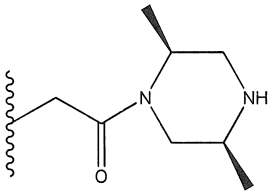
nếu R_5 là F hoặc $–OCH_3$: thì R_6 không là F;

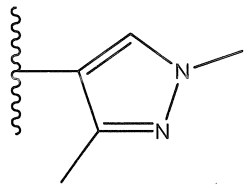
nếu R_6 là F: ít nhất một trong số R_2, R_3, R_4, và R_5 không là H;

nếu R_3 và R_5 là H: thì R_{11} không là xyclopropyl; và R_{12} không là xyclopropyl;

nếu R_9 là Cl, R_1 không là nhóm amit;

nếu B là nitơ và A và D là cacbon: thì R_4 không thể là –CN hoặc  ;

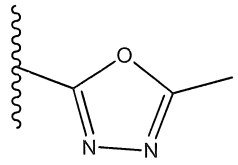
nếu R_7 là $–CHF_2$ và R_4 là  , thì R_4 không có hóa học lập thể tuyệt đối  ; và

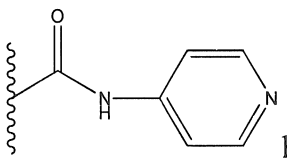
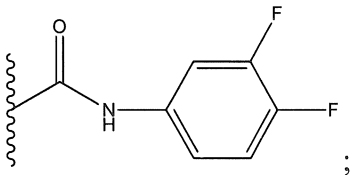
trong đó, nếu R_8 là  thì các điều kiện sau có hiệu lực:

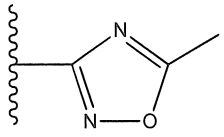
nếu R_4 là F: ít nhất một trong số R_2, R_3, R_5, và R_6 không là H; R_3 không là $C(O)N(CH_3)_2$; thì R_5 không là $C(O)N(CH_3)_2$;

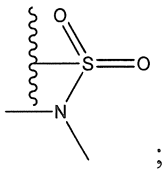
nếu R_4 là Cl: ít nhất một trong số R_2, R_3, R_5, và R_6 không là H;

nếu R_3 là F: thì R_4 không là $C(O)NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_2CH_2CH_3$, hoặc $C(O)NHC(CH_3)_3$;

R_4 không là $C(O)NHCH_2CH_2CH_2OH$, $C(O)NHCH(CH_3)_2$, -CN, hoặc  ;

R_1 không là  hoặc  ;

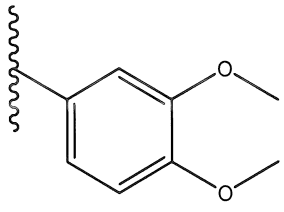
R_5 không là  ;

R_3 không là  ;

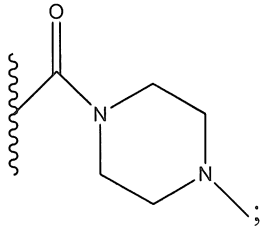
nếu R_2 là F: thì R_5 không là $–C(O)NH_2$;

nếu R_2 là $–CH_3$, R_4 và R_5 không tạo ra vòng pyrazol với các nguyên tử ở c và d; và

nếu B là nitơ, R_3 và R_4 không tạo ra imidazol tùy ý được thế bằng các nguyên tử ở b và c; và

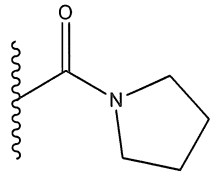
trong đó, nếu R_8 là  , thì các điều kiện sau có hiệu lực:

R_4 không là $–CH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-NHC(O)CH(CH_3)_2$, hoặc

 ;

nếu R_4 là $C(O)NHCH_3$, ít nhất một trong số R_2, R_3, R_5, và R_6 không là H;

nếu R_4 là $–OCH_3$: thì R_3 không là F hoặc $–CH_3$; và R_5 không là F hoặc $–CH_3$;

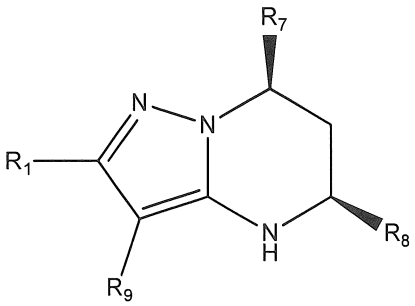
nếu R_4 là  : thì R_3 không là Cl; và R_5 không là Cl;

nếu R_4 là $–C(O)NHCH(CH_3)_2$ hoặc $–C(O)N(CH_2CH_3)_2$: ít nhất một trong số R_3 và R_5 không là H;

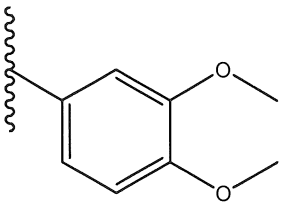
R_5 không là $–C(O)NH_2$; và

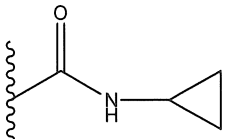
R_6 không là $-CF_3$.

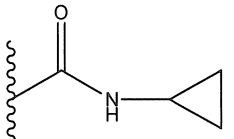
Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) có hóa học lập thể tuyệt đối được nêu trong công thức (II):

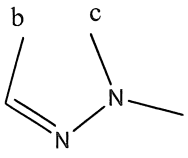


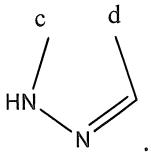
công thức (II)

với điều kiện là, nếu R_8 là  , thì các điều kiện sau có hiệu lực:

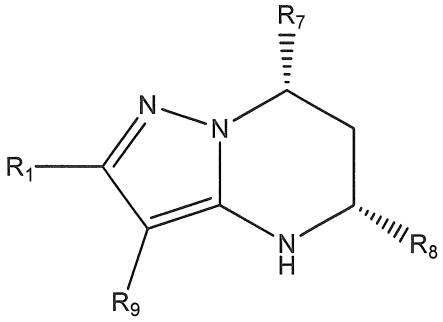
nếu R_3 là F, R_4 không là  ;

nếu R_5 là F, R_4 không là  ;

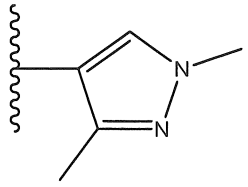
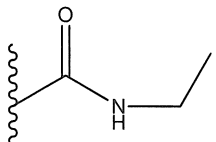
nếu R_5 là $-CH_3$, R_3 và R_4, cùng với các nguyên tử ở b và c, không tạo ra  ; và

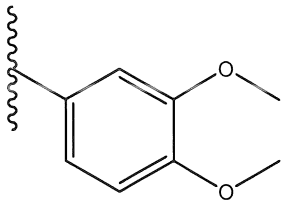
nếu R_3 là $-CH_3$, R_4 và R_5, cùng với các nguyên tử ở c và d, không tạo ra  .

Theo phương án khác, hợp chất có công thức (I) có hóa học lập thể tuyệt đối được nêu trong công thức (III):



công thức (III)

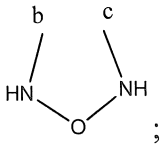
với điều kiện là nếu R_8 là  , R4 không là  ; và

với điều kiện là nếu R_8 là  , thì các điều kiện sau có hiệu lực:

nếu R_2 là -CH_3: thì R_3 và R_4 không tạo ra vòng pyrazolyl tùy ý được thế bằng các nguyên tử ở b và c;

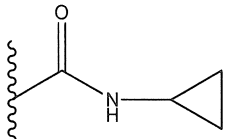
nếu R_2 là –CH_3: thì R_4 và R_5 không tạo ra vòng pyrazolyl tùy ý được thế bằng các nguyên tử ở c và d;

nếu R_2 là F: thì R_4 không là $C(O)NH_2$;

R_3 và R_4, cùng với các nguyên tử ở b và c, không tạo ra  ;

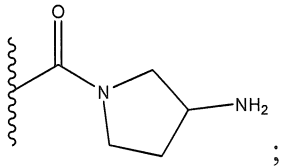
nếu R_3 là Cl: thì R_4 không là -$C(O)NHCH_3$ hoặc –$C(O)NH_2$;

R_3 không là pyrazolyl;

nếu R_3 là F: thì R_4 không là  hoặc $-C(O)NH_2$;

nếu R_3 là $-CH_3$: thì R_4 và R_5 không tạo ra vòng pyrazolyl tùy ý được thế bằng các nguyên tử ở c và d;

R_4 không là $-C(O)NHCH_2CH_2CH_2OH$;

R_4 không là –CN hoặc  ;

nếu R_5 là $-CH_3$, thì R_3 và R_4 không tạo ra vòng pyrazolyl tùy ý được thế bằng các nguyên tử ở b và c;

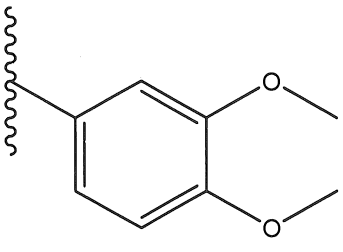
nếu R_5 là Cl: thì R_4 không là $-C(O)NH_2$;

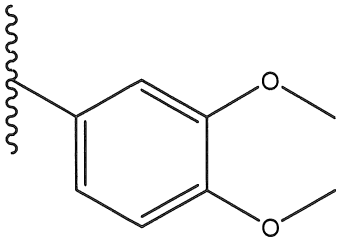
nếu R_5 là F: thì R_4 không là $C(O)NH_2$;

R_5 không là pyrazolyl;

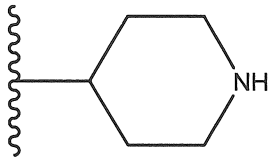
nếu R_6 là $-CH_3$: thì R_4 và R_5 không tạo ra vòng pyrazolyl tùy ý được thế bằng các nguyên tử ở c và d; và

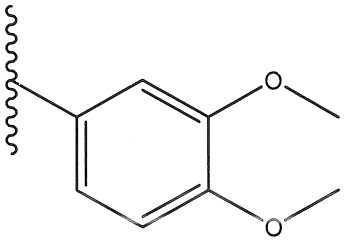
nếu B là nitơ, thì R_4 không là $-C(O)NHCH_3$.

Theo một phương án, R_1 là piperidinyl hoặc pyridyl; R_7 là $-CF_3$; R_8 là  ; và R_9 là F, Cl, Br, hoặc I.

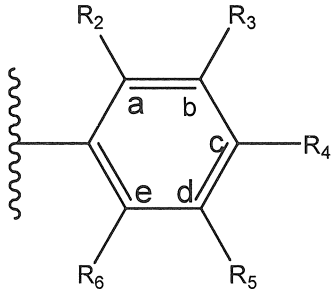
Theo phương án khác, R_1 là -C(O)Z, trong đó Z là piperazinyl, piperidinyl, pyrolopyrolyl, hoặc piperidinyl propyl; R_7 là $–CF_3$; R_8 là 

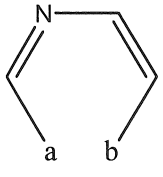
; và R_9 là H.

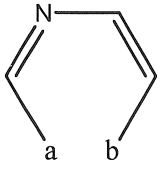
Theo phương án khác, R_1 là 

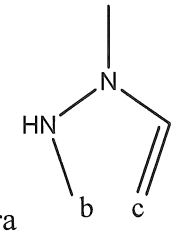
; R_7 là $–CF_3$, R_8 là 

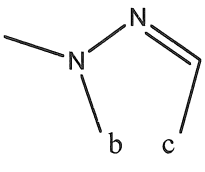
, và R_9 là H.

Theo phương án khác, R_1 là 

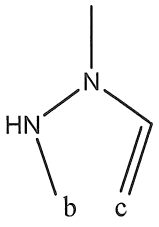
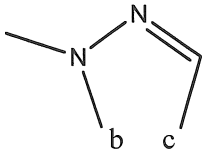
, R_2 là H, $-CH_3$, hoặc, cùng với R_3, tạo ra 

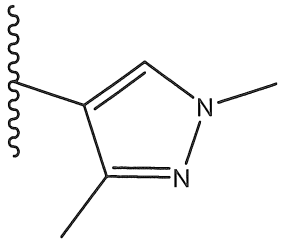
; R_3 là H hoặc, cùng với R_2, tạo ra 

, hoặc, cùng với R_4, tạo ra 

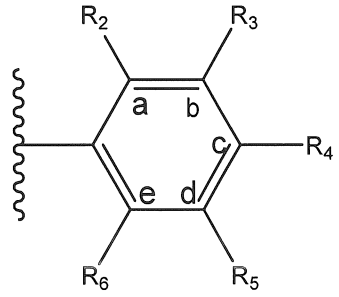
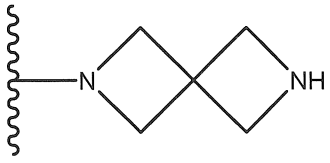
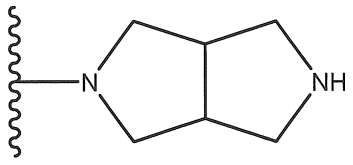
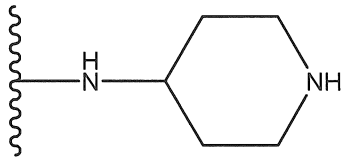
hoặc 

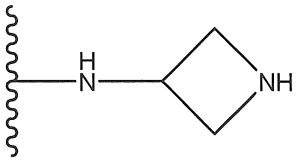
; R_4 là H, $-CH_3$, $-NHC(O)NH_2$,

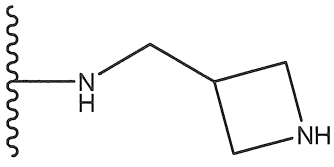
hoặc, cùng với R_3, tạo ra  hoặc  ; R_5 là H; R_6 là H; R_7 là –

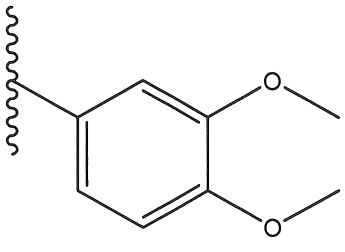


CF_3; R_8 là ; và R_9 là H.

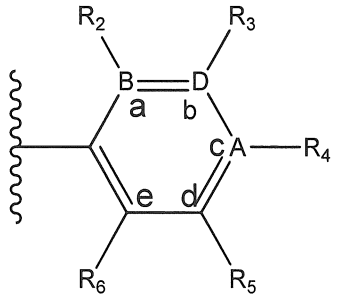
Theo phương án khác R_1 là  ; R_2 là H, F, hoặc $–CH_3$, R_3 là H hoặc F; R_4 là –(q)-C(O)X, trong đó q là liên kết hoặc $–CH_2$-, và X là piperazinyl được gắn qua nguyên tử nitơ vào nhóm cacbonyl của R_4, pyrolidinyl được gắn qua nguyên tử nitơ vào nhóm cacbonyl của R_4, pyrolopyrolyl được gắn qua nguyên tử nitơ vào nhóm cacbonyl của R_4, azetidinyl được gắn qua nguyên tử nitơ vào nhóm cacbonyl của R_4, hoặc  , hoặc X là $-NR_{11}R_{12}$, trong đó một trong số R_{11} và R_{12} là H và nhóm còn lại là pyrolidinyl tùy ý được thế, piperidinyl tùy ý được thế, piperazinyl tùy ý được thế, hoặc azetidinyl tùy ý được thế; R_5 là H hoặc C(O)Y, trong đó Y là, $-NH(CH_3)_2$, piperazinyl tùy ý được thế, piperidinyl tùy ý được thế,  ,  ,

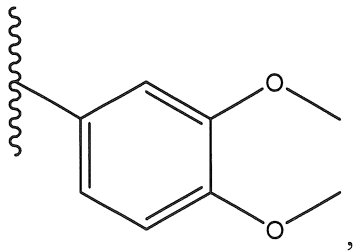


, hoặc 

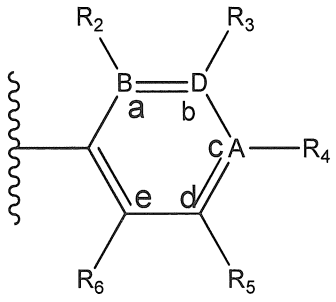
; R_6 là H, R_7 là $–CHF_2$, R_8 là 

, và R_9 là H.

Theo phương án khác, R_1 là 

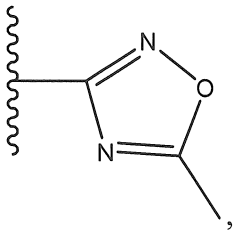
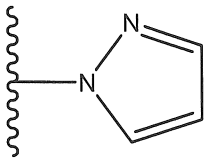
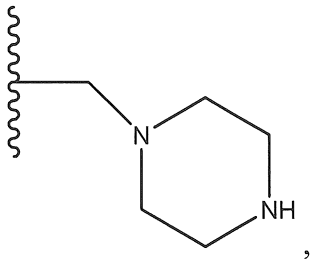
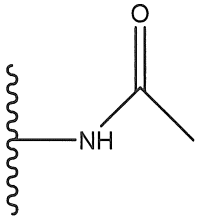
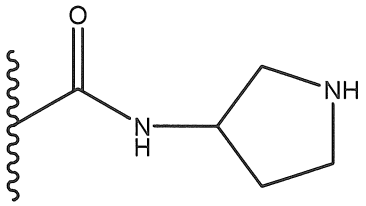
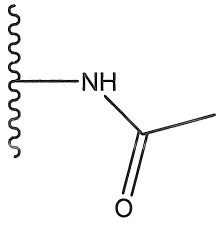
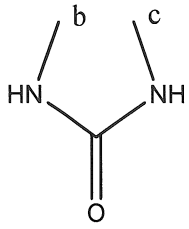
, trong đó A, B, và D đều có thể là cacbon, hoặc trong đó hai trong số A, B, và D là cacbon và nguyên tử còn lại là nitơ, và nếu A là nitơ thì không có R_4, nếu B là nitơ thì không có R_2, và nếu D là nitơ thì không có R_3; R_2 là H; R_3 là H hoặc $–CH_3$; R_4 là –C(O)X, trong đó X là piperazinyl tùy ý được thế, hoặc X là $–NR_{11}R_{12}$, trong đó R_{11} và R_{12} là H, hoặc trong đó một trong số R_{11} hoặc R_{12} là H, và nhóm còn lại là piperidinyl, pyrolidinyl, hoặc $–CH_3$; R_5 là $–OCH_3$, H, hoặc Cl; R_6 là H, R_7 là $–CF_3$, R_8 là 

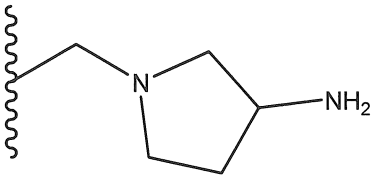
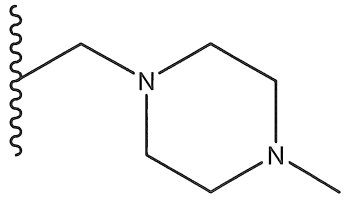
, và R_9 là H.

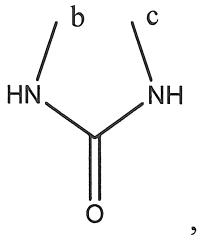
Theo phương án khác, R_1 là 

, trong đó A, B, và D là cacbon;

R_2 là H, $-CH_3$, hoặc F, hoặc, cùng với R_3 và các nguyên tử ở các vị trí a và b, tạo ra vòng pyrazol tùy ý được thế;

R_3 là H, F, Cl, -CN, $-CH_3$,  ,  ,  ,  ,  ,  , hoặc, cùng với R_4 và các nguyên tử ở b và c, tạo ra vòng pyrazol tùy ý được thế hoặc  hoặc, cùng với R_2 và các nguyên tử ở a và b, tạo ra vòng pyrazol tùy ý được thế;

R_4 là -CN, $-CH_2OH$, H,  ,  , piperazinyl tùy ý được thế, hoặc, cùng với R_3 và các



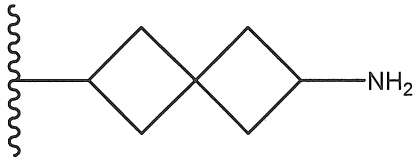
nguyên tử ở b và c, tạo ra vòng pyrazol tùy ý được thế hoặc ,

hoặc, cùng với R_5 và các nguyên tử ở c và d, tạo ra vòng pyrazol tùy ý được thế, hoặc

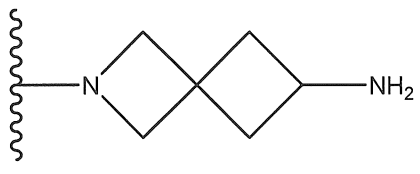
R_4 là–(q)-C(O)X, trong đó q là liên kết, và

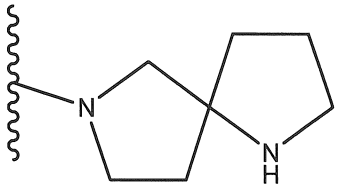
trong đó X là $–NR_{11}R_{12}$,

trong đó cả R_{11} và R_{12} đều là H, hoặc trong đó một trong số R_{11} và R_{12} là H và nhóm còn lại là 1,1-dimetyletyl, xyclobutyl, xyclopropyl, alkyl thấp, rượu có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, xyclobutylmetyl; 2,3-dihydroxypropyl, benzyl, azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, metylazetidinyl, pyrazolyl, piperazinyl, rượu, $-OCH_3$, hoặc

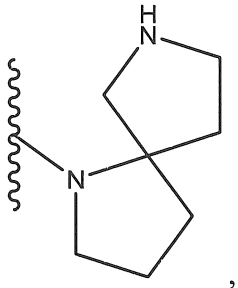
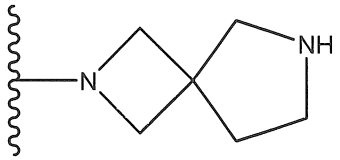
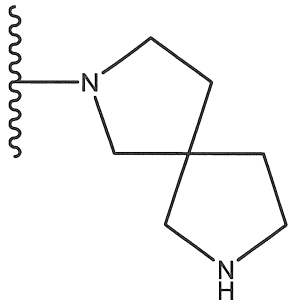
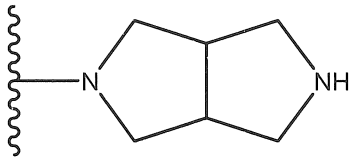


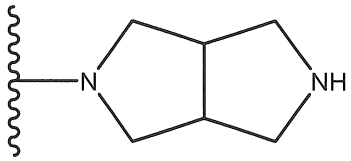
hoặc

trong đó X là piperidinyl tùy ý được thế được gắn qua nguyên tử nitơ vào nhóm cacbonyl của R_4, piperazinyl tùy ý được thế được gắn qua nguyên tử nitơ vào nhóm cacbonyl của R_4, pyrolidinyl tùy ý được thế được gắn qua nguyên tử nitơ vào nhóm cacbonyl của R_4, hoặc azetidinyl tùy ý được thế được gắn qua nguyên tử nitơ vào nhóm cacbonyl của R_4, 

, 

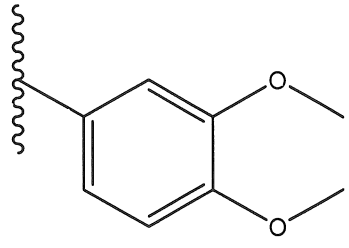
,


, 
, 
; hoặc 
; và

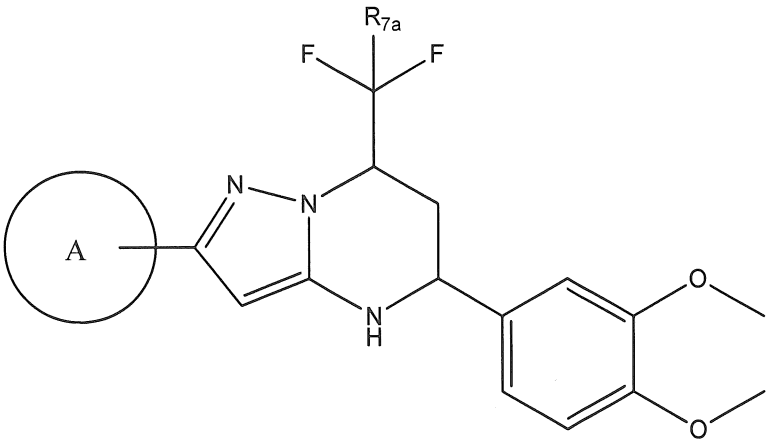
R_5 là H, hoặc, cùng với R_4 và các nguyên tử ở c và d, tạo ra benzen tùy ý được thế, pyrazol tùy ý được thế, hoặc, cùng với R_6 và các nguyên tử ở d và e, tạo thành pyridin tùy ý được thế, hoặc R_5 là C(O)Y, trong đó Y là $–NH_2$, $-NH(CH_3)_2$, piperazinyl tùy ý được thế được gắn qua nguyên tử nitơ vào nhóm cacbonyl của R_5, piperidinyl tùy ý được thế được gắn qua nguyên tử nitơ vào nhóm cacbonyl của R_5, 
; và

R_6 là H, F, $-CH_3$, hoặc, cùng với R_5 và các nguyên tử ở c và d, tạo ra vòng pyrazol tùy ý được thế;

R_7 là $–CF_3$;

R_8 là 
; và R_9 là H.

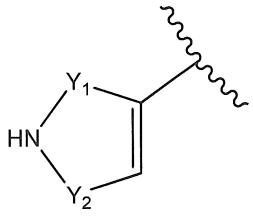
Phương án khác bao gồm hợp chất có công thức (IV)



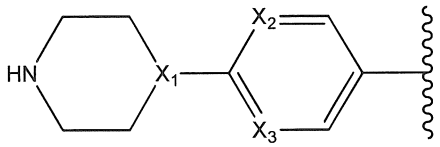
Công thức (IV)

hoặc muối dược dụng của nó, hoặc chất đồng phân lập thể của nó hoặc hỗn hợp của chất đồng phân lập thể của nó, trong đó: R_{7a} là H hoặc F; và trong đó

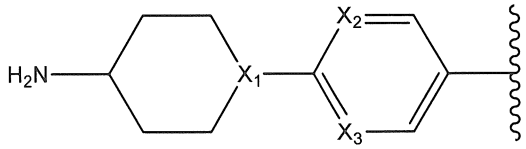
Vòng A là:



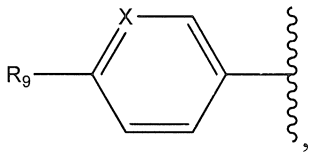
, trong đó Y_1 và Y_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-CH_2-$ và $-CH_2CH_2-$, và trong đó mỗi trong số Y_1 và Y_2 tùy ý được thế bằng C_{1-3} alkyl;



, trong đó X_1, X_2, và X_3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -CH- và N;



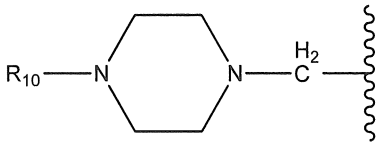
, trong đó X_1, X_2, và X_3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -CH- và N;



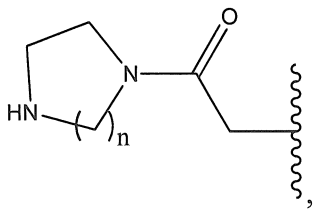
, trong đó X là N hoặc -CH- tùy ý được thế bằng $-CH_3$, F, hoặc Cl, và

trong đó R_9 là -C(O)Z, trong đó Z là 2, 3-dihydroxypropylamin; diamin vòng có năm đến bảy cạnh tùy ý tạo cầu nối hoặc tùy ý được thế ở nguyên tử cacbon bằng alkyl thấp; bixyclodiamin có bảy đến mười cạnh; spirodiamin có bảy đến mười một cạnh; -NH được thế bằng amin vòng có bốn đến bảy cạnh tùy ý được thế bằng $-NH_2$; -OH; $-CH_2NHR$, trong đó R là H hoặc alkyl thấp; -NH được thế bằng spiroalkan có bảy đến mười một cạnh tùy ý được thế bằng $-NH_2$; hoặc

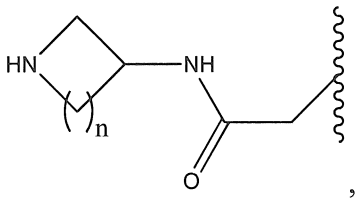
R_9 là $CH_3NHC(O)$-, và nguyên tử cacbon trên vòng aryl mà R_9 được gắn được thế bằng một trong số $-CH_3$, F, hoặc Cl; R_9 là $(CH_3)_2CHNHC(O)$-, và nguyên tử cacbon trên vòng aryl mà R_9 được gắn được thế bằng một trong số $-CH_3$, F, hoặc Cl; hoặc R_9 là $(CH_3)_3CNHC(O)$- và nguyên tử cacbon trên vòng aryl mà R_9 được gắn được thế bằng một trong số $-CH_3$, F, hoặc Cl; hoặc

R_9 là 

trong đó piperazin tùy ý được tạo cầu hoặc được thế bằng alkyl thấp và R_{10} là H hoặc $-CH_3$; hoặc

R_9 là 

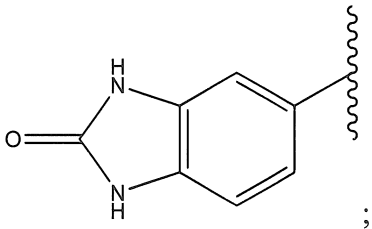
, trong đó n là 1-3 và diamin vòng tùy ý được tạo cầu hoặc được thế bằng alkyl thấp; hoặc

R_9 là 

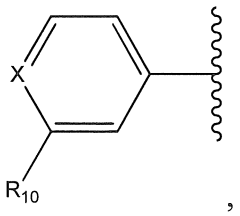
, trong đó n là 1-4; hoặc

R_9 là $-NHC(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH$- trong đó nguyên tử nitơ được thế bằng amin vòng có bốn đến bảy cạnh; $-CH_2$-C(O)- trong đó cacbonyl được thế

bằng bixyclodiamin có bảy đến mười cạnh; và amin vòng có bốn đến bảy cạnh được thế bằng $–CH_2C(O)NH_2$; hoặc



; hoặc



, trong đó X là N hoặc -CH- trong đó C tùy ý được thế bằng $–CH_3$, F, hoặc Cl, và trong đó

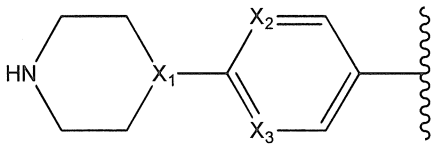
R_{10} là –C(O)NH- trong đó nguyên tử nitơ được thế bằng amin vòng có bốn đến bảy cạnh; -C(O)- được thế bằng bixyclodiamin có bảy đến mười cạnh; -C(O)- được thế bằng spirodiamin có bảy đến mười một cạnh; pyrazol; [1,2,4]oxadiazol tùy ý được thế bằng $-CH_3$ trên nguyên tử cacbon của oxadiazol; $-NHC(O)CH_3$; $-CH_2-$ được thế bằng piperazin; $-CH_2-$ được thế bằng piperazin bao gồm phần tử thế metyl; -C(O)- được thế bằng diamin vòng có năm đến bảy cạnh; $-C(O)NHCH_2-$ trong đó $-CH_2-$ được thế bằng azetidin; hoặc -C(O)- được thế bằng amin vòng có năm đến bảy cạnh trong đó các gốc amin chứa phần tử thế $–NH_2$; hoặc

xyanophenyl; isoquinolin; xyclohexen được thế bằng $–NH_2$ ở vị trí 4'; 1,4-dimetylindazol-5-yl; 1,6-dimetylindazol-5-yl; xyclohexen được thế bằng spiropiperidin ở vị trí 4'; 1-piperidinopyrazol; hoặc o-metoxypyridin.

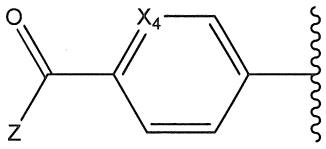
Theo phương án khác, hợp chất hoặc muối có tác dụng làm thuốc của đoạn trên của sáng chế này có IC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng 100 nM kháng các thụ thể TLR7 của người được biểu hiện trong dòng tế bào HEK-293. Theo phương án khác, C50 kháng các thụ thể TLR7 của người được biểu hiện trong dòng tế bào HEK-293 được đo bằng cách (1) dàn mỏng các tế bào của dòng tế bào HEK-293 biểu hiện ổn định TLR7 trong môi trường Eagle được biến đổi của Dulbecco chứa huyết tương bào thai bê 10% ở mật độ là 2,22X105 tế bào/ml trong đĩa 384 giếng và ủ trong 2 ngày ở 37°C, CO_2 5%; (2) bổ sung hợp chất hoặc muối dược dụng của nó và ủ các tế bào trong 30 phút; (3) bổ

sung CL097 (InvivoGen) ở 3ug/ml và ủ các tế bào trong khoảng 20 giờ; và (4) định lượng sự hoạt hóa chất chỉ thị phụ thuộc NF-kappaB bằng cách đo sự phát quang.

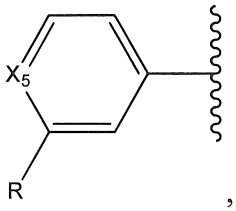
Phương án khác bao gồm hợp chất có công thức IV, hoặc muối có tác dụng làm thuốc của nó, trong đó vòng A là:



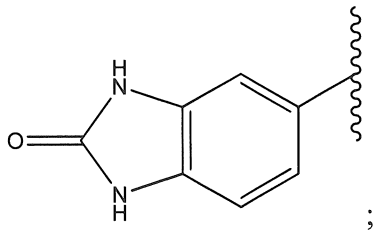
, trong đó X_1, X_2, và X_3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -CH- và N;



, trong đó X_4 là -CH- hoặc N; và trong đó Z là piperazin, tùy ý được tạo cầu hoặc được thế trên cacbon bằng $–CH_3$; hexahydropyrolo[3,4]pyrol; amin vòng có bốn đến bảy cạnh được thế bằng –OH hoặc $–NH_2$; hoặc -NH- được thế bằng amin vòng có bốn đến bảy cạnh;



, trong đó X_5 là -CH- hoặc N; và trong đó R là pyrazol; [1,2,4]oxadiazol tùy ý được thế bằng $–CH_3$ trên cacbon của oxadiazol; hoặc -C(O)NH- được thế trên nguyên tử nitơ của nó bằng amin vòng có bốn đến bảy cạnh;



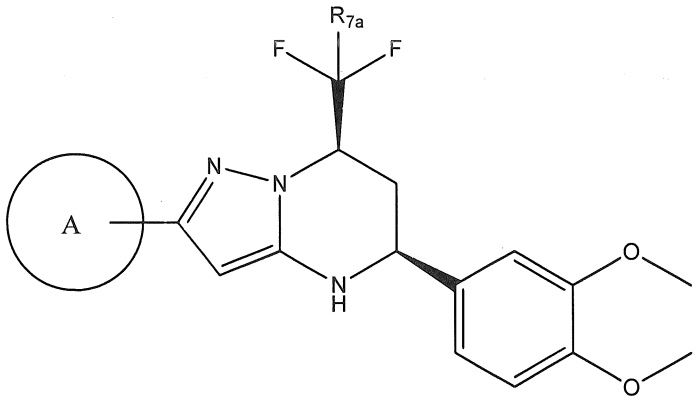
;

1,4-dimetylindazol-5-yl; 1,6-dimetylindazol-5-yl; 1-piperidinopyrazol; xyclohexen được thế bằng $–NH_2$ ở vị trí 4'; xyclohexen được thế bằng spiropiperidin ở vị trí 4'; hoặc 2-metoxypyridin-4-yl.

Theo phương án khác, hợp chất hoặc muối có tác dụng làm thuốc của nó ở đoạn trên của sáng chế này có IC50 nhỏ hơn hoặc bằng 20 nM kháng các thụ thể TLR7 của

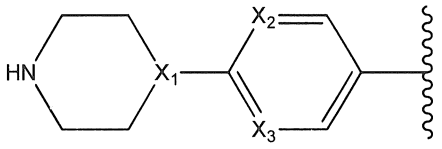
người được biểu hiện trong dòng thế bào HEK-293. Theo phương án khác, hợp chất hoặc muối có tác dụng làm thuốc của nó ở đoạn trên của sáng chế này có IC50 nhỏ hơn hoặc bằng 100 nM kháng các thụ thể TLR7 của người được biểu hiện trong dòng tế bào HEK-293. Theo phương án khác, IC50 kháng các thụ thể TLR7 của người được biểu hiện trong dòng tế bào HEK-293 được đo bằng cách (1) dàn mỏng các tế bào của dòng tế bào HEK-293 biểu hiện ổn định TLR7 trong môi trường Eagle được biến đổi của Dulbecco chứa huyết tương bào thai bê 10% ở mật độ là 2,22X105 tế bào/ml trong đĩa 384 giếng và ủ trong 2 ngày ở 37°C, CO_2 5%; (2) bổ sung hợp chất hoặc muối dược dụng của nó và ủ các tế bào trong 30 phút; (3) bổ sung CL097 (InvivoGen) ở 3ug/ml và ủ các tế bào trong khoảng 20 giờ; và (4) định lượng sự hoạt hóa chất chỉ thị phụ thuộc NF-kappaB bằng cách đo sự phát quang.

Phương án khác bao gồm hợp chất có hóa học lập thể tuyệt đối được nêu trong công thức (V):

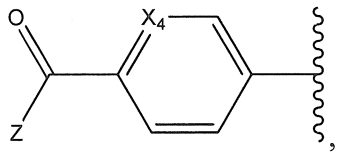


Công thức (V)

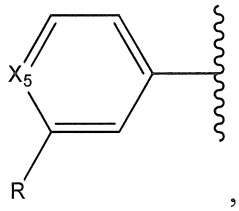
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó: R_{7a} là H hoặc F; trong đó vòng A là:



, trong đó X_1, X_2, và X_3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -CH- và N;

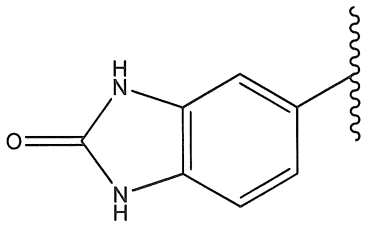


, trong đó X_4 là -CH- hoặc N; và trong đó Z là piperazin, tùy ý được tạo cầu hoặc được thế trên cacbon bằng $–CH_3$; hexahydropyrolo[3,4]pyrol; amin vòng có bốn đến bảy cạnh được thế bằng –OH hoặc $–NH_2$; hoặc -NH- được thế bằng amin vòng có bốn đến bảy cạnh;



, trong đó X_5 là -CH- hoặc N; và trong đó R là pyrazol; [1,2,4]oxadiazol tùy ý được thế bằng $–CH_3$ trên cacbon của oxadiazol; hoặc -C(O)NH- được thế trên nguyên tử nitơ của nó bằng amin vòng có bốn đến bảy cạnh;

1,4-dimetylindazol-5-yl; 1,6-dimetylindazol-5-yl;



;

1-piperidinopyrazol; xyclohexen được thế bằng $–NH_2$ ở vị trí 4'; xyclohexen được thế bằng spiropiperidin ở vị trí 4'; hoặc 2-metoxypyridin-4-yl.

Theo phương án khác, hợp chất hoặc muối có tác dụng làm thuốc của nó ở đoạn trên có IC50 nhỏ hơn hoặc bằng 20 nM kháng các thụ thể TLR7 của người được biểu hiện trong dòng tế bào HEK-293. Theo phương án khác, hợp chất hoặc muối có tác dụng làm thuốc của nó ở đoạn trên của sáng chế này có IC50 nhỏ hơn hoặc bằng 100 nM kháng các thụ thể TLR7 của người được biểu hiện trong dòng tế bào HEK-293. Theo phương án khác, IC50 kháng các thụ thể TLR7 của người được biểu hiện trong dòng tế bào HEK-293 được đo bằng cách (1) dàn mỏng tế bào của dòng tế bào HEK-293 biểu hiện ổn định TLR7 trong môi trường Eagle được biến đổi của Dulbecco chứa huyết tương bào thai bê 10% ở mật độ là 2,22X105 tế bào/ml vào đĩa 384 giếng và ủ trong 2 ngày ở 37°C, CO_2 5%; (2) bổ sung hợp chất hoặc muối dược dụng của nó và ủ các tế bào trong 30 phút; (3) bổ sung CL097 (InvivoGen) ở 3ug/ml và ủ các tế bào

trong khoảng 20 giờ; và (4) định lượng sự hoạt hóa chất chỉ thị phụ thuộc NF-kappaB bằng cách đo sự phát quang.

Theo các phương án khác của sáng chế, các hợp chất có IC50 kháng các thụ thể TLR7 của người được biểu hiện trong dòng tế bào HEK-293 nhỏ hơn hoặc bằng 200 nM, nhỏ hơn hoặc bằng 180 nM, nhỏ hơn hoặc bằng 160 nM, nhỏ hơn hoặc bằng 140 nM, nhỏ hơn hoặc bằng 120 nM, nhỏ hơn hoặc bằng 100 nM, nhỏ hơn hoặc bằng 80 nM, nhỏ hơn hoặc bằng 60 nM, nhỏ hơn hoặc bằng 40 nM, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 20 nM. Theo các phương án khác của sáng chế, các hợp chất có IC50 kháng các thụ thể TLR7 của người được biểu hiện trong dòng tế bào HEK-293 là từ 10 nM đến 30 nM, từ 10 nM đến 50 nM, từ 10 nM đến 100 nM, từ 30 nM đến 50 nM, từ 30 nM đến 100 nM, hoặc từ 50 nM đến 100 nM. Theo các phương án khác, IC50 kháng các thụ thể TLR7 của người được biểu hiện trong dòng tế bào HEK-293 được đo bằng cách (1) dàn mỏng các tế bào của dòng tế bào HEK-293 biểu hiện ổn định TLR7 trong môi trường Eagle được biến đổi của Dulbecco chứa huyết tương bào thai bê 10% ở mật độ là 2,22X105 tế bào/ml vào đĩa 384 giếng và ủ trong 2 ngày ở 37°C, CO_2 5%; (2) bổ sung hợp chất hoặc muối dược dụng của nó và ủ các tế bào trong 30 phút; (3) bổ sung CL097 (InvivoGen) ở 3ug/ml và ủ các tế bào trong khoảng 20 giờ; và (4) định lượng sự hoạt hóa chất chỉ thị phụ thuộc NF-kappaB bằng cách đo sự phát quang.

Các phương án khác đề xuất các hợp chất để điều trị bệnh luput hoặc luput ban đỏ hệ thống, phương pháp này bao gồm sử dụng một lượng có tác dụng điều trị bệnh của hợp chất hoặc muối dược dụng theo sáng chế.

Các phương án khác đề xuất các hợp chất để gây đối kháng TLR7, phương pháp này bao gồm sử dụng một lượng có tác dụng điều trị bệnh của hợp chất hoặc muối dược dụng theo sáng chế.

Các phương án khác đề xuất các hợp chất để gây đối kháng TLR8, phương pháp này bao gồm sử dụng một lượng có tác dụng điều trị bệnh của hợp chất hoặc muối dược dụng theo sáng chế.

Các phương án khác đề xuất dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất hoặc muối dược dụng theo sáng chế và ít nhất một chất mang dược dụng.

Các phương án khác đề xuất các hợp chất để điều trị bệnh luput hoặc luput ban đỏ hệ thống, bao gồm sử dụng một lượng có tác dụng điều trị bệnh của hợp chất hoặc muối dược dụng theo sáng chế.

Các phương án khác đề xuất các hợp chất để gây đối kháng TLR7, bao gồm sử dụng một lượng có tác dụng điều trị bệnh của hợp chất hoặc muối dược dụng theo sáng chế.

Các phương án khác đề xuất các hợp chất để gây đối kháng TLR8, bao gồm sử dụng một lượng có tác dụng điều trị bệnh của hợp chất hoặc muối dược dụng theo sáng chế.

Các phương án khác đề xuất dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất hoặc muối dược dụng theo sáng chế và ít nhất một chất mang dược dụng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện hiệu lực in vivo ngắn hạn kháng lại con đường TLR7 ở chuột đối với hợp chất ER-892887 (mà có tên hóa học là (4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon). Chú thích trên hình vẽ: Các con chuột cái BALB/c được sử dụng liều bằng ống thông theo đường miệng vào dạ dày với một mình tá dược lỏng (dung dịch nước metyl-xenluloza 0,5%) hoặc hợp chất ER-892887 được bào chế trong tá dược lỏng ở 100mg/kg hoặc 300mg/kg. Vào thời điểm 13 hoặc 24 giờ sau khi sử dụng liều qua đường miệng, các con chuột được tiêm dưới da với 15ug R848 để kích thích TLR7. Huyết tương máu được lấy bằng cách chọc vào tim, và nồng độ IL-6 ở thời điểm 1,5 giờ sau khi kích thích TLR7 được đánh giá bởi phương pháp ELISA tiêu chuẩn. % tác dụng ức chế được chỉ ra là so với sự cản ứng IL-6 sau khi sử dụng đối chứng là tá dược lỏng. Ý nghĩa thống kê được xác định bằng thử nghiệm Mann-Whitney.

Fig. 2 thể hiện kết quả thử nghiệm hợp chất ER-892887 trong mô hình bệnh luput ở giống chuột BXSB-Yaa. Chú thích trên hình vẽ: Các con chuột BXSB-Yaa 12 tuần tuổi được chia ngẫu nhiên thành các nhóm với các hiệu giá kháng dsADN trung bình tương đương và được điều trị một lần một ngày qua đường miệng bằng một mình tá dược lỏng (Veh; metyl-xenluloza 0,5%) hoặc 300mg/kg ER-892887 trong tổng số 14 tuần. (A) Tất cả các con chuột bị giết ở 26 tuần tuổi và các hiệu giá kháng dsADN,

kháng Sm/nRNP, và kháng RiboP cuối cùng được đánh giá bởi ELISA so với các hiệu giá quan sát được ở các con chuột 6 tuần tuổi trước khi bị bệnh. (B) Khoảng một tuần trước khi bị giết (25 tuần tuổi, 13 tuần điều trị), các con chuột được nuôi nhốt 1-2 con một lồng trong các lồng chuyển hóa trong thời gian 18 giờ để lấy nước tiểu, và tỷ lệ albumin creatinin trong nước tiểu (Urinary Albumin Creatinine Ratio: UACR, protein trong nước tiểu) được xác định cho mỗi con vật như một đại lượng đo gián tiếp chức năng của thận. (C) Vào thời điểm giết chuột, các quả thận được lấy từ từng con chuột, làm cố định trong formalin 10% trong 24 giờ, nhúng trong parafin, và các lát cắt được nhuộm H&E được tạo ra để đánh giá mô bệnh học theo kiểu mù. (D) Tổng kết tỷ lệ chết quan sát thấy trong nghiên cứu SLE-8. Ý nghĩa thống kê được xác định bằng thử nghiệm Mann-Whitney cho (A).

Fig. 3 thể hiện kết quả thử nghiệm hợp chất ER-892887 trong mô hình bệnh luput ở giống chuột NZBxNZW. Chú thích trên hình vẽ: các con chuột cái NZBWF1/J được nhận lúc 6 tuần tuổi, tiến hành lấy máu đường cơ sở, và các con chuột được theo dõi tiến triển bệnh bằng cách theo dõi hiệu giá kháng dsADN. Vào thời điểm 20 tuần tuổi, các con chuột được chia ngẫu nhiên thành các nhóm với các hiệu giá kháng dsADN trung bình tương đương và được điều trị vào thời điểm 23 tuần tuổi bằng một mình tá dược lỏng (Veh; metyl-xenluloza 0,5%) hoặc 33, 100, hoặc 300mg/kg ER-892887 một lần một ngày qua đường miệng (QD PO). Tất cả các con chuột bị giết ở 45 tuần tuổi (tổng điều trị 22 tuần) và các hiệu giá kháng dsADN trong huyết tương máu được xác định bằng ELISA. (A) Ảnh hưởng của việc điều trị ER-892887 theo thời gian đối với hiệu giá kháng dsADN. (B) Đồ thị cột đứng của dữ liệu +22 tuần điều trị đối với ER-892887 thu được từ dữ liệu được thể hiện trong (A). (C) Ngay trước khi kết thúc 45 tuần tuổi (sau 22 tuần điều trị), nước tiểu được lấy từ từng con chuột, và tỷ lệ albumin creatinin trong nước tiểu (Urinary Albumin Creatinine Ratio - UACR, hiện tượng protein niệu) được xác định cho mỗi con vật như một đại lượng đo gián tiếp chức năng của thận. (D) Tổng kết tỷ lệ chết quan sát thấy trong nghiên cứu này. (E) Vào thời điểm giết chuột, các quả thận được lấy từ từng con chuột, được cố định trong formalin 10% trong 24 giờ, nhúng trong parafin, và các lát cắt được nhuộm H&E được tạo ra để đánh giá mô bệnh học theo kiểu mù. Ý nghĩa thống kê được xác định bằng thử nghiệm Mann-Whitney cho (C).

Fig. 4 thể hiện kết quả thử nghiệm bổ sung của hợp chất ER-892887 trong mô hình bệnh luput ở giống chuột NZBxNZW. Chú thích trên hình vẽ. Các con chuột cái NZBWF1/J được nhận ở 8 tuần tuổi, tiến hành lấy máu đường cơ sở, và các con chuột được theo dõi tiến triển bệnh bằng cách theo dõi hiệu giá kháng dsADN. Vào thời điểm 24 tuần tuổi, các con chuột được chia ngẫu nhiên thành các nhóm với các hiệu giá kháng dsADN trung bình tương đương và được điều trị vào thời điểm 25 tuần tuổi QD PO bằng một mình tá dược lỏng (Veh; metyl-xenluloza 0,5%) hoặc 33, 100, hoặc 300mg/kg ER-892887. Hiệu giá kháng dsADN được xác định bằng ELISA trên các mẫu huyết tương máu ở thời điểm được chỉ ra. (A) Ảnh hưởng của việc điều trị bằng hợp chất lên các hiệu giá kháng dsADN trung bình trong khoảng thời gian lên tới +17 tuần điều trị. (B) Ảnh hưởng của việc điều trị bằng hợp chất lên các hiệu giá kháng dsADN trung bình ở thời điểm +13 tuần điều trị chỉ từ dữ liệu được thể hiện trong (A). (C) Sau 13 tuần (đồ thị trên) hoặc 17 tuần (đồ thị dưới) điều trị bằng hợp chất, nước tiểu được lấy từ từng con chuột, và tỷ lệ albumin creatinin trong nước tiểu (Urinary Albumin Creatinine Ratio - UACR, hiện tượng protein niệu) được xác định cho mỗi con vật như một đại lượng đo gián tiếp chức năng của thận. Các con chuột được chỉ ra trong vòng tròn với UACR cao là các con vật bị chết trong khoảng thời gian từ +13 tuần đến +17 tuần điều trị (ý nghĩa thống kê được xác định bằng thử nghiệm Mann-Whitney). (D) Nitơ urê trong máu (BUN) được đo trong huyết tương từ các nhóm được chọn sau 13 tuần điều trị. (E) Các đường cong tỷ lệ chết cho các con chuột được điều trị bằng tá dược lỏng so với hợp chất lên tới 17 tuần điều trị. Phân tích đường cong tỷ lệ chết đến +17 tuần điều trị chỉ ra rằng việc điều trị bằng ER-892887 với liều lượng 33mg/kg và 100mg/kg có tác dụng cứu sống có ý nghĩa thống kê so với bằng tá dược lỏng như được xác định bằng thử nghiệm Log-rank (Mantel-Cox). (F) Tổng kết tỷ lệ chết quan sát thấy trong nghiên cứu này.

Fig. 5 thể hiện kết quả thử nghiệm hợp chất ER-892887 trong mô hình bệnh luput ở giống chuột DBA/1: Pristan. Chú thích trên hình vẽ: các con chuột cái DBA/1 ở 10-11 tuần tuổi được tiêm trong màng bụng 0,5ml pristane hoặc PBS. Bắt đầu cho dùng qua đường miệng một lần một ngày bằng tá dược lỏng (Veh; metyl-xenluloza 0,5%) hoặc 300mg/kg ER-892887 3,5 tháng sau khi tiêm pristan trong tổng số 3 tháng điều trị. (A) Các con chuột bị gây chết không đau sau 3 tháng điều trị bằng hợp chất, và các hiệu giá kháng dsADN và kháng RiboP được đo trong các mẫu huyết tương

máu bằng ELISA (ý nghĩa thống kê được xác định bằng thử nghiệm Mann-Whitney). (B) Sự phát triển chứng viêm khớp được đánh giá hàng tháng bằng cách chấm điểm bằng mắt thường. (C) Sự biểu hiện của các gen được điều hòa bởi IFN trong máu toàn phần được đo bằng tấm qPCR sau 3 tháng điều trị, và điểm dấu hiệu gen IFN được tính toán (xem phần Nguyên liệu và các phương pháp để biết bổ sung chi tiết về tính điểm IFN). (D) Danh mục đầy đủ về 21 gen được điều hòa tăng đáng kể bởi điều trị bằng pristan so với điều trị bằng đối chứng PBS và các gen riêng lẻ mà được giảm đáng kể bởi ER-892887 (thử nghiệm t của Student).

Fig. 6 thể hiện kết quả thử nghiệm bổ sung của hợp chất ER-892887 trong mô hình bệnh luput ở giống chuột DBA/1: Pristan. Chú thích trên hình vẽ: các con chuột cái DBA/1 ở 11-12 tuần tuổi được tiêm trong màng bụng 0,5ml pristan hoặc PBS. Bắt đầu cho dùng qua đường miệng một lần một ngày bằng tá dược lỏng (Veh; metyl-xenluloza 0,5%) hoặc 33, 100, hoặc 300mg/kg ER-892887 2 tháng sau khi tiêm pristan trong tổng số 3 tháng điều trị. Các con chuột bị gây chết không đau sau 3 tháng điều trị bằng hợp chất, và các hiệu giá kháng dsADN (A), -RiboP (B), -Sm/nRNP (C), và -Histon (D) được đo trong các mẫu huyết tương máu bằng ELISA (ý nghĩa thống kê được xác định bằng thử nghiệm Mann-Whitney). (E) Tổng kết tỷ lệ chết quan sát thấy trong nghiên cứu thử nghiệm trong 3 tháng điều trị bằng hợp chất. (F) Sự biểu hiện của các gen được điều hòa bởi IFN trong máu toàn phần được đo bằng tấm qPCR ở thời điểm cuối cùng đối với các con chuột được điều trị bằng tá dược lỏng và 300mg/kg ER-892887, và điểm dấu hiệu gen IFN được tính toán (xem phần Nguyên liệu và các Phương pháp để biết chi tiết về cách tính điểm IFN). (G) Danh mục đầy đủ về 22 gen được điều hòa tăng đáng kể do việc điều trị bằng pristan so với điều trị bằng đối chứng PBS và các gen riêng lẻ được giảm đáng kể bởi ER-892887 (thử nghiệm t của Student).

Fig. 7 thể hiện kết quả thử nghiệm hợp chất ER-885454 trong mô hình bệnh luput ở giống chuột BXSB-Yaa. Chú thích trên hình vẽ: Các con chuột đực BXSB-Yaa chín tuần tuổi được điều trị một lần một ngày qua đường miệng bằng một mình tá dược lỏng (Veh; metyl-xenluloza 0,5%) hoặc 100mg/kg hoặc 300mg/kg ER-885454 trong tổng số 15 tuần. Tất cả các con chuột bị giết ở 24 tuần tuổi và các hiệu giá kháng dsADN (A) và kháng Sm/RNP (B) cuối cùng được đánh giá bởi ELISA. (C) Khoảng một tuần trước khi bị giết, các con chuột được nuôi nhốt 1-2 con một lồng trong các

lồng chuyển hóa trong thời gian 18 giờ để lấy nước tiểu, và tỷ lệ albumin creatinin trong nước tiểu (Urinary Albumin Creatinine Ratio - UACR, hiện tượng protein niệu) được xác định cho mỗi con vật như một đại lượng đo gián tiếp chức năng của thận. (D) Vào thời điểm giết chuột, các quả thận được lấy từ từng con chuột, làm cố định trong formalin 10% trong 24 giờ, nhúng trong parafin, và các lát cắt được nhuộm H&E được tạo ra để đánh giá mô bệnh học theo kiểu mù. Ý nghĩa thống kê được xác định bằng thử nghiệm Mann-Whitney cho (A), (B), và (C) nêu trên.

Fig. 8 thể hiện kết quả thử nghiệm bổ sung của hợp chất ER-885454 trong mô hình bệnh luput ở giống chuột BXSB-Yaa. Chú thích trên hình vẽ: Các con chuột BXSB-Yaa 17 tuần tuổi được chia ngẫu nhiên vào hai nhóm với các hiệu giá kháng dsADN trung bình tương đương và được điều trị một lần một ngày qua đường miệng bằng một mình tá dược lỏng (Veh; metyl-xenluloza 0,5%) hoặc 300mg/kg ER-885454 trong tổng số 13 tuần. Tất cả các con chuột bị giết lúc được 30 tuần tuổi và các hiệu giá kháng dsADN (A) và kháng Sm/RNP (B) cuối cùng được đánh giá bởi ELISA so với các hiệu giá quan sát được ở các con chuột 7 tuần tuổi trước khi bị bệnh. (C) Khoảng một tuần trước khi bị giết, các con chuột được nuôi nhốt 1-2 con một lồng trong các lồng chuyển hóa trong thời gian 18 giờ để lấy nước tiểu, và tỷ lệ albumin creatinin trong nước tiểu (Urinary Albumin Creatinine Ratio - UACR, hiện tượng protein niệu) được xác định cho mỗi con vật như một đại lượng đo gián tiếp chức năng của thận. (D) Vào thời điểm giết chuột, các quả thận được lấy từ từng con chuột, làm cố định trong formalin 10% trong 24 giờ, nhúng trong parafin, và các lát cắt được nhuộm H&E được tạo ra để đánh giá mô bệnh học theo kiểu mù. Ý nghĩa thống kê được xác định bằng thử nghiệm Mann-Whitney cho (A), (B), và (C) nêu trên.

Fig. 9 thể hiện kết quả thử nghiệm hợp chất ER-885454 trong mô hình bệnh luput ở giống chuột NZBxNZW. Chú thích trên hình vẽ: các con chuột cái NZBWF1/J được nhận lúc 6 tuần tuổi, tiến hành lấy máu đường cơ sở, và các con chuột được theo dõi tiến triển bệnh bằng cách theo dõi hiệu giá kháng dsADN. Vào lúc 24 tuần tuổi, các con chuột được chia ngẫu nhiên thành các nhóm với các hiệu giá kháng dsADN trung bình tương đương và được điều trị bằng một mình tá dược lỏng (Veh; metyl-xenluloza 0,5%) hoặc 300mg/kg ER-885454 một lần một ngày qua đường miệng (QD PO). Tất cả các con chuột bị giết lúc được 47 tuần tuổi (tổng thời gian điều trị 23 tuần) và các hiệu giá kháng dsADN trong huyết tương máu được xác định bằng ELISA (A).

(B) Ngay trước khi kết thúc 47 tuần tuổi, nước tiểu được lấy từ từng con chuột, và tỷ lệ albumin creatinin trong nước tiểu (Urinary Albumin Creatinine Ratio - UACR, hiện tượng protein niệu) được xác định cho mỗi con vật như một đại lượng đo gián tiếp chức năng của thận. (C) Vào thời điểm giết chuột, các quả thận được lấy từ từng con chuột, làm cố định trong formalin 10% trong 24 giờ, nhúng trong parafin, và các lát cắt được nhuộm H&E được tạo ra để đánh giá mô bệnh học theo kiểu mù. Ý nghĩa thống kê được xác định bằng thử nghiệm Mann-Whitney cho (A) nêu trên.

Fig. 10 là sự biểu hiện bằng chương trình ORTEP của cấu trúc tia X của hợp chất ER-887006.

Các Fig. 11A-Fig.11NN thể hiện các cấu trúc và tên hóa học tương ứng theo các phương án khác nhau được thể hiện trong bản mô tả này. "Số ER" là số tham chiếu được ký hiệu cho mỗi hợp chất. Khi có mặt, hoạt tính kháng dòng tế bào HEK biểu hiện ổn định TLR7 ở người, hoạt tính kháng dòng tế bào HEK biểu hiện ổn định TLR9 ở người, số liệu 1H NMR, và số liệu đo phổ khối cũng được bao gồm.

Fig. 12 thể hiện tác dụng của ER-892887 và hai phương pháp thường được dùng để điều trị bệnh luput ở người trong mô hình bệnh luput ở giống chuột NZBxNZW. Chú thích trên hình vẽ: các con chuột cái NZBWF1/J được nhận lúc được 4 tuần tuổi, tiến hành lấy máu đường cơ sở lúc được 10 và 26 tuần tuổi, và các con chuột được theo dõi tiến triển bệnh bằng cách theo dõi hiệu giá kháng dsADN và protein trong nước tiểu. Vào lúc được 26 tuần tuổi, các con chuột được chia ngẫu nhiên thành các nhóm với các hiệu giá kháng dsADN trung bình tương đương và được điều trị bằng một mình tá dược lỏng (Veh; metyl-xenluloza 0,5%) hoặc 100 mg/kg ER-892887, 100 mg/kg hydroxycloroquin, 0,1 mg/kg prednisolon hoặc 0,5 mg/kg prednisolon, một mình hoặc ở dạng kết hợp, một lần một ngày qua đường miệng (QD PO). Tất cả các con chuột bị giết lúc được 45 tuần tuổi (19 tuần điều trị bằng thuốc) và các hiệu giá kháng dsADN trong huyết tương máu được xác định bằng ELISA. (A) Ảnh hưởng của việc điều trị ER-892887 trên hiệu giá kháng dsADN khi kết thúc. (B) Ở 41 tuần tuổi (sau khi 15 tuần điều trị), nước tiểu được lấy từ từng con chuột, và tỷ lệ albumin creatinin trong nước tiểu (Urinary Albumin Creatinine Ratio - UACR, hiện tượng protein niệu) được xác định cho mỗi con vật như một đại lượng đo gián tiếp chức năng của thận. (C) Nước tiểu sau đó được lấy từ từng con chuột ngay trước khi kết thúc 45 tuần tuổi, sau 19 tuần điều trị, và tỷ lệ albumin creatinin trong nước tiểu

(Urinary Albumin Creatinine Ratio - UACR, hiện tượng protein niệu) được xác định cho mỗi con vật. (D, E, F) Các đường cong tỷ lệ sống sót quan sát thấy trong nghiên cứu này trong quá trình điều trị bằng E6887, mỗi chất so sánh theo tiêu chuẩn chăm sóc (D, hydroxycloroquin; E, 0,1 mg/kg prednisolon; F, 0,5 mg/kg prednisolon), hoặc hỗn hợp của E6887 và một trong số các chất so sánh. Các nhóm được điều trị được thử nghiệm so với tá dược lỏng bởi Mantel-Cox.

Fig. 13 thể hiện các kết quả thử nghiệm hợp chất ER-892887 và ba phương pháp thường được dùng trong điều trị bệnh luput ở người trong mô hình bệnh luput ở giống chuột DBA/1:Pristan. Chú thích trên hình vẽ: Các con chuột cái DBA/1 lúc được 11 tuần tuổi được tiêm trong màng bụng 0,5ml pristan hoặc PBS. Bắt đầu cho dùng thuốc qua đường miệng một lần một ngày bằng tá dược lỏng (Veh; metyl-xenluloza 0,5%) hoặc 300mg/kg ER-892887, 100mg/kg hydroxycloroquin, 1 mg/kg prednisolon hoặc 100mg/kg mycophenolat 2 tháng sau khi tiêm pristan và tiếp tục điều trị trong 3 tháng. (A) Khi kết thúc 3 tháng điều trị, sự phát triển chứng viêm khớp được đánh giá bằng cách chấm điểm bằng mắt thường hiện tương sưng và viêm. (B) Các con chuột bị gây chết không đau sau 3 tháng điều trị bằng hợp chất, và các hiệu giá kháng dsADN, kháng Histon, kháng Sm/RNP và kháng RiboP được đo trong các mẫu huyết tương máu bằng ELISA (ý nghĩa thống kê được xác định bằng thử nghiệm Mann-Whitney). Các giá trị ELISA nằm trên hoặc nằm dưới giới hạn của đường cong chuẩn được gán giá trị bằng số đo hợp lệ cao nhất hoặc thấp nhất, khi thích hợp. (C) Sự biểu hiện của các gen được điều hòa bởi IFN trong máu toàn phần được đo bằng tấm qPCR sau 3 tháng điều trị. Danh mục đầy đủ về các gen được điều hòa bởi interferon được điều hòa tăng đáng kể do việc điều trị bằng pristan so với điều trị bằng đối chứng PBS được chỉ ra, và các gen riêng lẻ được giảm đáng kể bởi ER-892887 (thử nghiệm t của Student) được đánh dấu in đậm có dấu hóa thị. (D) Các điểm IFN của gen được điều hòa bằng pristan trong thử nghiệm này được thể hiện.

Fig. 14 thể hiện tác dụng của hợp chất ER-892887 đối với chứng viêm khớp và các tự kháng thể trong mô hình bệnh luput ở giống chuột DBA/1:Pristan. Chú thích trên hình vẽ: các con chuột cái DBA/1 lúc được 10 tuần tuổi được tiêm trong màng bụng 0,5ml pristan hoặc PBS. Lúc được 22 tuần tuổi, các con chuột được chia ngẫu nhiên thành các nhóm với các hiệu giá kháng dsADN trung bình tương đương và được điều trị bằng một mình tá dược lỏng (Veh; metyl-xenluloza 0,5%) hoặc 300mg/kg ER-

892887 một lần một ngày qua đường miệng (QD PO). Các triệu chứng viêm khớp (sưng và viêm) được ghi lại hàng tháng bởi các nhà quan sát "được làm mù". Tất cả các con chuột bị giết ở 34 tuần tuổi (12 tuần điều trị) và các hiệu giá thể tự kháng thể trong huyết tương máu được xác định bằng ELISA. Trước khi kết thúc các chi được chụp tia X và được tính điểm tổn thương xương và độ mòn của xương bởi hai nhà phân tích "được làm mù". (A) Phần trên—điểm số cho chứng viêm khớp được tính hàng tháng ở các nhóm sử dụng tá dược lỏng và hợp chất. (A) Phần dưới—các điểm số tia X được tính sau ba tháng điều trị. (B) Các hiệu giá tự kháng thể được đo ở các mẫu huyết tương cuối cùng bằng ELISA (ý nghĩa thống kê được xác định bằng thử nghiệm Mann-Whitney).

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ "tùy ý được thế", như được dùng ở đây, có nghĩa là cấu trúc được đề cập có thể bao gồm, nhưng không cần phải bao gồm, một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl thấp, metoxy-, -OH, $-NH_2$, $-CH_2-NH-CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, hoặc $-OCH(CH_3)_2$. Nếu gốc tùy ý được thế là vòng, thì việc thế tùy ý có thể là cầu metyl giữa hai nguyên tử trong vòng.

Ký hiệu "C(O)" như được dùng ở đây để cập đến nhóm cacbonyl có công thức C=O.

Trừ khi có quy định khác, các từ số ít như được dùng trong sáng chế này, bao gồm cả phần yêu cầu bảo hộ, nghĩa là "một hoặc nhiều."

Như được dùng ở đây, "alkyl thấp" đề cập đến nhóm mạch thẳng, hoặc, trong trường hợp các nhóm có ba và bốn cacbon, hydrocacbon no, mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc mạch vòng có một đến bốn nguyên tử cacbon.

Như được dùng ở đây, thuật ngữ "gắn qua nitơ" khi đề cập đến gốc dị vòng chứa nitơ, nghĩa là điểm gắn của gốc này với cấu trúc khác là qua nitơ mà là một phần của dị vòng.

Như được dùng ở đây, thuật ngữ "TLR7/8" nghĩa là "TLR7 và TLR8" hoặc "TLR7 hoặc TLR8" hoặc "TLR7 và/hoặc TLR8." Nghĩa cụ thể có thể được hiểu bởi chuyên gia trong lĩnh vực này dựa vào ngữ cảnh mà trong đó có "TLR7/8".

Các gốc dị vòng nêu ở đây bao gồm azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, metylazetidinyl, pyrazolyl, piperazinyl, morpholinyl, thiazolyl, pyrolopyrolyl, imidazolidinyl, và isothiazolyl. Khi nhóm dị vòng được đề cập, trừ khi có quy định khác cần hiểu rằng (các) nguyên tử dị vòng trong nhóm này có thể là ở vị trí bất kỳ trong nhóm. Được hiểu thêm là imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, và pyrolyl có thể là không no hoặc không no một phần. Một phương án của sáng chế có thể bao gồm dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế với tá dược dược dụng. Các dược phẩm này có thể được dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh được đặc trưng bởi sự hoạt hóa TLR7/8 ở bệnh nhân, thường là người, mắc hoặc có khả năng mắc tình trạng bệnh hoặc bệnh này. Các ví dụ về các bệnh hoặc tình trạng bệnh được đặc trưng bởi sự hoạt hóa TLR7/8 bao gồm bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE) và bệnh viêm thận luput.

Như được dùng ở đây, "lượng hữu hiệu" của hợp chất theo phương án của sáng chế là lượng hữu hiệu của hợp chất được xác định ở trên với lượng đủ để điều trị hoặc ngăn ngừa SLE và bệnh viêm thận luput.

Các phương án nêu ở đây có thể bao gồm các trung tâm bất đối hoặc bất đối. Các phương án bao gồm các chất đồng phân lập thể khác nhau và các hỗn hợp của chúng. Các chất đồng phân lập thể riêng lẻ của các hợp chất theo phương án của sáng chế có thể được điều chế tổng hợp từ các nguyên liệu ban đầu mua được trên thị trường chứa các trung tâm bất đối hoặc bất đối, hoặc bằng cách điều chế hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh sau đó tách các hợp chất này. Các phương pháp tách thích hợp bao gồm việc gắn hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh, được ký hiệu (+/-), với chất phụ trợ bất đối, tách các chất đồng phân không đối quang thu được bằng cách chạy sắc ký hoặc tái kết tinh và tách sản phẩm tinh khiết quang học ra khỏi chất phụ trợ; hoặc tách trực tiếp hỗn hợp chứa các chất đồng phân đối ảnh quang học trên cột sắc ký bất đối.

Các phương án theo sáng chế còn bao gồm dược phẩm chứa hợp chất bất kỳ theo sáng chế cũng như tá dược dược dụng. Dược phẩm có thể được dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa SLE và bệnh viêm thận luput. Do đó, các phương án theo sáng chế cũng có thể mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa SLE hoặc viêm thận luput ở bệnh nhân là người mắc hoặc có khả năng mắc viêm thận luput hoặc SLE.

Các phương án theo sáng chế bao gồm các muối dược dụng của hợp chất nêu ở đây. Thuật ngữ "muối dược dụng" đề cập đến các muối mà, trong phạm vi đánh giá y học hợp lý, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với các mô của người và động vật mà không có độc tính, sự kích thích, hoặc phản ứng dị ứng quá mức. Các muối dược dụng là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, S. M. Berge, et al., mô tả các muối dược dụng chi tiết trong *J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977. Các muối này có thể được điều chế tại chỗ trong bước tách và tinh chế cuối cùng của hợp chất hoặc được điều chế riêng bằng cách cho nhóm bazơ tự do phản ứng với axit hữu cơ thích hợp. Các muối cộng axit điển hình bao gồm muối axetat, muối adipat, muối alginat, muối ascorbat, muối aspartat, muối benzensulfonat, muối benzoat, muối bisulfat, muối borat, muối butyrat, muối camphorat, muối camphersulfonat, muối xitrat, muối xyclopentanpropionat, muối digluconat, muối dodexylsulfat, muối etansulfonat, muối fumarat, muối glucoheptonat, muối glyxerophosphat, muối hemisulfat, muối heptonat, muối hexanoat, muối hydrobromua, muối hydroclorua, muối hydroiodua, muối 2-hydroxy etansulfonat, muối lactobionat, muối lactat, muối laurat, muối lauryl sulfat, muối malat, muối maleat, muối monomaleat, muối malonat, muối metansulfonat, muối 2-naphtalensulfonat, muối nicotinat, muối nitrat, muối oleat, muối oxalat, muối palmitat, muối pamoat, muối pectinat, muối persulfat, muối 3-phenylpropionat, muối phosphat, muối picrat, muối pivalat, muối propionat, muối stearat, muối sucxinat, muối sulfat, muối tartrat, muối thioxyanat, muối toluensulfonat, muối trifloaxetat, muối undecanoat, muối valerat, và muối tương tự. Các muối kiềm hoặc muối kim loại kiềm thổ điển hình bao gồm các muối natri, lithi, kali, canxi, magie và các muối tương tự, cũng như các muối amoni, amoni bậc bốn không độc, và các cation amin, bao gồm nhưng không giới hạn ở amoni, tetrametylamoni, tetraetylamoni, metylamin, dimetylamin, trimetylamin, trietylamin, etylamin, và các muối tương tự. Thuật ngữ "este dược dụng," như được dùng ở đây, là este thủy phân in vivo và bao gồm các este dễ dàng bị phá vỡ trong cơ thể người để giải phóng hợp chất gốc hoặc muối của nó. Các nhóm este thích hợp bao gồm, ví dụ, các este thu được từ axit carboxylic béo dược dụng, cụ thể là axit alkanoic, axit alkenoic, axit xycloalkanoic, và axit alkandioic, trong đó mỗi nhóm alkyl hoặc alkenyl thường không có nhiều hơn 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các este cụ thể bao gồm các format, axetat, propionat, butyat, acrylat, và etylsucxinat.

Trong sáng chế này, các chất đồng phân đối ảnh được ký hiệu bằng ký hiệu "R" hoặc "S" hoặc được ký hiệu theo cách thông thường bằng đường in đậm xác định phần tử thế phía trên mặt phẳng của trang giấy trong không gian ba chiều và đường nét đứt hoặc đường chấm chấm xác định phần tử thế nằm dưới mặt phẳng của trang giấy trong không gian ba chiều. Nếu không có ký hiệu hóa học lập thể được tạo ra, thì định nghĩa cấu trúc bao gồm cả hai lựa chọn hóa học lập thể. Ngoài việc đóng vai trò làm thụ thể miễn dịch bẩm sinh có khả năng phát hiện các loại phân tử liên quan đến tác nhân gây bệnh ngoại sinh ("không tự sinh ra") (PAMP – nghĩa là, phát hiện LPS vi khuẩn bằng TLR4), các thụ thể giống Toll của động vật có vú (mammalian Toll-like receptor - TLR) còn có khả năng nhận biết yếu tố kích thích nội sinh (DAMP) được giải phóng sau khi căng thẳng hoặc tổn thương mô vật chủ. Kono, H. and K.L. Rock, *How dying cells alert the immune system to danger.* Nat Rev Immunol, 2008. 8(4): trang 279-89. Trong thập niên gần đây, việc đánh giá sự liên quan giữa tác dụng hoạt hóa TLR bởi loại phân tử liên quan đến nguy cơ nội sinh ("tự thân") (danger-associated molecular patterns - DAMPs) và nguyên nhân của các rối loạn tự miễn đã trở nên quan trọng. Cụ thể là, TLR7 có thể được hoạt hóa bằng ARN sợi đơn (ssARN) thu được từ cả nguồn của động vật có vú và nguồn virut, trong khi TLR9 có thể được hoạt hóa bằng ADN thu được từ nguồn động vật có vú, nguồn virut, và nguồn vi khuẩn.

Bệnh luput được đặc trưng bởi các tự kháng thể phản ứng kháng lại chính ADN sợi kép (dsADN) và các protein liên quan (histon) cũng như kháng lại nhiều loại protein liên quan đến ARN như Ro, La, Smith (Sm), và U1 snRNP. Kirou, K.A., et al., *Activation of the interferon-alpha pathway identifies a subgroup of systemic lupus erythematosus patients with distinct serologic features and active disease.* Arthritis Rheum, 2005. 52(5): trang 1491-503. Dấu hiệu đặc trưng của bên phổ biến thứ hai, được chỉ ra là có mối tương quan trực tiếp với mức nghiêm trọng của bệnh, là rối loạn biểu hiện interferon typ-1 (IFNs), đặc biệt là IFNα, và sự tăng lên tương ứng của nhóm rộng các gen được điều hòa bởi IFNα ở PBMC của bệnh nhân luput (gọi là "dấu hiệu gen IFN typ-1"). Kirou, K.A., et al., như trên. Nguồn IFN chính trong máu là tế bào miễn dịch chuyên hóa gọi là tế bào đuôi gai dạng tương bào (plasmacytoid dendritic cell - pDC), biểu hiện cơ định cả TLR7 và TLR9.

Mối quan hệ nhân quả giữa hai đặc điểm bệnh này, các mức tự kháng thể và IFN, được công nhận khi số nhóm nghiên cứu chứng minh rằng các phức hợp kháng

thể được phân lập từ bệnh nhân luput mà không phải từ người cho khỏe mạnh là có khả năng điều khiển sự sản sinh IFN bởi pDC theo cách phụ thuộc TLR7/9- và ARN/ADN. Các phương pháp, T.K., et al., *Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9.* J Clin Invest, 2005. 115(2): trang 407-17; Vollmer, J., et al., *Immune stimulation mediated by autoantigen binding sites within small nuclear RNAs involves Toll-like receptors 7 and 8.* J Exp Med, 2005. 202(11): trang 1575-85; Savarese, E., et al., *U1 small nuclear ribonucleoprotein immune complexes induce type I interferon in plasmacytoid dendritic cells through TLR7.* Blood, 2006. 107(8): trang 3229-34. Ngoài ra, IFN kích thích sự biểu hiện TLR7/9 tăng trên các tế bào B, do đó tăng cường sự hoạt hóa TLR/BCR (thụ thể tế bào B) của tế bào B tự phản ứng để biệt hóa thành tế bào huyết tương sản sinh kháng thể. Banchereau, J. and V. Pascual, *Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases.* Immunity, 2006. 25(3): trang 383-92; Theo kiểu này, các mức phức hợp tự kháng thể chứa các phối tử TLR7/9 axit nucleic điều khiển chu trình tiền viêm và sự tiến triển bệnh luput. Một mình IFN typ-1 đã được báo cáo là gây ra các triệu chứng giống như luput ở người. Ho, V., et al., *Severe systemic lupus erythematosus induced by antiviral treatment for hepatitis C.* J. Clin Rheumatol, 2008. 14(3):166-8. Ronnblom L.E., et al. *Possible induction systemic lupus erythematosus by interferon-alpha treatment in a patient with a malignant carcinoid tumor.* J. Internal Med. 1990. 227:207-10. Các tác giả sáng chế tin có khả năng là sự đối kháng dược lý TLR7/8 sẽ đem lại lợi ích điều trị cho bệnh nhân luput bằng cách phá vỡ chu trình tiền viêm này, làm giảm các mức IFN, và làm mất quá trình bệnh tự miễn qua trung gian pDC và các tế bào B.

Một số bằng chứng khác gợi ý vai trò của TLR7 trong nguyên nhân gây bệnh luput ở người và chứng minh quan điểm là thụ thể TLR là đích giá trị cho sự can thiệp bệnh. Các hiện tượng đa hình cụ thể trong 3' UTR của TLR7 được nhận biết và được chỉ ra là có liên quan đến cả sự biểu hiện TLR7 tăng cao và dấu hiệu gen IFN tăng cường. Shen, N., et al., *Sex-specific association of X-linked Toll-like receptor 7 (TLR7) with male systemic lupus erythematosus.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. 107(36): trang 15838-43. Ngoài ra, các thuốc chống bệnh sốt rét theo tiêu chuẩn chăm sóc (SOC) bệnh luput như cloroquin làm gián đoạn sự vỡ tín hiệu TLR7/9 nội bào và ức chế sự sản sinh PBMC và/hoặc pDC IFNα được cảm ứng bởi các phức hợp ssARN-

ribonucleoprotein hoặc huyết tương bệnh nhân luput. Hơn nữa, DC tủy và bạch cầu đơn sản sinh ra IL-12p40, TNFα, và IL-6 sau khi tự truyền tín hiệu-ARN/TLR8, gợi ý về sự tham gia thêm của xytokin tiền viêm phụ thuộc TLR8 vào nguyên nhân gây bệnh luput ở người ngoài IFN được điều khiển bởi TLR7 bằng pDC. Vollmer, *như trên*; Gorden, K.B., et al., *Synthetic TLR agonists reveal functional differences between human TLR7 and TLR8.* J Immunol, 2005. 174(3): trang 1259-68.

[1] Bằng chứng về mô hình chuột cũng thể hiện vai trò của TLR trong luput. Các nghiên cứu đã công bố đều chứng minh rằng cả đột biến mất đoạn gen TLR7 đơn hoặc gen TLR7/9 kép hoặc sự ức chế dược lý TLR7/9 kép làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh ở bốn mô hình bệnh luput riêng biệt. Nickerson, K.M., et al., *TLR9 regulates TLR7- and MyD88-dependent autoantibody production and disease in a murine model of lupus.* J Immunol, 2010. 184(4): trang 1840-8; Fairhurst, A.M., et al., *Yaa autoimmune phenotypes are conferred by overexpression of TLR7.* Eur J Immunol, 2008. 38(7): trang 1971-8; Deane, J.A., et al., *Control of toll-like receptor 7 expression is essential to restrict autoimmunity and dendritic cell proliferation.* Immunity, 2007. 27(5): trang 801-10; Savarese, E., et al., *Requirement of Toll-like receptor 7 for pristane-induced production of autoantibodies and development of murine nephritis lupus.* Arthritis Rheum, 2008. 58(4): trang 1107-15. Highlighting the role of TLR7 as a critical determinant of autoimmunity, transgenic overexpression of TLR7 alone leads to spontaneous anti-RNA auto-reactivity and nephritis in the normally disease-resistant C57BL/6 strain. Deane, *supra.*

Theo quan điểm an toàn, không có báo cáo là chuột thiếu gen TLR7, 8, hoặc 9-đơn hoặc 7/8- và 7/9-kép bị suy giảm miễn dịch đến mức bệnh nhiễm trùng bởi các tác mầm bệnh cơ hội được quan sát thấy. Cũng vậy, thuốc chống bệnh sốt rét SOC được cho là an toàn và hiệu quả rộng rãi để sử dụng lâu dài ở người để kiểm soát sự bùng phát bệnh luput ban đỏ ở liều được dự đoán để ức chế ít nhất một phần sự truyền tín hiệu TLR7/9. Lafyatis, R., M. York, và A. Marshak-Rothstein, *Antimalarial agents: closing the gate on Toll-like receptors?* Arthritis Rheum, 2006. 54(10): trang 3068-70; Costedoat-Chalumeau, N., et al., *Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus.* Arthritis Rheum, 2006. 54(10): trang 3284-90. Trong thực tế, ngoại trừ khả năng dễ mắc bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn Gram-dương ở giai đoạn trẻ nhỏ và

mức độ ít hơn ở giai đoạn trưởng thành, những người có con đường truyền tín hiệu TLR và IL-1R bị tổn thương cao (thiếu hụt MyD88- hoặc IRAK-4-) là vẫn khỏe mạnh và duy trì cơ chế bảo vệ vật chủ đầy đủ. Casanova, J.L., L. Abel, và L. Quintana-Murci, *Human TLRs and IL-1Rs in Host Defense: Natural Insights from Evolutionary, Epidemiological, and Clinical Genetics.* Annu Rev Immunol, 2010.

Dựa vào thông tin này và các thông tin khác, các tác giả sáng chế tin rằng TLR7 đặc biệt là đích có hiệu quả tốt trong trường hợp mô hình SLE cận lâm sàng ở chuột. Các nghiên cứu về cả di truyền và chức năng trên người chứng minh giả thuyết là tác dụng đối kháng con đường TLR7 và/hoặc TLR8 sẽ tạo ra lợi ích điều trị cho bệnh nhân luput. Hơn nữa, các nghiên cứu về đột biến mất đoạn gen TLR của chuột và việc sử dụng thuốc chống sốt rét trong thời gian dài ở người gợi ý rằng tác dụng ức chế TLR7, 8 và/hoặc 9 dược lý có thể được thực hiện mà không gây suy giảm đáng kể khả năng bảo vệ của vật chủ.

Do đó, hợp chất mà ức chế TLR7, TLR8, hoặc cả TLR7 và TLR8 có thể được mong đợi là có tác dụng như chất điều trị bệnh hoặc phòng bệnh đối với SLE hoặc viêm thận luput.

Các tác giả sáng chế đã tìm ra các hợp chất ức chế TLR 7 và/hoặc 8 và do đó được mong đợi là có tác dụng phòng bệnh hoặc điều trị bệnh trên SLE hoặc viêm thận luput. Các hợp chất và phương pháp để sử dụng trong phương pháp điều trị của sáng chế được bộc lộ ở đây.

II. Sử dụng để điều trị

Mức liều của thành phần hoạt tính trong dược phẩm của sáng chế này có thể được thay đổi để thu được lượng hoạt chất đạt được đáp ứng điều trị mong muốn đối với bệnh nhân cụ thể, chế phẩm và cách sử dụng mong muốn. Mức liều được chọn phụ thuộc vào hoạt tính của hợp chất cụ thể, đường dùng, độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh đang được điều trị và tình trạng bệnh và tiền sử y tế trước đó của bệnh nhân đang được điều trị. Liều được xác định cho mỗi trường hợp cụ thể bằng cách sử dụng phương pháp tiêu chuẩn theo các yếu tố riêng cho bệnh nhân, bao gồm độ tuổi, trọng lượng cơ thể, tình trạng sức khỏe chung và các yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của hợp chất nêu trong bản mô tả. Nói chung, trong trường hợp sử dụng qua đường miệng, hợp chất THPP theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó được dùng ở

liều nằm trong khoảng từ khoảng 30µg đến 100µg, liều từ 30µg đến 500µg, liều từ 30µg đến 10g, liều từ 100µg đến 5g, hoặc liều từ 100µg đến 1g cho một người lớn trong một ngày. Trong trường hợp sử dụng bằng cách tiêm, nó được dùng ở liều nằm trong khoảng từ khoảng 30µg đến 1g, liều từ 100µg đến 500mg, hoặc liều từ 100µg đến 300mg cho một người lớn trong một ngày. Trong cả hai trường hợp, liều được dùng một lần hoặc được chia thành nhiều lần sử dụng. Liều có thể được mô phỏng, ví dụ, sử dụng chương trình Simcyp®.

Không dự định là việc sử dụng hợp chất theo sáng chế này cho động vật có vú, bao gồm con người, bị giới hạn vào cách dùng, liều hoặc số lần dùng liều cụ thể. Sáng chế bộc lộ tất cả các đường sử dụng, bao gồm dùng qua đường miệng, trong màng bụng, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong thương tổn, dưới da, hoặc đường dùng khác bất kỳ đủ để tạo ra liều đủ để ngăn ngừa hoặc điều trị SLE hoặc viêm thận luput. Một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cho động vật có vú với một liều đơn hoặc nhiều liều. Khi nhiều liều được dùng, các liều này có thể được dùng cách nhau, ví dụ, nhiều giờ, một ngày, một tuần, một tháng hoặc một năm. Cần hiểu rằng, đối với đối tượng cụ thể bất kỳ, thì các phác đồ liều cụ thể nên được điều chỉnh theo thời gian theo từng nhu cầu và đánh giá chuyên môn của người sử dụng hoặc người giám sát việc sử dụng dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế.

Đối với các ứng dụng lâm sàng, hợp chất theo sáng chế nhìn chung có thể được dùng trong tĩnh mạch, dưới da, trong bắp, qua ruột kết, qua mũi, qua màng bụng, trực tràng, trong má, hoặc qua đường miệng. Chế phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế thích hợp để sử dụng làm thuốc cho người hoặc thú y có thể được trình bày ở dạng cho phép sử dụng qua đường thích hợp. Các chế phẩm này có thể được bào chế theo các phương pháp thông thường, sử dụng một hoặc nhiều tá dược hoặc chất phụ gia dược dụng. Chất tá dược bao gồm, không kể những chất khác, chất pha loãng, môi trường nước tiệt trùng, và dung môi hữu cơ không độc khác nhau. Chất mang hoặc chất pha loãng chấp nhận được để sử dụng trong điều trị đã được biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm, và được mô tả, ví dụ, trong Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.), ed. A. R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988, 1999, Marcel Dekker, New York. Chế phẩm có thể được trình bày ở dạng viên nén, viên tròn, hạt, bột, dung dịch hoặc huyền phù nước, dung dịch tiêm

được, cồn ngọt hoặc xirô và chế phẩm có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm chất ngọt, chất tạo mùi vị, chất tạo màu và chất ổn định để thu được chế phẩm dược dụng.

Việc lựa chọn tá dược lỏng và hàm lượng hoạt chất trong tá dược lỏng được xác định chung theo độ tan và các tính chất hóa học của sản phẩm, đường dùng cụ thể và các quy định được giám sát trong thực hành thuốc. Ví dụ, tá dược như lactoza, natri xitrat, canxi cacbonat, và dicanxi phosphat và chất gây rã như tinh bột, axit alginic, và một số silicat phức hợp kết hợp với chất làm trơn (ví dụ, magie stearat, natri lauryl sulfat, và bột talc) có thể được dùng để bào chế viên nén. Để bào chế viên nang, thuận lợi khi sử dụng lactoza và polyetylen glycol phân tử lượng cao. Khi hỗn dịch nước được dùng, chúng có thể chứa chất nhũ hóa để tạo hỗn dịch. Chất pha loãng như sacaroza, etanol, polyetylen glycol, propylen glycol, glyxerol, clorofom, hoặc hỗn hợp của chúng có thể được dùng.

Để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, nhũ tương, hỗn dịch, hoặc dung dịch của các chế phẩm theo sáng chế trong dầu thực vật (ví dụ, dầu vừng, dầu lạc, hoặc dầu ô liu), dung dịch nước hữu cơ (ví dụ, nước và propylen glycol), este hữu cơ tiêm được (ví dụ, etyl oleat), hoặc dung dịch nước vô trùng của các muối dược dụng được dùng. Dung dịch muối của các chế phẩm theo sáng chế đặc biệt hữu dụng để sử dụng bằng cách tiêm trong cơ hoặc dưới da. Dung dịch nước bao gồm dung dịch muối trong nước cất tinh khiết có thể được dùng để sử dụng trong tĩnh mạch với điều kiện là (i) độ pH của chúng được điều chỉnh phù hợp, (ii) chúng được đệm phù hợp và làm đẳng trương bằng một lượng vừa đủ glucoza hoặc natri clorua, và (iii) chúng được tiệt trùng bằng nhiệt, bức xạ hoặc vi lọc. Chế phẩm thích hợp chứa hợp chất theo sáng chế có thể được hòa tan hoặc tạo thành hỗn dịch trong chất mang thích hợp để sử dụng trong máy xông hoặc khí dung hỗn dịch hoặc dung dịch, hoặc có thể được hấp phụ hoặc hấp thụ trên chất mang rắn phù hợp để sử dụng trong dụng cụ hít bột khô. Chế phẩm rắn để sử dụng qua trực tràng bao gồm thuốc đạn được bào chế theo phương pháp đã biết và chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế.

Chế phẩm liều của hợp chất theo sáng chế được dùng để điều trị cần phải được tiệt trùng. Việc tiệt trùng dễ dàng được thực hiện bằng cách lọc qua màng tiệt trùng (ví dụ, cỡ màng 0,2 micron) hoặc bằng phương pháp thông thường khác. Các chế phẩm thường được bảo quản ở dạng đông khô hoặc dưới dạng dung dịch nước. Độ pH của

chế phẩm theo sáng chế trong một số phương án, ví dụ, có thể nằm trong khoảng từ 3 đến 11, có thể từ 5 đến 9, hoặc có thể từ 7 đến 8.

Mặc dù đường dùng là bằng cách sử dụng liều qua đường miệng, các phương pháp sử dụng khác có thể được dùng. Ví dụ, chế phẩm có thể được dùng dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, qua ruột kết, qua trực tràng, qua mũi, hoặc trong màng bụng ở nhiều chế phẩm liều khác nhau như thuốc đạn, viên cấy hoặc xi lanh nhỏ, sol khí, chế phẩm liều dùng qua đường miệng, và chế phẩm khu trú như thuốc mỡ, thuốc nhỏ giọt, và miếng dán trên da. Các hợp chất của các phương án theo sáng chế có thể được đưa vào vật phẩm có hình dạng như các ống cấy bao gồm nhưng không bị giới hạn ở các van, stent, ống, và bộ phận giả, chúng có thể sử dụng vật liệu trơ như polyme hoặc silicon tổng hợp, (ví dụ, chế phẩm Silastic®, cao su silicon, hoặc polyme khác có trên thị trường). Polyme này có thể bao gồm polyvinylpyrolidon, pyran copolyme, polyhydroxy-propyl-metacrylamit-phenol, polyhydroxyetyl-aspartamit-phenol, hoặc polyetyleneoxit-polylysin được thế bằng gốc palmitoyl. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế này có thể được kết hợp vào lớp polyme phân hủy sinh học hữu ích trong việc đạt được sự giải phóng thuốc có kiểm soát, ví dụ axit polylactic, axit polyglycolic, copolyme của axit polylactic và axit polyglycolic, polyepsilon caprolacton, axit polyhydroxy butyric, polyorthoeste, polyaxetal, polydihydropyran, polyxyanoacrylat, và copolyme liên kết chéo hoặc copolyme khối có cả tính chất ưa nước và kỵ nước của hydrogel.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng ở dạng hệ phân phối liposome, như túi một lớp nhỏ, túi một lớp lớn, và túi có nhiều lớp. Liposom có thể được tạo thành từ nhiều loại lipit, như cholesterol, stearylamin, hoặc phosphatidylcholin. Hợp chất theo sáng chế này cũng có thể được phân phối bằng cách sử dụng các kháng thể, các đoạn kháng thể, yếu tố tăng trưởng, hocmon hoặc nhóm hướng đích khác mà phân tử hợp chất bắt cặp vào (ví dụ, xem Remington: The Science and Practice of Pharmacy, vide supre), bao gồm sự liên hợp in vivo với các thành phần máu của hợp chất theo một phương án của sáng chế.

III. Tổng hợp

Con đường tổng hợp chung và cụ thể được đề xuất là con đường mà các tác giả thấy là hữu ích để tạo ra các phương án theo sáng chế. Người có kiến thức trung bình

trong lĩnh vực kỹ thuật có thể nhận ra rằng một số biến thể hoặc thay đổi của các quy trình này cũng có thể tổng hợp các hợp chất theo sáng chế. Trong một số tình huống, cụm từ "như" được dùng để liệt kê các thay đổi khác nhau cho nhiều hợp chất hoặc cấu trúc hơn. Cần hiểu rằng "như" không được hiểu là làm giới hạn và rằng nghĩa của nó phù hợp với "bao gồm, ví dụ, nhưng không giới hạn ở."

Một số điều kiện là thông thường đối với các ví dụ cụ thể được trình bày bên dưới. Việc gia nhiệt bằng lò vi sóng được thực hiện bằng cách sử dụng lò phản ứng vi sóng Biotage® Emrys Liberator hoặc Initiator. Sắc ký cột được thực hiện bằng cách sử dụng hệ sắc ký nhanh Biotage® SP4. Việc loại bỏ dung môi được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị làm bay hơi quay Büchii hoặc thiết bị bay hơi ly tâm Genevac®. Phổ NMR được ghi ở 400 MHz trên máy đo quang phổ Varian Unity® bằng cách sử dụng dung môi được đoteri hóa. Sự chuyển dịch hóa học được báo cáo so với dung môi được proton hóa còn dư.

Sắc ký lớp mỏng được thực hiện trên đĩa thủy tinh Whatman® đã phủ trước bằng lớp silicagel 0,25mm sử dụng các tỉ lệ khác nhau của một hoặc nhiều dung môi sau đây: etyl axetat, heptan, diclometan hoặc metanol.

LC/MS phân tích được thực hiện trên hệ thống Waters Acquity™ sử dụng cột XBridge™ C18 1,7µm 2,1 × 50mm. Dung môi A và B lần lượt là nước w/axit formic 0,1% và Axetonitril w/axit formic 0,1%. Tổng thời gian phương pháp 5 phút với B 5% đến B 99% trong 4 phút với tốc độ dòng là 0,3ml/phút. Dữ liệu phổ khối thu được trên Waters SQD từ 100-2000 amu ở chế độ ion dương phun mù điện tử. Các điều kiện này được gọi dưới đây là "Điều kiện I."

Theo cách khác, việc xác nhận độ tinh khiết và khối lượng được thực hiện trên hệ thống Waters Autopurification sử dụng cột XBridge™ C8 3,5µm 4,6 × 50mm. Dung môi A và B lần lượt là nước w/ axit formic 0,1% và axetonitril w/axit formic 0,1%. Tổng thời gian phương pháp 6 phút với B 10% đến B 95% trong 5 phút với tốc độ dòng là 2,5 ml/phút. Dữ liệu phổ khối thu được trên Micromass ZQ™ từ 130-1000 amu ở chế độ ion dương phun mù điện tử. Các điều kiện này được gọi dưới đây là "Điều kiện II."

LC/MS pha đảo điều chế được thực hiện trên hệ thống Waters Autopurification sử dụng cột XBridge™ C8 5µm, 19 × 100mm. Dung môi A và B lần lượt là nước w/

axit formic 0,1% và Axetonitril w/ axit formic 0,1%. Tổng thời gian cho phương pháp 12 phút với B 30% đến B 95% trong 10 phút với tốc độ dòng là 20 ml/phút. Dữ liệu phổ khối thu được trên Micromass ZQ™ từ 130-1000 amu ở chế độ ion dương phun mù điện tử. Các điều kiện này được gọi dưới đây là "Điều kiện III."

Phân tích HPLC điều chế của hợp chất raxemic được thực hiện bằng cách sử dụng một trong các cột không đối xứng sau: Chiralpak® IA (5cm × 50cm hoặc 2cm × 25cm), Chiralpak® AD (2cm × 25cm) hoặc Chiralcel® OD (2cm × 25cm). Tỷ lệ chất đồng phân đối ảnh của hợp chất được tinh chế được xác định bằng cách phân tích HPLC trên cột 0,45cm × 25cm bao gồm pha tĩnh giống nhau (TA, AD hoặc OD).

Phương pháp và thí nghiệm chung để điều chế hợp chất theo sáng chế được gọi dưới đây. Trong một số trường hợp, hợp chất cụ thể được mô tả làm ví dụ. Tuy nhiên, trong mỗi trường hợp, một loạt các hợp chất theo sáng chế được điều chế theo sơ đồ và thí nghiệm được mô tả dưới đây. Đối với các hợp chất này khi số liệu NMR và/hoặc số liệu đo phổ khối là có sẵn, số liệu này được trình bày ngay sau phần mô tả quy trình tổng hợp hợp chất hoặc trong Bảng 11.

Các kí hiệu viết tắt được dùng như sau:

Định nghĩa: Các từ viết tắt sau có nghĩa như sau:

HATU: N,N,N',N'-Tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat

DIEA: N,N-diisopropyletylamin

DMAP: 4-Dimetylaminopyridin

TEA: Trietylamin

DMF: N,N-dimetylformamit

NMP: N-metylpyrolidin

THF: Tetrahydrofuran

DCM: Diclometan

MTBE: Metyl *tert*-butyl ete

TFA: Axit trifloaxetic

EDC: 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua

NaOH: Natri hydroxit

NaBH4: Natri borohydrua

IPA: Rượu isopropylic hoặc isopropanol

EtOH: etanol

EtOAc: etyl axetat

TLR: Thụ thể giống Toll

DAMP: Kiểu phân tử có liên quan đến nguy cơ

PAMP: Kiểu phân tử có liên quan đến mầm bệnh

IFN: interferon

pDC: Tế bào đuôi gai dạng tương bào

PBMC: Tế bào đơn nhân máu ngoại vi

qPCR: Phản ứng chuỗi polymeraza định lượng

TLDA: Dãy tỷ trọng thấp Taqman®

PBS: Muối đệm phosphat

ssRNA: ARN chuỗi đơn

dsDNA: ADN chuỗi kép

SOC: Tiêu chuẩn chăm sóc

R848: resiquimod

HCQ: hydroxycloroquin

HCl: Axit clohydric

aq.: chứa nước

AcOH: Axit axetic

$PhNTf_2$: N-phenyltriflometansulfonimit

Tf: triflometansulfonat

MeOH: metanol

ee: Lượng dư chất đồng phân đối ảnh

HEPES: axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazintansulfonic

NH_4Cl: amoni clorua

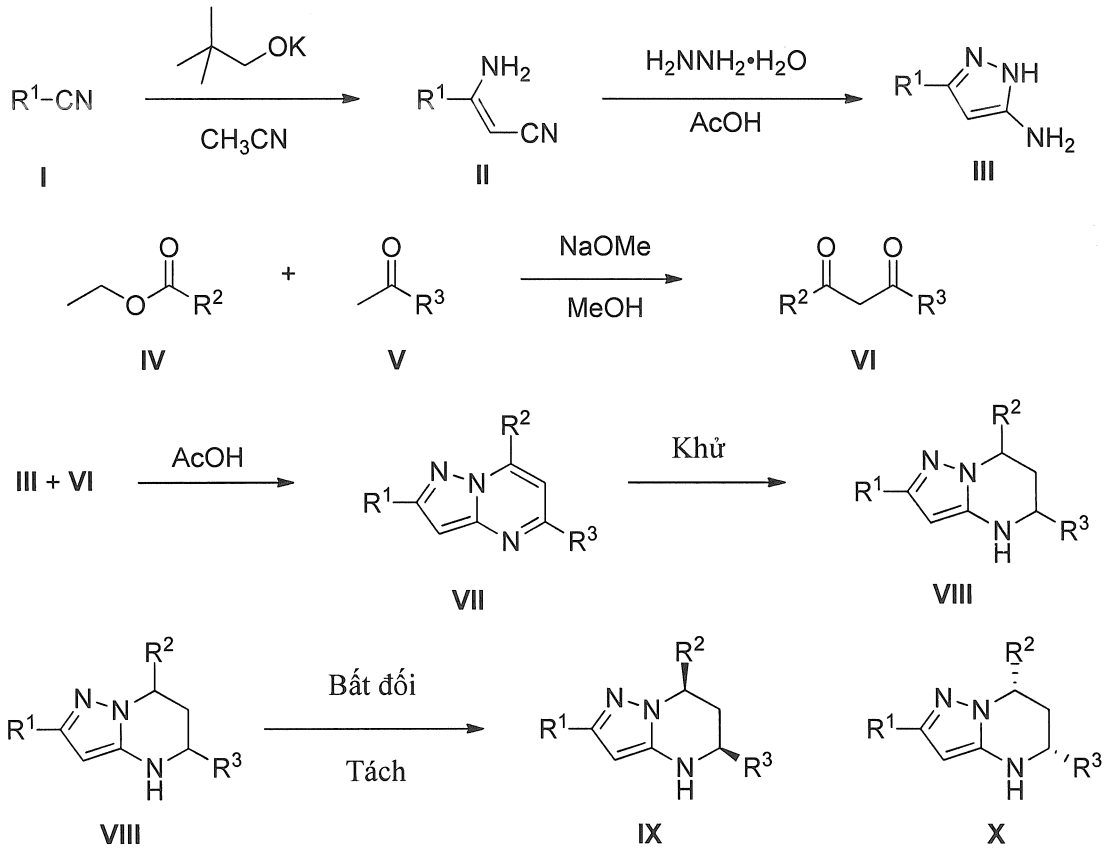
Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Các phương pháp tổng hợp chung

Các hợp chất theo sáng chế được điều chế theo sơ đồ tổng hợp chung được thể hiện dưới đây:

Sơ đồ 1.

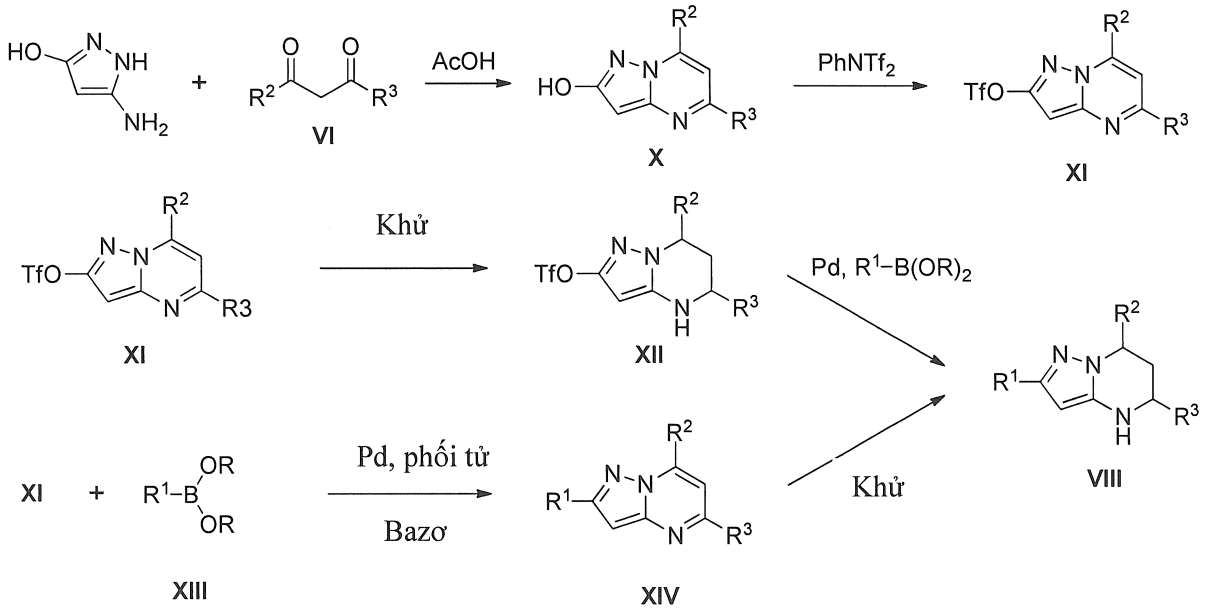


Việc điều chế trong một số ví dụ sử dụng phương pháp được mô tả trong Sơ đồ 1. Thông thường, nitril có trên thị trường, như nitril thơm, dị vòng, béo hoặc nitril béo khác loại (I) được cho qua axetonitril khi có mặt bazơ hữu cơ proton hóa mạnh như

kali t-amylat trong dung môi trung tính như toluen ở nhiệt độ 0°C hoặc nhiệt độ trong phòng để tạo ra xyanoimin (II). Amin tạo ra sau đó được cho phản ứng với hydrazin khi có mặt axit hữu cơ như axit axetic tạo ra chất trung gian chính hoặc 5-amino pyrazol được thế ở vị trí thứ 3 (III). Nửa bên phải của các ví dụ này được điều chế bằng cách ngưng tụ Claisen bằng cách sử dụng axylketon thơm hoặc dị vòng thơm (V) với axetyleste được thế như triflo, diflo hoặc axetyl este không được thế (IV) tạo ra diketon (VI).

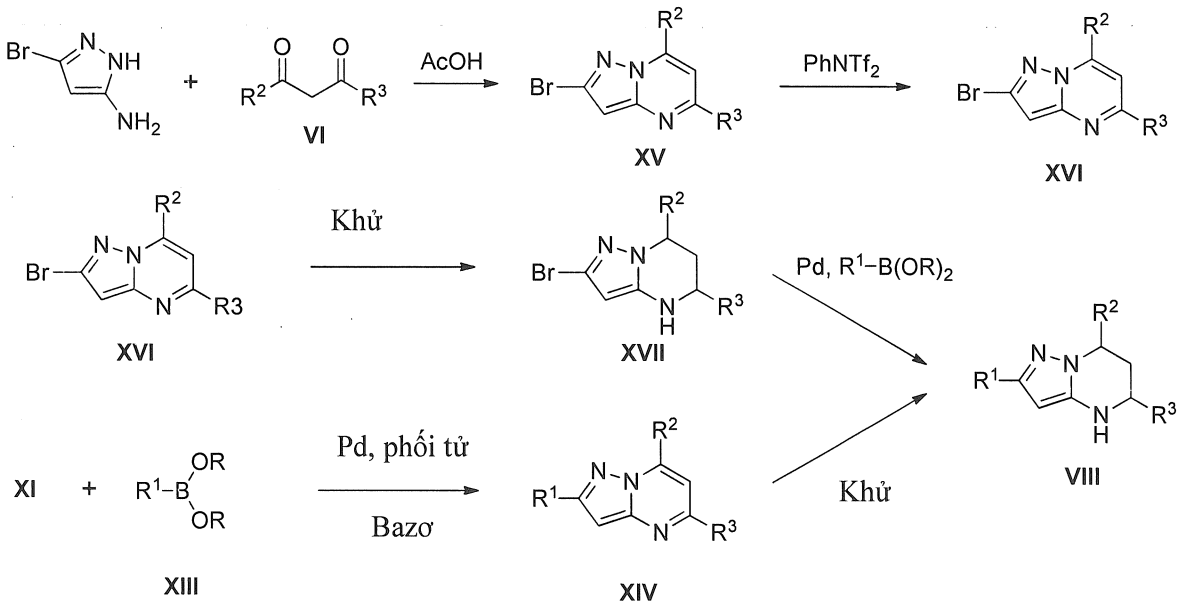
Phản ứng ngưng tụ của hai chất trung gian III và VI tạo ra hợp chất 2,3-b-pyrazolopyrimidin khi có mặt axit hữu cơ yếu như axit axetic. Trong một số trường hợp hợp chất 3-amino pyrazol được thế ở vị trí 5 (III) mua được trên thị trường và được dùng trực tiếp trong phản ứng này. Phản ứng khử tạo thành raxemic 5,7-*cis* tetrahydropyrazolopyrimidin (VIII) được thực hiện bằng cách sử dụng nguồn hydrua hoặc bằng cách hydro hóa có xúc tác. Phân tích bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao, không đối xứng hoặc bằng cách sử dụng phương pháp kết tinh chất đồng phân không đối quang tạo ra các sản phẩm mong muốn cuối cùng có công thức IX và X. Trong nhiều ví dụ, hỗn hợp raxemic của hợp chất có công thức VIII được đánh giá bằng sinh học mà không cần tinh chế thêm bằng phân tích bất đối.

Sơ đồ 2.



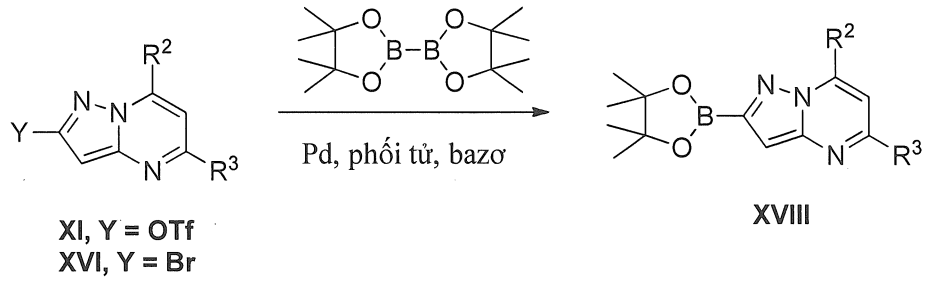
Sơ đồ 2 minh họa các phương pháp thay thế cho các hợp chất khác nhau theo sáng chế bắt đầu bằng hợp chất 3-hydroxy-5-aminopyrazol có sẵn trên thị trường được ngưng tụ với diketon có công thức VI tạo ra hợp chất 2-hydroxypyrazolopyrimidin X là chất trung gian chính. Việc xử lý hợp chất X bằng chất phản ứng triflometylsulfonyl hóa thích hợp tạo ra chất trung gian triflat có công thức XI. Phản ứng khử triflat có công thức XI, tiếp theo là phản ứng kết hợp chéo Suzuki với một loạt các boronat, trong đó R^1 là thơm, dị vòng thơm, alyl, alyl dị vòng hoặc béo tạo ra sản phẩm cuối cùng raxemic có công thức VIII. Theo cách khác, triflat XI đầu tiên được cho qua phản ứng kết hợp chéo Suzuki, và hợp chất trung gian có công thức XIV sau đó được khử thành sản phẩm cuối cùng raxemic có công thức VIII. Như trong Sơ đồ 1, hợp chất raxemic có công thức VIII được tách thành các chất đồng phân đối ảnh thành phần của nó bằng cách sắc ký không đối xứng hoặc bằng cách kết tinh chất đồng phân không đối quang.

Sơ đồ 3.



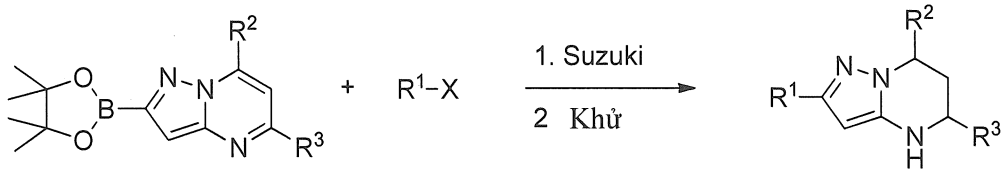
Phương pháp được sử dụng trong Sơ đồ 3 là sự cải biến của Sơ đồ 2 trong đó bromua thay thế triflat, tức là nhóm triflat trong hợp chất XI được thay thế bằng bromua như được thể hiện trong hợp chất có công thức XVI. Hợp chất 3-bromo-5-aminopyrazol được tổng hợp theo các phương pháp trong tài liệu chuyên ngành (Moy, et al. *J. Med. Chem.* 2010, *53*, 1238). Các điều kiện cho phản ứng để kết hợp chéo Suzuki về cơ bản là giống như các điều kiện trong Sơ đồ 2.

Sơ đồ 4.



XI, Y = OTf
XVI, Y = Br

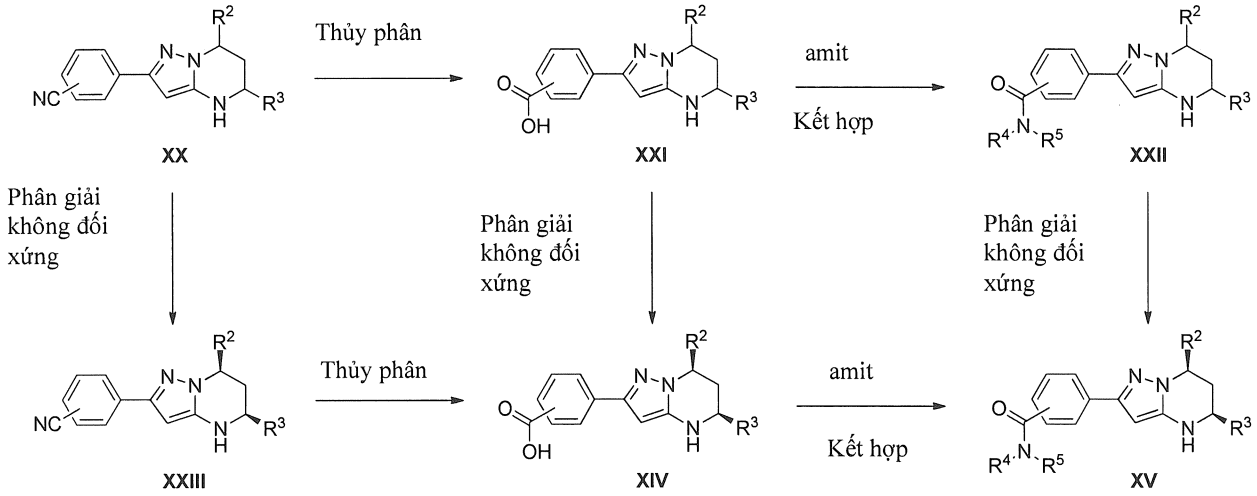
XVIII



XVIII **XIX** **VIII**

Phương pháp trong Sơ đồ 4 đảo ngược nguyên liệu ban đầu cho phản ứng kết hợp chéo Suzuki bằng cách tạo ra este boronat trên hợp chất pyrazolopyrimidin chính tiếp theo là ngưng tụ chất ái điện tử thích hợp (XIX, X = OTf, Cl, Br, I) tạo ra hợp chất có công thức VIII sau khi khử.

Sơ đồ 5.



XX **XXI** **XXII**

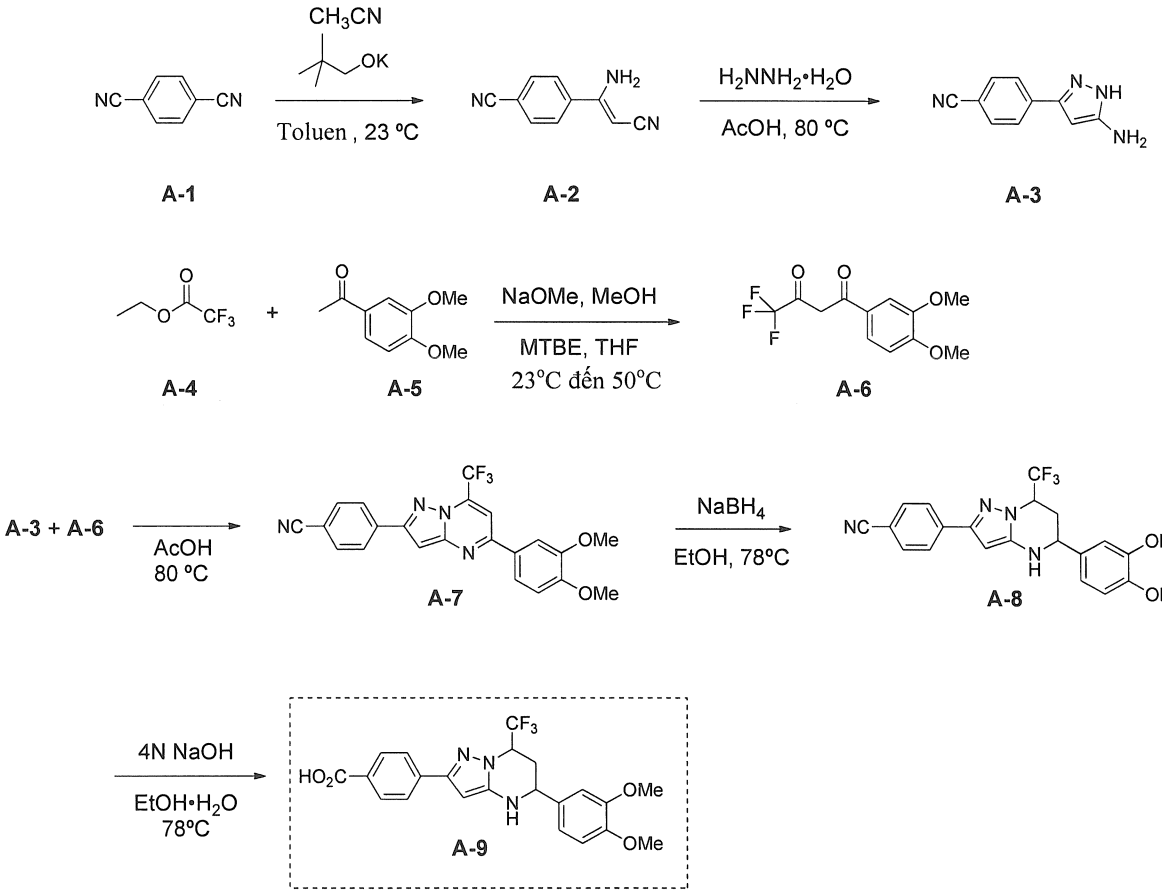
XXIII **XIV** **XV**

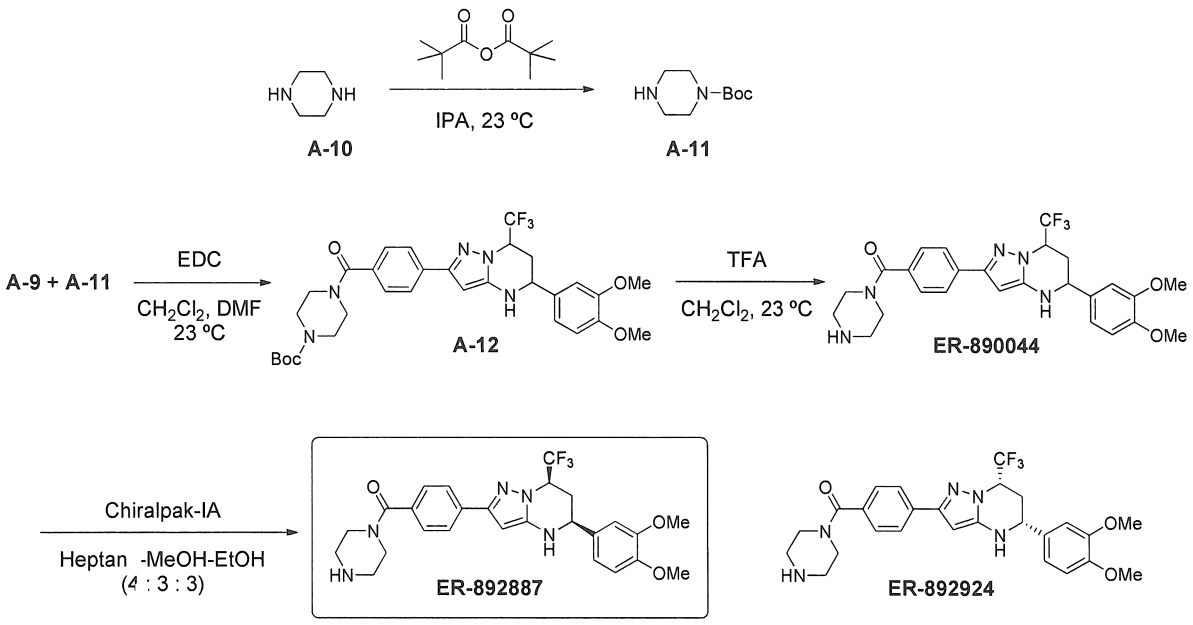
Sơ đồ 5 mô tả bước cuối cùng trong quá trình tổng hợp một số ví dụ về hợp chất có công thức cấu tạo chung XV được trình bày ở đây. Do vậy, chất trung gian thông thường được dùng là benzonitril XX, thường được thế ở vị trí thứ 3 và 4 đối với gốc pyrazolopyrimidin, mà được chuyển hóa thành axit benzoic có công thức XXI bằng phản ứng thủy phân axit hoặc bazơ. Phản ứng kếp hợp hợp chất có công thức XXI với

amin thích hợp (R^4R^5NH) tạo ra hợp chất raxemic amit XXII, chất này được tách thành chất đồng phân đối ảnh tinh khiết của nó có công thức XV. Theo cách khác, phương pháp phân tích không đối xứng có thể được thực hiện ở giai đoạn của benzonitril (XX→XXIII) hoặc axit benzoic (XXI→XXIV) và các nguyên liệu tinh khiết đối ảnh được biến đổi theo cách tương tự thành thành phẩm có công thức XV.

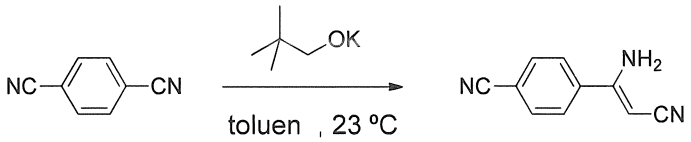
Ví dụ tổng hợp - Phần A

Ví dụ 1 (Tổng hợp hợp chất ER-892887)





Hợp chất 2:



A-1 A-2

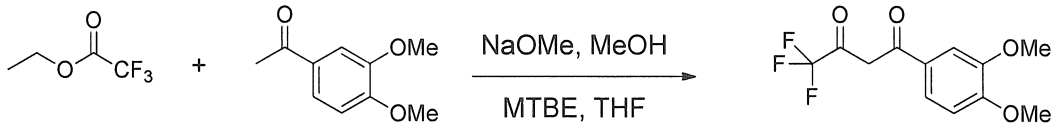
Bổ sung toluen (1,80 L, tiếp theo là axetonitril (245 ml) vào bình dung tích 5L đã được nạp terephthalonitril (300,0 g, 2,34 mol) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung 24,2% khối lượng kali-t-amylat (1,672 L, 1,338 kg, 2,58 mol) trong khi khống chế nhiệt độ đến < 30°C trong khoảng thời gian 1 giờ.

Hỗn hợp này (bột nhão đặc màu vàng) được để lạnh xuống nhiệt độ 20°C và được khuấy trong 16 giờ, sau thời gian này bổ sung nước (0,9 L) vào hỗn hợp đã được khuấy mạnh cho đến khi chất rắn màu vàng trở thành chất rắn màu nâu vàng nhạt. Hỗn hợp này được lọc qua giấy lọc sợi thủy tinh, chất rắn thu được được rửa bằng nước (1,8 L) tiếp theo là IPA (1,8 L), thu gom và làm khô trong chân không ở nhiệt độ 40°C trong 46 giờ. Thu được 374,1 g hợp chất A-2 (2,21 mol, hiệu suất 94%) dưới dạng bột màu nâu nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 4,26 (s, 1 H) 7,72 - 7,77 (m, 2 H) 7,77 - 7,82 (m, 2 H).

MS ($M+H^+$) 170,1.

Hợp chất 6



A-4 A-5 A-6

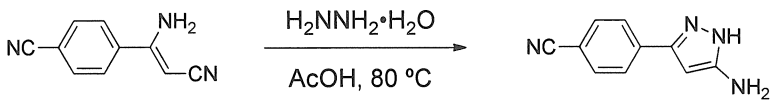
Bổ sung THF (487 mL) tiếp theo là MTBE (1,46 L) vào bình dung tích 5L đã được nạp 1-(3,4-dimetoxyphenyl)etanon (487 g, 2,70 mol). Bổ sung etyl trifloaxetat (516 mL, 4,33 mol) tiếp theo là 25% khối lượng dung dịch của natri metoxit (701 g, 3,24 mol) trong metanol ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được làm ấm đến nhiệt độ 40°C và được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 43°C trong 16 giờ, sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 10°C và được rót vào hỗn hợp đã được làm lạnh trước (10°C) chứa MTBE (2,44 L) và 20% khối lượng axit xitric (1,217 g, 1,279 mol) trong khi duy trì nhiệt độ bên trong < 20°C. Sau 30 phút khuấy mạnh, lớp hữu cơ được tách ra và sau đó rửa hai lần bằng 20% khối lượng natri clorua (1,46 L) và sau đó cô xuống thể tích còn khoảng 1/3.

Phần cặn tạo ra được pha loãng bằng MTBE (3,90 L), rửa bằng nước (1,95 L) và cô xuống thể tích còn khoảng 1/3, vào thời gian đó một lượng đáng kể của các sản phẩm rắn được kết tủa từ dung dịch. Hỗn hợp tạo ra này được đồng sôi hai lần đến khô với n-heptan (1,95 L). Bổ sung n-Heptan (877 mL) và MTBE (97 mL) và hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt đến 50°C, để lạnh xuống nhiệt độ 15°C trong khoảng thời gian hơn 2 giờ và sau đó lọc chất kết tủa. Chất rắn màu nâu vàng tạo ra được làm khô trong lò chân không (40°C trong 16 giờ, sau đó ở nhiệt độ 20°C trong 48 giờ) tạo ra 714,3 g hợp chất A-6 (2,59 mol, hiệu suất 96%).

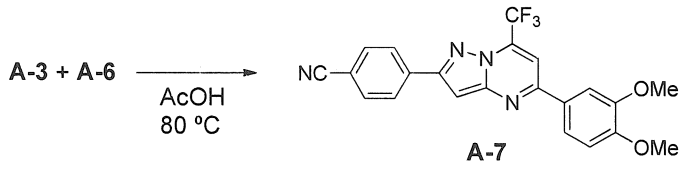
^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 3,97 (s, 3 H) 3,98 (s, 3 H) 6,53 (s, 1 H) 6,94 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H) 7,48 (d, *J*=2,10 Hz, 1 H) 7,60 (dd, *J*=8,51, 2,10 Hz, 1 H).

MS ($M+H^+$) 277,2.

Các hợp chất A-3 & A-7



A-2 A-3



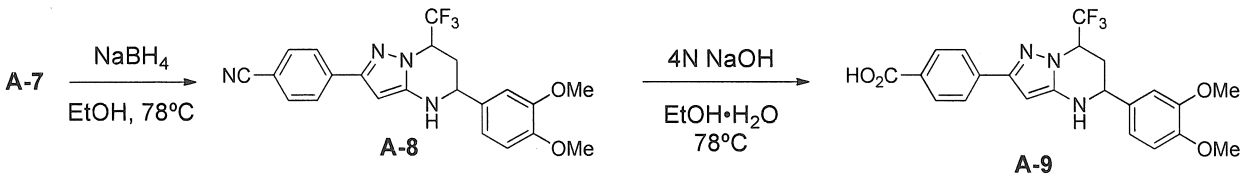
Hợp chất A-2 (250 g, 1,478 mol) được tạo huyền phù trong axit axetic (1,0 L) kèm theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng, sau thời gian này, bổ sung hydrazin (72,5 mL, 1,478 mol) trong nước (75 mL) với nhiệt độ bên trong tăng lên đến 42°C. Huyền phù tạo ra được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C và được duy trì ở nhiệt độ này trong 5 phút, ở thời điểm đó, huyền phù hầu như trở thành hỗn hợp trong và sau đó lại trở nên vẩn đục tạo ra hợp chất A-3 tại chỗ.

Toluen (1,50 L) được bổ sung một cách nhanh chóng vào hỗn hợp ở trên (nhiệt độ giảm xuống 48°C), tiếp theo là hợp chất A-6 (408 g, 1,478 mol). Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt đến 80°C, vào thời điểm đó một lượng đáng kể chất rắn màu vàng tích tụ tạo ra bột nhão rất đặc. Sau khi duy trì phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong 30 phút, hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ 50°C và bổ sung nước đá (1,50 L) kèm theo khuấy mạnh. Chất kết tủa màu vàng được gộp lại bằng cách lọc và rửa bằng nước (3,75 L), nước (2,5 L), và IPA (2,50L). Chất rắn màu vàng tạo ra được làm khô trong chân không (40°C) trong 3 ngày tạo ra 464 g hợp chất A-7 (1,09 mol, hiệu suất 74%).

^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 3,90 (s, 4 H) 3,95 (s, 4 H) 7,10 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,83 (d, J=8,01 Hz, 2 H) 7,89 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,23 (d, J=8,66 Hz, 2 H).

MS ($M+H^+$) 425,4.

Hợp chất 9



Hợp chất A-7 (326 g, 768,2 mmol) được tạo huyền phù trong etanol (3,26 L) và nước (815 ml) tiếp theo là gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 68 đến 70°C. Bổ sung dung dịch gốc natri bohydrua [được điều chế riêng trước đó bằng cách bổ sung natri bohydrua (96 g, 2,54 mol) vào dung dịch nước của natri hydroxit 0,1M (815 ml,

81,50 mmol) ở nhiệt độ trong phòng tiếp theo là khuấy trong 30 phút] ở nhiệt độ trong phòng trong hơn 1,5 giờ khi đó nhiệt độ phản ứng tăng lên đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 68 đến 71°C. Khi bổ sung xong, hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 68 đến 71°C trong 4 giờ, sau thời gian này, hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ 40°C và bổ sung axeton (564 mL) trong hơn 30 phút (nhiệt độ bên trong 40-42°C) tiếp theo là khuấy 30 phút nữa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 42°C tạo ra hợp chất A-8 tại chỗ.

^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 2,33 - 2,44 (m, 1 H) 2,51 (d, *J*=6,09 Hz, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 4,33 (s, 1 H) 4,45 (dd, *J*=11,80, 2,08 Hz, 1 H) 4,87 - 4,97 (m, 1 H) 5,81 (s, 1 H) 6,87 - 6,91 (m, 1 H) 6,96 - 7,01 (m, 2 H) 7,64 - 7,68 (m, 2 H) 7,85 - 7,90 (m, 2 H).

MS ($M+H^+$) 428,9.

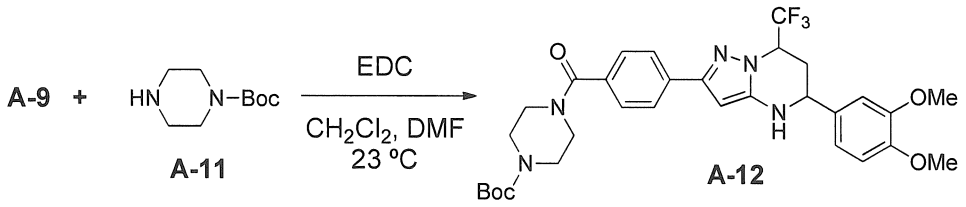
Bổ sung natri hydroxit (461 g, 11,52 mol) vào hỗn hợp ở trên, sau thời gian này, phản ứng tỏa nhiệt được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 đến 73°C và được khuấy trong 16 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước đá (3,260 L) vào hỗn hợp này để làm lạnh nó xuống nhiệt độ 10°C. Tiếp theo là bổ sung từ từ HCl chứa nước 10% (4,75 L) trong khi duy trì nhiệt độ đến <25°C cùng với khuấy mạnh. Tiếp tục khuấy mạnh trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng cuối cùng được gạn ra qua giấy lọc bằng sợi thủy tinh để thu hồi sản phẩm thô màu nâu bất kỳ trong dung môi.

Chất rắn còn lại trong bình phản ứng được tạo huyền phù trong nước (3,26 L) và được khuấy mạnh trong 30 phút và được gạn ra như trên. Quy trình này được lặp lại một lần nữa. Các chất rắn được thu hồi cuối cùng được rửa bằng nước (3,26 L), tiếp theo là IPA (2,61 L) và làm khô trong không khí/chân không trong 1 giờ và sau đó trong chân không ở nhiệt độ 45°C trong 20 giờ tạo ra 226,7 g Hợp chất A-9 (0,507 mol, hiệu suất 66%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,76 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 5,86 (s, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 6,92 - 7,04 (m, 2 H) 7,08 (d, *J*=1,50 Hz, 1 H) 7,84 (m, *J*=8,33 Hz, 2 H) 7,95 (m, *J*=8,23 Hz, 2 H).

MS ($M+H^+$) 448,4.

Hợp chất 12



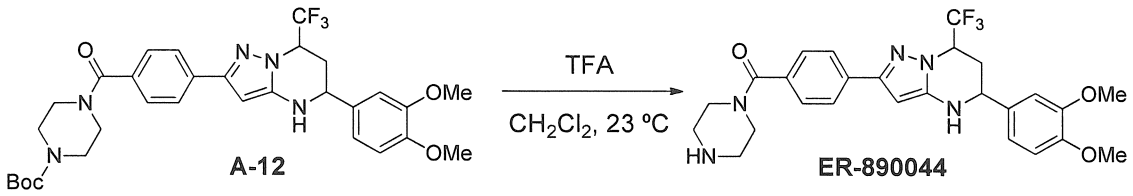
Hợp chất A-9 (333,8 g, 746,1 mmol) được hòa tan trong DMF (1,335 L) và sau đó được pha loãng bằng DCM (1,00 L) trong khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung tert-butyl piperazin-1-carboxylat (139 g, 746,1 mmol), tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút nữa. Bổ sung EDC (143 g, 746,1 mmol) vào hỗn hợp tạo ra được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung n-heptan (4,01L) vào hỗn hợp đã được khuấy mạnh tiếp theo là nước (5,34 L) trong khi duy trì nhiệt độ dưới 25°C. Hỗn hợp hai pha tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút nữa, sau thời gian này, các chất rắn được lọc, tiếp theo là rửa bằng nước (4,0 L) và sau đó là n-heptan (2,0 L). Làm khô chất rắn trong chân không ở nhiệt độ 50°C trong 18 giờ tạo ra hợp chất 478,5 g hợp chất thô A-12.

473 g hợp chất thô A-12 được tạo huyền phù trong hỗn hợp dung môi của n-heptan (1,0 L) và IPA (1,0 L) tiếp theo là gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C và được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 10 phút nữa. Huyền phù này được để nguội xuống nhiệt độ 20°C trong khoảng thời gian 30 phút, tiếp theo là khuấy trong 30 phút nữa. Chất rắn được lọc, rửa bằng hỗn hợp dung môi của IPA (500 mL) và n-heptan (500 mL) và sau đó được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 50°C trong 5 giờ. Huyền phù trên đây và quy trình lọc được lặp lại thêm một lần nữa. Thu được 403 g hợp chất A-12 (0,655 mol, hiệu suất 88%) dưới dạng bột màu nâu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 0,94 - 1,14 (m, 1 H) 1,45 - 1,51 (m, 9 H) 1,57 - 1,75 (m, 1 H) 2,17 - 2,29 (m, 1 H) 2,49 - 2,58 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,45 (d, *J*=11,44 Hz, 1 H) 5,03 - 5,15 (m, 1 H) 6,96 - 7,01 (m, 1 H) 7,03 - 7,08 (m, 1 H) 7,11 (d, *J*=1,79 Hz, 1 H) 7,40 - 7,52 (m, 1 H) 7,85 (d, *J*=8,09 Hz, 2 H) 7,99 - 8,08 (m, 1 H).

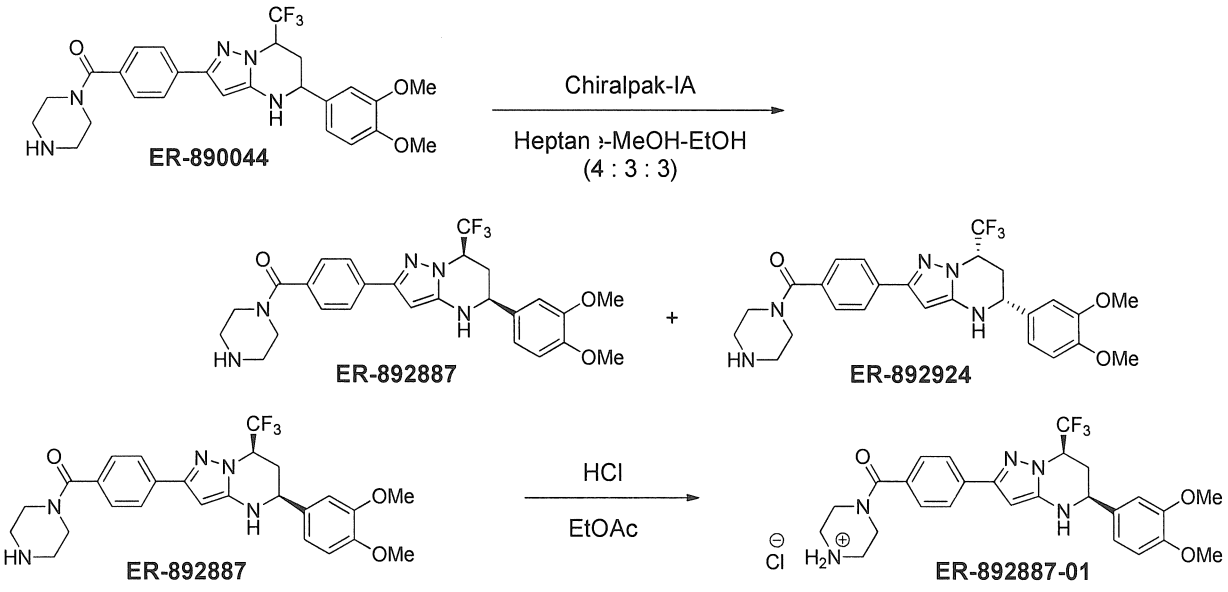
MS ($M+H^+$) 616,3

Hợp chất ER-890044



Hợp chất A-12 (340 g, 0,552 mol) được tạo huyền phù trong DCM (510 ml, 7,926 mol và bổ sung TFA (510 ml, 6,619 mol) vào huyền phù này trong hơn 10 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 23 đến 27°C trong 3 giờ, sau đó, hỗn hợp này được để lạnh xuống nhiệt độ 15°C và pha loãng bằng nước (1700 ml, 9,436 mol) trong khi giữ nhiệt độ bên trong dưới 20°C. Hỗn hợp này được pha loãng bằng n-heptan (3,4 L, 23,209 mol) sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ 15°C. Bổ sung natri hydroxit (2,872 Kg, 7,179 mol) trong hơn 30 phút trong khi khống chế nhiệt độ bên trong <25°C. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C trong 20 phút, sau đó lọc để thu gom các chất kết tủa màu nâu vàng nhạt. Chất kết tủa đầu tiên được rửa bằng nước (3,4 L) và sau đó hỗn hợp của n-heptan (1,36 L) và DCM (204 ml). Bánh ẩm được chuyển vào khay và được làm khô trong lò chân không ở nhiệt độ 50°C qua đêm tạo ra 248,8 g (0,483 mol, hiệu suất 87%) ER-890044 dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt.

ER-892887



ER-890044 (30,3 g, 58,8 mmol) được hòa tan trong dung dịch của diclometan và metanol (120 mL) theo tỷ lệ 1:1 và dung dịch vẩn đục được lọc qua phễu Buchner

có lỗ xốp trung bình. Phần dịch lọc trong được dùng trực tiếp để tinh chế HPLC không đối xứng. 4 mL dung dịch này được nạp lên trên cột 5 cm × 50 cm Chiralpak IA và được rửa giải bằng pha động bao gồm heptan, metanol và etanol (tỷ lệ 4: 3: 3; đã được biến đổi với dietylamin 0,06%) ở tốc độ chảy là 75 mL/phút. ER-892887 được gộp lại trong khoảng thời gian từ 18,5 phút đến 23,2 phút, trong khi ER-892924 được gộp lại trong khoảng thời gian từ 24,2 phút đến 32 phút. Thực hiện 30 lần bơm và các phần gộp lại được cô dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm chất đồng phân đối ảnh tinh khiết ER-892887 (10,5 g, 20,3 mmol, lượng dư chất đồng phân đối ảnh > 95%) và ER-892924 (9,8 g, 19,0 mmol, lượng dư chất đồng phân đối ảnh > 95%).

Bổ sung từng giọt 4 M HCl trong dioxan (4,53 mL, 18,1 mmol) vào dung dịch của hợp chất ER-892887 (8,50 g, 16,5 mmol) trong etyl axetat khô (500 mL), trong hơn 10 phút. Thu được chất kết tủa màu trắng. Huyền phù tạo ra được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút, sau đó lọc dưới áp suất giảm. Chất rắn được gộp lại được rửa bằng etyl axetat (2 × 100 mL) và ete (2 × 100 mL) và làm khô trong chân không thu được 8,29 g ER-892887 muối hydroclorua (15,0 mmol, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

ER-892930

Bổ sung hợp chất A-9 axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoic (21,7 mg, 0,049 mmol), 3-amino-1,2-propandiol (13,2 mg, 0,145 mmol), HATU (1,10 đương lượng, 24,8 mg, 0,065 mmol), NMP (0,500 ml), và bazơ Hünig (6,00 ul, 0,044 mmol) vào bình phản ứng có nắp vặn dung tích 5mL. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 30°C qua đêm. Nguyên liệu này được tinh chế bằng LC/MS sử dụng HPLC điều kiện III. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và cô trong chân không tạo ra hợp chất ER-892930 dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (13,3 mg, hiệu suất 53%).

ER-894463

Bổ sung hợp chất A-9 axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoic (30,0 mg, 0,067 mmol), tert-butyl 3-aminopyrolidin-1-carboxylat (74,9 mg, 0,402 mmol), HATU (50,9 mg, 0,134 mmol), NMP (0,500 ml), và bazơ Hünig (6,00 ul, 0,044 mmol) vào bình phản ứng có nắp vặn dung tích 5mL. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 30°C qua đêm. Nguyên

liệu này được tinh chế bằng LC/MS sử dụng HPLC điều kiện III. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và cô trong chân không. Nguyên liệu tạo ra sau đó được hấp phụ trong etanol (1,0 ml) và 4,0 M HCl trong dioxan (1,0 ml, 4,00 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này sau đó được cô trong chân không tạo ra hợp chất ER-894463 dưới dạng chất rắn màu vàng (22,1 mg, hiệu suất 60%).

ER-895080

Bổ sung hợp chất A-9 axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoic (20,0 mg, 0,045 mmol), tert-butyl 2,6-diazaspiro[3,4]octan-6-carboxylat (18,98 mg, 0,089 mmol), HATU (18,7 mg, 0,049 mmol), NMP (0,500 ml), và bazơ Hünig (6,00 ul, 0,044 mmol) vào bình phản ứng có nắp vặn dung tích 5mL. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 30°C qua đêm. Nguyên liệu này được tinh chế bằng LC/MS sử dụng HPLC điều kiện III. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và cô trong chân không. Nguyên liệu tạo ra sau đó được hấp phụ trong etanol (1,0 ml) và axit trifloaxetic 50% trong DCM (1,0 ml, 4,00 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này sau đó được cô trong chân không tạo ra hợp chất ER-895080 dưới dạng chất rắn màu vàng (2,40 mg, hiệu suất 8%).

Hợp chất ví dụ ER-894462-00 được điều chế từ hợp chất ER-886619 (30,0 mg, 0,067 mmol) và azetidin-3-ol mua được trên thị trường (29,4 mg, 0,402 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-895080. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (8,1 mg, 24%).

Hợp chất ví dụ ER-894465-00 được điều chế từ hợp chất ER-886619 (30,0 mg, 0,067 mmol) và pyrolidin-3-ol mua được trên thị trường (35,0 mg, 0,402 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-895080. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (18,5 mg, 53%).

Hợp chất ví dụ ER-894464-01 được điều chế từ hợp chất ER-886619 (30,0 mg, 0,067 mmol) và tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat mua được trên thị trường (74,9 mg, 0,402 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (32,6 mg, 88%).

Hợp chất ví dụ ER-895077-01 được điều chế từ hợp chất ER-886619 (30,0 mg, 0,067 mmol) và tert-butyl 3-aminoazetidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (69,3 mg, 0,402 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (8,6 mg, 24%).

Hợp chất ví dụ ER-895078-01 được điều chế từ hợp chất ER-886619 (30,0 mg, 0,067 mmol) và tert-butyl azetidin-3-ylcarbamat mua được trên thị trường (69,3 mg, 0,402 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (29,7 mg, 82%).

Hợp chất ví dụ ER-895746-01 được điều chế từ hợp chất ER-886619 (7,8 mg, 0,062 mmol) và tert-butyl hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat mua được trên thị trường (37,0 mg, 0,174 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (27,5 mg, 77%).

Hợp chất ví dụ ER-895748-01 được điều chế từ hợp chất ER-886619 (25,0 mg, 0,056 mmol) và (S)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (35,5 mg, 0,177 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (31,3 mg, 99%).

Hợp chất ví dụ ER-895749-01 được điều chế từ hợp chất ER-886619 (25,0 mg, 0,056 mmol) và (R)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (36,6 mg, 0,183 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (29,5 mg, 93%).

Hợp chất ví dụ ER-895750-01 được điều chế từ hợp chất ER-886619 (25,0 mg, 0,056 mmol) và (S)-tert-butyl 3-metylpiperazin-1-carboxylat mua được trên thị trường (31,7 mg, 0,158 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (30,6 mg, 97%).

Hợp chất ví dụ ER-895751-01 được điều chế từ hợp chất ER-886619 (25,0 mg, 0,056 mmol) và (R)-tert-butyl 3-metylpiperazin-1-carboxylat mua được trên thị trường (43,5 mg, 0,217 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (31,2 mg, 98%).

Hợp chất ví dụ ER-895752-01 được điều chế từ hợp chất ER-886619 (25,0 mg, 0,056 mmol) và (2S,5R)-tert-butyl 2,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat mua được trên thị trường (30,3 mg, 0,141 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (30,6 mg, 94%).

Hợp chất ví dụ ER-895753-01 được điều chế từ hợp chất ER-886619 (25,0 mg, 0,056 mmol) và (2R,5R)-tert-butyl 2,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat mua được trên thị trường (37,6 mg, 0,175 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (19,5 mg, 60%).

Hợp chất ví dụ ER-895754-01 được điều chế từ hợp chất ER-886619 (25,0 mg, 0,056 mmol) và (1S,4S)-tert-butyl 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat mua được trên thị trường (33,5 mg, 0,169 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (26,7 mg, 85%).

Hợp chất ví dụ ER-895083-15 được điều chế từ hợp chất ER-886619 (24,5 mg, 0,055 mmol) và tert-butyl (azetidin-3-ylmetyl)(metyl)carbamat mua được trên thị trường (22,4 mg, 0,112 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-895080. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (0,6 mg, 2%).

Hợp chất ví dụ ER-895081-15 được điều chế từ hợp chất ER-886619 (20,6 mg, 0,046 mmol) và tert-butyl (6-aminospiro[3.3]heptan-2-yl)carbamat mua được trên thị trường (23,4 mg, 0,103 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-895080. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (13,3 mg, 43%).

Hợp chất ví dụ ER-895082-15 được điều chế từ hợp chất ER-886619 (23,5 mg, 0,053 mmol) và tert-butyl 2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-carboxylat mua được trên thị trường (25,1 mg, 0,111 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-895080. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (5,3 mg, 15%).

Hợp chất ví dụ ER-898416 được điều chế. Axit 3-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoic được điều chế từ axit (3-xyanophenyl)boronic (93 mg, ,631 mmol) và 5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl triflometansulfonat (100,0 mg, ,21 mmol) và theo phương pháp tương tự với phương pháp của 5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7-(triflometyl)pyrazolo [1,5-a]pyrimidin (phần G, điều chế ER893393) tạo ra 3-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzonitril (46 mg, hiệu suất 51%). Thủy phân nguyên liệu (75 mg, 0,175 mmol) được điều chế như vậy theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất A-9 tạo ra hợp chất mong muốn (42 mg, hiệu suất 54%)

Hợp chất ví dụ ER-895811 được điều chế thành hai bước từ axit 3-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl) benzoic (24 mg, 0,054 mmol) và (S)-tert-butyl 3-aminopyrolidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (40 mg, 0,215 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ D-6 tạo ra chất trung gian (3S)-tert-butyl 3-(3-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzamido)pyrolidin-1-carboxylat (7 mg, 0,011 mmol, hiệu suất 21%). Sau đó, chất trung gian này (6 mg, 0,0097 mmol) được xử lý bằng HCl theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-897560 tạo ra sản phẩm mong muốn ER-895811 (4,4 mg, hiệu suất 82%).

Hợp chất ví dụ ER-896386 được điều chế thành hai bước từ axit 3-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoic (119 mg, 0,266 mmol) và tert-butyl hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat mua được trên thị trường (226 mg, 1,06 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ D-6 tạo ra chất trung gian tert-butyl 5-(3-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-

yl)benzoyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (94 mg, 0,146 mmol, hiệu suất 55%). Sau đó, chất trung gian này được tách thành các chất đồng phân đối ảnh thành phần của nó theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-890044 (phần A) tạo ra tert-butyl 5-(3-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoyl) hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (33 mg, 0,051 mmol) và tert-butyl 5-(3-((5R,7S)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (33 mg, 0,051 mmol). Sau đó, chất trung gian tert-butyl 5-(3-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoyl) hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (22 mg, 0,034 mmol) được xử lý bằng HCl theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-897560 tạo ra sản phẩm mong muốn ER-896386 (19 mg, hiệu suất 96%).

Hợp chất ví dụ ER-896387 được điều chế từ chất trung gian tert-butyl 5-(3-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a] pyrimidin-2-yl)benzoyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat thu được trong hợp chất ví dụ ER-896386. Sau đó, chất trung gian này (16 mg, 0,025 mmol) được xử lý bằng HCl theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-897560 tạo ra sản phẩm mong muốn ER-896387 (14 mg, hiệu suất 99%).

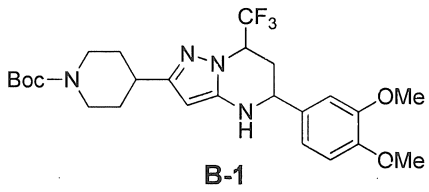
Hợp chất ví dụ ER-896388 được điều chế thành hai bước từ axit 3-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoic (25 mg, 0,056 mmol) và tert-butyl piperazin-1-carboxylat mua được trên thị trường (42 mg, 0,224 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ D-6 tạo ra chất trung gian tert-butyl 4-(3-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoyl)piperazin-1-carboxylat (18 mg, 0,029 mmol, hiệu suất 52%). Sau đó, chất trung gian này (16 mg, 0,026 mmol) được xử lý bằng HCl theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-897560 tạo ra sản phẩm mong muốn ER-896388 (14 mg, hiệu suất 98%).

Hợp chất ví dụ ER-896389 được điều chế thành hai bước từ axit 3-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoic (25 mg, 0,056 mmol) và tert-butyl ((3R,5S)-5-metylpiperidin-3-yl)carbamat

mua được trên thị trường (48 mg, 0,224 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ D-6 tạo ra chất trung gian tert-butyl ((3R,5S)-1-(3-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoyl)-5-metylpiperidin-3-yl)carbamat (22 mg, 0,034 mmol, hiệu suất 61%). Sau đó, chất trung gian này (20 mg, 0,031 mmol) được xử lý bằng HCl theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-897560 tạo ra sản phẩm mong muốn ER-896389 (17,5 mg, hiệu suất 97%).

Ví dụ tổng hợp - Phần B

Ví dụ 2 (Điều chế ER-885681)

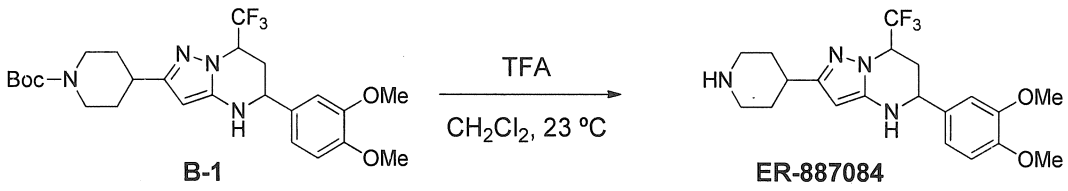


B-1

Hợp chất B-1 được điều chế từ tert-butyl 4-xyanopiperidin-1-carboxylat mua được trên thị trường theo cách tương tự với hợp chất A-8 (56 g, hiệu suất 70% đối với bước cuối cùng).

^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 1,44 - 1,49 (m, 10 H) 1,50 - 1,62 (m, 6 H) 1,89 (d, *J*=12,05 Hz, 2 H) 2,31 (dt, *J*=13,69, 11,51 Hz, 1 H) 2,41 - 2,49 (m, 1 H) 2,69 - 2,88 (m, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 4,06 - 4,21 (m, 3 H) 4,38 (dd, *J*=11,71, 1,95 Hz, 1 H) 4,81 (dt, *J*=11,29, 5,80 Hz, 1 H) 5,28 (s, 1 H) 6,84 - 6,89 (m, 1 H) 6,93 - 6,98 (m, 2 H).

MS ($M+H^+$) 511,0.



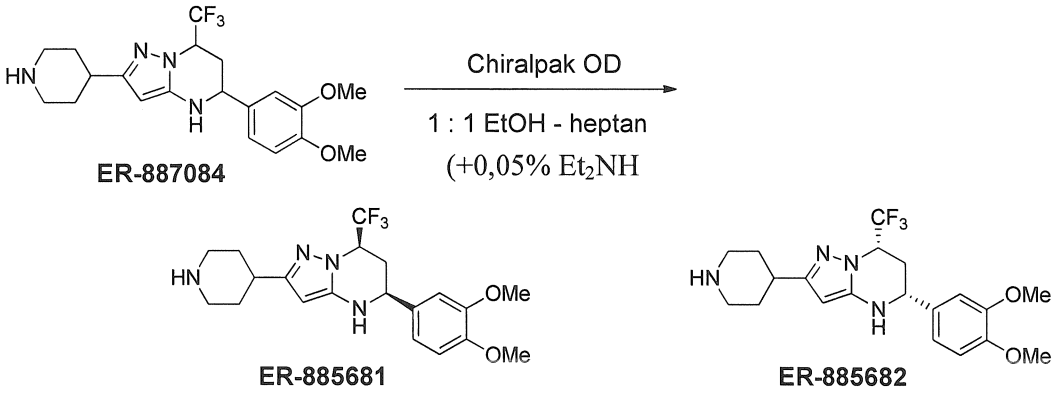
B-1 ER-887084

Bổ sung axit trifloaxetic (15 mL) vào dung dịch của hợp chất B-1 (7,86 g, 15,4 mmol) trong metylen clorua (15 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 15 phút, hỗn hợp phản ứng được được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được phân cách giữa MTBE và $NaHCO_3$ bão hòa. Các lớp được tách ra và dung dịch nước còn được chiết bằng diclometan (2 lần). Các chất chiết đã thu gom được rửa bằng

nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất ER-887084 dưới dạng chất rắn màu trắng (4,28 g, 68%).

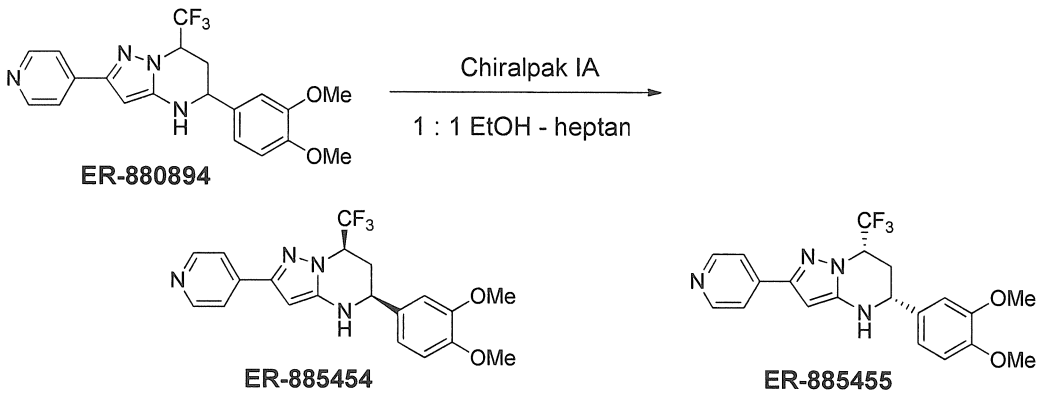
^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 1,52 - 1,64 (m, 3 H) 1,84 (br. s., 1 H) 2,06 - 2,17 (m, 1 H) 2,40 - 2,47 (m, 1 H) 2,59 - 2,70 (m, 5 H) 3,01 - 3,09 (m, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 4,33 (dd, *J*=11,59, 2,25 Hz, 1 H) 4,87 - 4,95 (m, 1 H) 5,30 (s, 1 H) 6,93 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H) 6,96 - 7,00 (m, 1 H) 7,04 (d, *J*=1,90 Hz, 1 H).

MS ($M+H^+$) 411,5.



Các hợp chất ER-885681 và ER-885682

Hợp chất ER-887084 (1,19 g, 2,91 mmol) được hòa tan trong metanol (11 mL) và dung dịch này còn được pha loãng thêm bằng 19 mL dung dịch etanol - heptan theo tỷ lệ 1: 1 đã được biến đổi với dietylamin 0,05%. 1 mL dung dịch này được nạp lên trên cột 2 cm × 25 cm Chiralcel OD và được rửa giải bằng pha động bao gồm 1: 1 heptan – etanol (chứa dietylamin 0,05%) ở tốc độ chảy là 15 mL/phút. Hợp chất ER-885681 được gộp lại trong khoảng thời gian từ 7,3 phút đến 9,6 phút, trong khi hợp chất ER-885682 được gộp lại trong khoảng thời gian từ 9,8 phút đến 14,5 phút. Thực hiện 33 lần bơm và các phần gộp lại được cô dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm chất đồng phân đối ảnh tinh khiết hợp chất ER-885681 (571 mg, hiệu suất 96%, lượng dư chất đồng phân đối ảnh > 95%) và hợp chất ER-885682 (ER-887275) (574 mg, hiệu suất 96%, lượng dư chất đồng phân đối ảnh > 95%).



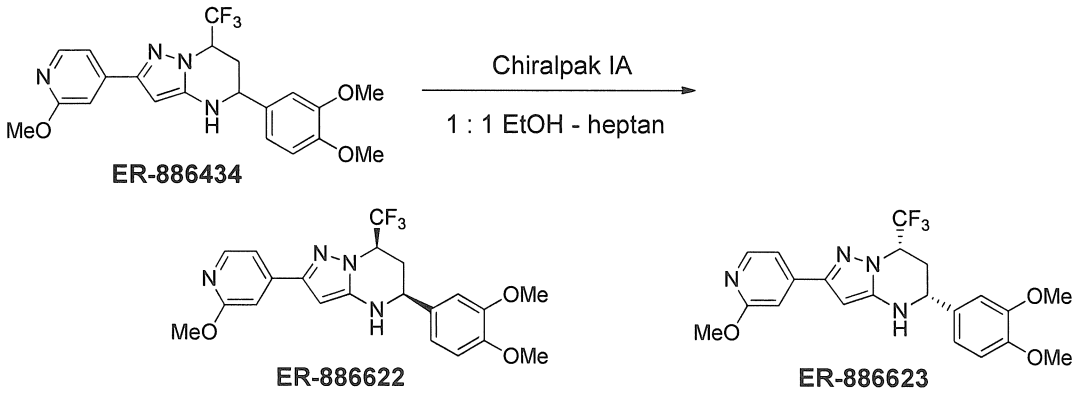
Các ví dụ ER-885454 và ER-885455

Hợp chất ER-880894 được điều chế từ 4-xyanopyridin mua được trên thị trường (450 g, 4,32 mol) sử dụng trình tự chung được mô tả trong Sơ đồ I và được minh họa bằng quy trình điều chế của hợp chất A-8 (ER-890044) tạo ra hợp chất ER-880894 (205 g, mmol hiệu suất chung 12%).

^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 2,29 - 2,46 (m, 2 H) 2,47 - 2,60 (m, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 4,36 (s, 1 H) 4,45 (d, J=9,96 Hz, 1 H) 4,93 (dt, J=11,28, 5,79 Hz, 2 H) 5,85 (s, 1 H) 6,85 - 6,93 (m, 1 H) 6,93 - 7,04 (m, 2 H) 7,59 - 7,70 (m, 2 H) 8,56 - 8,66 (m, 2 H).

MS ($M+H^+$) 405,2.

Phân tách hợp chất ER-880894 (200 mg, 0,495 mmol) bằng HPLC không đối xứng theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-890044 (ngoại trừ 1: 1 etanol-heptan được dùng làm pha động) tạo ra hợp chất ER-885454 (96 mg, hiệu suất 48%) và ER-885455 (91,2 mg, 46%).



Các ví dụ ER-886622 và ER-886623

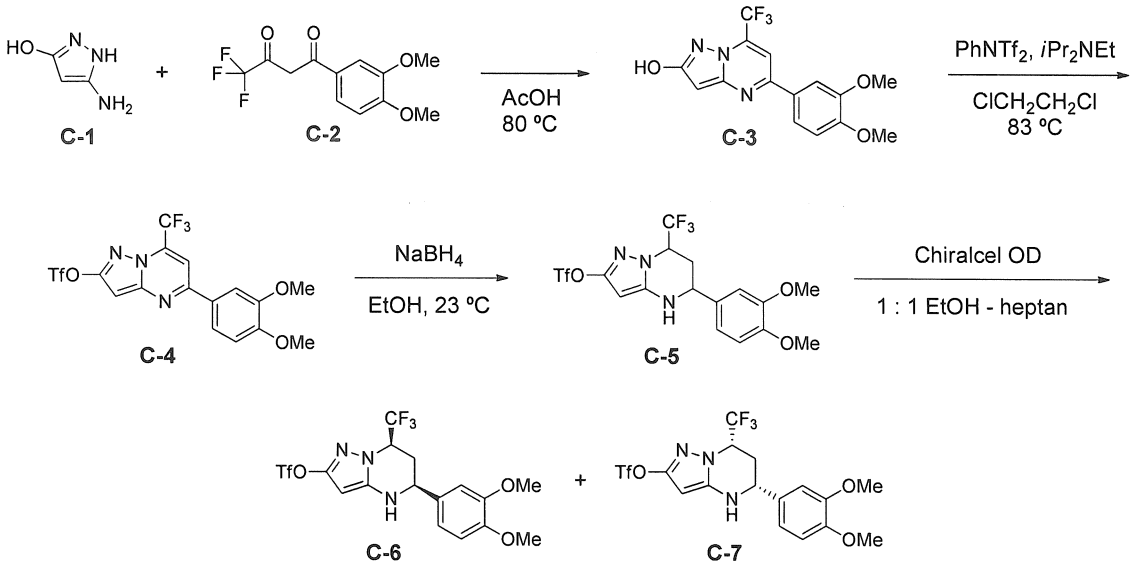
Hợp chất ví dụ ER-886434 được điều chế từ 4-xyano-2-metoxypyridin mua được trên thị trường (mg, mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-880894 tạo ra hợp chất ER-886434 (127 mg, hiệu suất 62%)

MS (M+H+) 435,6.

Phân tách bằng HPLC không đối xứng theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-880894 tạo ra hợp chất ER-886622 (21,5 mg, hiệu suất 44%, lượng dư chất đồng phân đối ảnh > 95%) và ER-886623 (20,2 mg, hiệu suất 41%, lượng dư chất đồng phân đối ảnh > 95%).

Ví dụ tổng hợp - Phần C

Điều chế ER-890035



Hợp chất C-3

Dung dịch của hợp chất C-1 (9,91 g, 100 mmol) và hợp chất C-2 (27,6 g, 100 mmol) trong axit axetic (60 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng màu cam sẫm trong trở nên nhạt hơn khi chất kết tủa màu vàng bắt đầu tạo thành. Trong vòng 30 phút, hỗn hợp phản ứng này đã trở thành huyền phù đặc màu vàng. Hỗn hợp này được giữ ở nhiệt độ 80°C trong 15 phút nữa. Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và bổ sung IPA. Huyền phù này được gia nhiệt đến nhiệt độ khoảng 75°C, sau đó được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Lọc chất kết tủa màu vàng, và các chất rắn được rửa thêm bằng IPA, và làm khô dưới áp suất giảm. Hợp chất C-3 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (30,9 g, hiệu suất 91%).

^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) d ppm 3,92 - 3,92 (m, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 7,10 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,75 (dd, *J*=8,47, 2,21 Hz, 1 H) 7,83 - 7,86 (m, 1 H) (tautome chính).

MS ($M+H^+$) 340,5.

Hợp chất C-4

Hợp chất C-3 (9,9 g, 29,2 mmol) được hòa tan trong N,N-diisopropyletylamin (25,4 mL) và 1,2-dicloetan (100 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung N-phenylbis(triflometansulphonimit) (20,8 g, 58,2 mmol) vào dung dịch này và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu. Sau 45 phút, hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và cô dưới áp suất giảm tạo ra phần cặn màu nâu da cam. Phần cặn được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel sử dụng rửa giải gradien (10 đến 40% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất C-4 dưới dạng chất rắn màu vàng (7,10 g, hiệu suất 52%). Một lượng nhỏ của chất đồng phân vùng được N-sulfonyl hóa được tạo thành trong phản ứng, nhưng không được phân tách.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 3,87 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 7,15 (d, *J*=8,65 Hz, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,85 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,00 (dd, *J*=8,55, 2,14 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H).

MS ($M+H^+$) 472,3.

Hợp chất C-5

Bổ sung natri bohydrua (360 mg, 9,50 mol) vào dung dịch của hợp chất C-4 (2,24 g, 0,00475 mol) trong etanol (29,9 mL), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được rót một cách cẩn thận vào hỗn hợp của dung dịch NH_4Cl bão hòa và nước theo tỷ lệ 1:1. Dung dịch nước được chiết bằng diclometan (3 lần); các chất chiết đã thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel sử dụng rửa giải gradien (0 đến 50% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất C-5 dưới dạng chất rắn màu trắng (1,94 g, hiệu suất 86%).

^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 2,18 (dt, *J*=13,35, 11,43 Hz, 1 H) 2,47 (ddd, *J*=13,43, 5,95, 2,59 Hz, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 4,44 (dd, *J*=11,63,

2,44 Hz, 1 H) 4,92 - 5,03 (m, 1 H) 5,32 (s, 1 H) 6,94 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H) 6,99 (dd, *J*=8,41, 1,89 Hz, 1 H) 7,04 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H).MS ($M+H^+$) 472,3.

Các hợp chất C-6 và C-7

Hợp chất C-5 (900 mg, 1,91 mmol) được hòa tan trong metanol (10 mL) và dung dịch này được pha loãng thêm bằng etanol (5 mL) và heptan (5 mL). Nạp 1 mL dung dịch này lên trên cột 2 cm × 25 cm Chiralcel® OD và được rửa giải bằng pha động bao gồm heptan – etanol theo tỷ lệ 1:1 ở tốc độ chảy là 15 mL/phút. Hợp chất C-6 (ER-887274) được gộp lại trong khoảng thời gian từ 6,0 phút đến 7,7 phút, trong khi hợp chất C-7 (ER-887275) được gộp lại trong khoảng thời gian từ 8,75 phút đến 11,5 phút. Tiến hành 17 lần bơm và các phần gộp lại được cô dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm chất đồng phân đối ảnh tinh khiết hợp chất C-6 (ER-887274) (683 mg, 1,44 mmol, lượng dư chất đồng phân đối ảnh > 95%) và hợp chất C-7 (ER-887275) (671 mg, 1,41 mmol, lượng dư chất đồng phân đối ảnh > 95%).

Hợp chất ví dụ ER-890035. Bổ sung axit (3-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)boronic (36,1 mg, 0,177 mmol), 0,0750M tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) trong 1,4-dioxan (80,0 uL, 0,006 mmol), 0,150 M 5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl triflometansulfonat (C-5) trong 1,4-dioxan (420,0 uL, 0,0631 mmol), và 2,00 M natri carbonat trong nước (60,0 uL, 120 mmol) vào bình phản ứng có nắp vặn kích cỡ 15mm × 75mm. Bình phản ứng được sục bằng nitơ và được đậy kín. Lọ nhỏ được lắc và được gia nhiệt trong khối nhôm ở nhiệt độ 85°C qua đêm. Bổ sung 1,0 mL dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa vào hỗn hợp này và hỗn hợp này sau đó được chiết bằng etyl axetat (2 x 2,0 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Phần cặn còn lại được hòa tan trong 500 µL DMSO. Nguyên liệu này được tinh chế bằng gradien LC/MS trên cột XTerra C8 19x100 mm với gradien axetonitril:nước (axit formic). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và cô trong chân không tạo ra hợp chất ER-890035 dưới dạng chất rắn màu vàng, 2,9 mg (hiệu suất 9,5%).

Hợp chất ví dụ ER-893972 được điều chế từ hợp chất C-6 (250 mg, 0,526 mmol) và axit (1,4-dimetyl-1H-indazol-5-yl)boronic mua được trên thị trường (200 mg, 1,05 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-

890035. Tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel tạo ra sản phẩm mong muốn (159 mg, hiệu suất 64%).

Hợp chất ví dụ ER-892893 được điều chế từ hợp chất C-6 (250 mg, 0,526 mmol) và axit (4-((3-hydroxypropyl)carbamoyl)phenyl)boronic mua được trên thị trường (235 mg, 1,05 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel tạo ra sản phẩm mong muốn (166 mg, hiệu suất 63%).

Hợp chất ví dụ ER-892892 được điều chế từ hợp chất C-6 (250 mg, 0,526 mmol) và axit (4-carbamoyl-2-flophenyl)boronic mua được trên thị trường (192 mg, 1,05 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel tạo ra sản phẩm mong muốn (179 mg, hiệu suất 73%).

Hợp chất ví dụ ER-892892 được điều chế từ hợp chất C-6 (250 mg, 0,526 mmol) và axit (4-carbamoyl-2-flophenyl)boronic mua được trên thị trường (192 mg, 1,05 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel tạo ra sản phẩm mong muốn (179 mg, hiệu suất 73%). Hợp chất ví dụ ER-894680 được điều chế từ hợp chất C-6 (250 mg, 0,526 mmol) và axit (4-metyl-1H-indazol-5-yl)boronic mua được trên thị trường (185 mg, 1,05 mmol theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel tạo ra sản phẩm mong muốn (90 mg, hiệu suất 37%).

Hợp chất ví dụ ER-887734 được điều chế từ hợp chất C-6 (20 mg, 0,042 mmol) và axit (3-axetamidophenyl)boronic mua được trên thị trường (22,6 mg, 0,126 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng LCMS (Rt 7,45 phút, điều kiện II) tạo ra sản phẩm mong muốn (9,7 mg, hiệu suất 50%).

Hợp chất ví dụ ER-887738 được điều chế từ hợp chất C-6 (20 mg, 0,042 mmol) và axit (3-axetamidophenyl)boronic mua được trên thị trường (20,3 mg, 0,126 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng LCMS (Rt 8,58 phút, điều kiện II) tạo ra sản phẩm mong muốn (6,5 mg, hiệu suất 35%).

Hợp chất ví dụ ER-892889 được điều chế từ hợp chất C-6 (200 mg, 0,421 mmol) và axit (3-clo-4-(metylcarbamoyl)phenyl)boronic mua được trên thị trường (180 mg, 0,843 mmol theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel tạo ra sản phẩm mong muốn (88 mg, hiệu suất 42%).

Hợp chất ví dụ ER-892890 được điều chế từ hợp chất C-6 (250 mg, 0,526 mmol) và axit (4-carbamoyl-3-clophenyl)boronic mua được trên thị trường (210 mg, 1,05 mmol theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel tạo ra sản phẩm mong muốn (138 mg, hiệu suất 55%).

Hợp chất ví dụ ER-893961 được điều chế từ hợp chất C-6 (40 mg, 0,084 mmol) và axit (1,6-dimetyl-1H-indazol-5-yl)boronic mua được trên thị trường (51 mg, 0,268 mmol theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng LCMS tạo ra sản phẩm mong muốn (8,9 mg, hiệu suất 22%).

Hợp chất ví dụ ER-893961 được điều chế từ hợp chất C-6 (40 mg, 0,084 mmol) và 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on mua được trên thị trường (80,55 mg, 0,309 mmol theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng LCMS tạo ra sản phẩm mong muốn (4,3 mg, hiệu suất 11%).

Hợp chất ví dụ ER-889871 được điều chế từ hợp chất C-5 (50,0 mg, 0,105 mmol) và axit (4-carbamoylphenyl)boronic mua được trên thị trường (2,50 đương lượng) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (12,8 mg, 27%).

Hợp chất ví dụ ER-889874 được điều chế từ hợp chất C-5 (50,0 mg, 0,105 mmol) và axit (4-(hydroxymetyl)phenyl)boronic mua được trên thị trường (2,50 đương lượng) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (7,8 mg, 17%).

Hợp chất ví dụ ER-890017 được điều chế từ hợp chất C-5 (30,0 mg, 0,063 mmol) và axit (4-carbamoyl-2-flophenyl)boronic mua được trên thị trường (2,50

đương lượng) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (13,4 mg, 46%).

Hợp chất ví dụ ER-890019 được điều chế từ hợp chất C-5 (30,0 mg, 0,063 mmol) và axit (4-carbamoyl-3-flophenyl)boronic mua được trên thị trường (2,50 đương lượng) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (11,7 mg, 40%).

Hợp chất ví dụ ER-890020 được điều chế từ hợp chất C-5 (30,0 mg, 0,063 mmol) và axit (4-carbamoyl-3-clophenyl)boronic mua được trên thị trường (2,50 đương lượng) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (14 mg, 46%).

Hợp chất ví dụ ER-890024 được điều chế từ hợp chất C-5 (30,0 mg, 0,063 mmol) và axit (4-((3-hydroxypropyl)carbamoyl)phenyl)boronic mua được trên thị trường (2,50 đương lượng) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (11,5 mg, 36%).

Hợp chất ví dụ ER-890027 được điều chế từ hợp chất C-5 (30,0 mg, 0,063 mmol) và axit (4-(benzylcarbamoyl)-3-clophenyl)boronic mua được trên thị trường (2,50 đương lượng) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (12,3 mg, 34%).

Hợp chất ví dụ ER-890028 được điều chế từ hợp chất C-5 (30,0 mg, 0,063 mmol) và axit (3-clo-4-(isopropylcarbamoyl)phenyl)boronic mua được trên thị trường (2,50 đương lượng) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (18,1 mg, 55%).

Hợp chất ví dụ ER-890029 được điều chế từ hợp chất C-5 (30,0 mg, 0,063 mmol) và axit (3-clo-4-(metylcarbamoyl)phenyl)boronic mua được trên thị trường (2,50 đương lượng) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ

ER-890035. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (15,4 mg, 49%).

Hợp chất ví dụ ER-890035 được điều chế từ hợp chất C-5 (30,0 mg, 0,063 mmol) và axit (3-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)boronic mua được trên thị trường (2,50 đương lượng) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (2,9 mg, 9%).

Hợp chất ví dụ ER-890043 được điều chế từ hợp chất C-5 (30,0 mg, 0,063 mmol) và axit (2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)boronic mua được trên thị trường (2,50 đương lượng) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (5,6 mg, 19%).

Hợp chất ví dụ ER-890044 được điều chế từ hợp chất C-5 (30,0 mg, 0,063 mmol) và axit (4-(piperazin-1-cacbonyl)phenyl)boronic mua được trên thị trường (2,50 đương lượng) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (13,7 mg, 42%).

Hợp chất ví dụ ER-890050-00 được điều chế từ hợp chất C-5 (30,0 mg, 0,063 mmol) và axit (3-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)boronic mua được trên thị trường (2,50 đương lượng) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (15,4 mg, 52%).

Hợp chất ví dụ ER-891029-00 được điều chế từ hợp chất C-5 (30,0 mg, 0,063 mmol) và axit (6-(metylcarbamoyl)pyridin-3-yl)boronic mua được trên thị trường (2,50 đương lượng) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (9 mg, 31%).

Hợp chất ví dụ ER-891043 được điều chế từ hợp chất C-5 (30,0 mg, 0,063 mmol) và axit (1,7-dimetyl-1H-indazol-5-yl)boronic mua được trên thị trường (2,50 đương lượng) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-

890035. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (18 mg, 61%).

Hợp chất ví dụ ER-891044 được điều chế từ hợp chất C-5 (30,0 mg, 0,063 mmol) và axit (1,4-dimetyl-1H-indazol-5-yl)boronic mua được trên thị trường (2,50 đương lượng) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (14,3 mg, 48%).

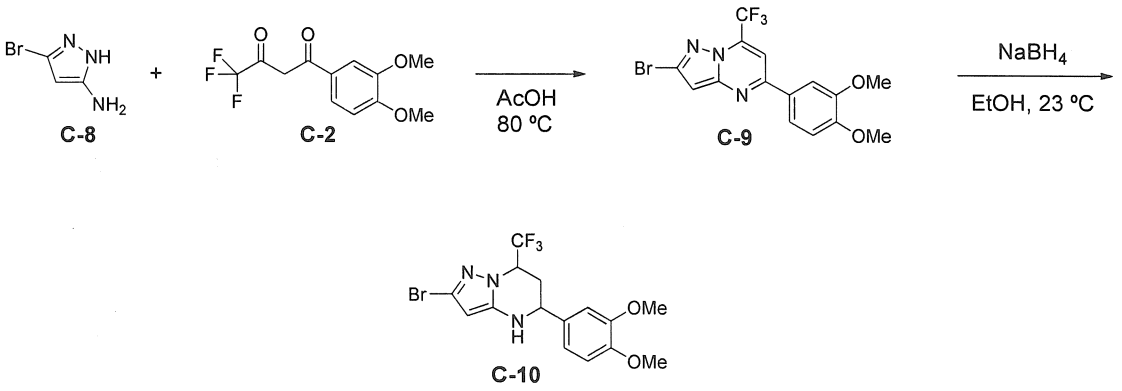
Hợp chất ví dụ ER-891047 được điều chế từ hợp chất C-5 (30,0 mg, 0,063 mmol) và axit (1,6-dimetyl-1H-indazol-5-yl)boronic mua được trên thị trường (2,50 đương lượng) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (18,1 mg, 61%).

Hợp chất ví dụ ER-891058 được điều chế từ hợp chất C-5 (30,0 mg, 0,063 mmol) và axit (4-(xyclopropylcarbamoyl)-3-flophenyl)boronic mua được trên thị trường (2,50 đương lượng) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (13,8 mg, 43%).

Hợp chất ví dụ ER-892908 được điều chế từ hợp chất C-5 (30,0 mg, 0,063 mmol) và axit (4-(tert-butylcarbamoyl)-3-flophenyl)boronic mua được trên thị trường (2,50 đương lượng) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (7 mg, 21%).

Hợp chất ví dụ ER-892931 được điều chế từ hợp chất C-5 (32,6 mg, 0,069 mmol) và axit (1H-indazol-4-yl)boronic mua được trên thị trường (2,70 đương lượng) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (5,5 mg, 18%).

Phần C.1 (Các hợp chất được điều chế bằng cách phản ứng kết hợp chéo từ bromua)



Hợp chất C-9

Hỗn hợp của 3-amino-5-bromopyrazol C-8 (3,24 g, 20 mmol) và diketon C-2 (5,52 g, 20 mmol) trong axit axetic (20 mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và pha loãng bằng IPA. Ppt màu vàng tạo thành trong hỗn hợp này, được gộp lại bằng cách lọc. Khi để yên, ppt được tạo thành thêm trong nước cái. Sản phẩm đã kết hợp được thu gom và làm khô trong chân không thu được 3,89 g hợp chất C-9 dưới dạng chất rắn màu vàng (9,67 mmol, hiệu suất 48%).

^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 3,99 (s, 3 H) 4,05 (s, 3 H) 6,85 (s, 1 H) 7,00 (d, *J*=8,47 Hz, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,62 (dd, *J*=8,45, 2,16 Hz, 1 H) 7,80 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H)

MS ($M+H^+$) 402,2

Hợp chất C-10

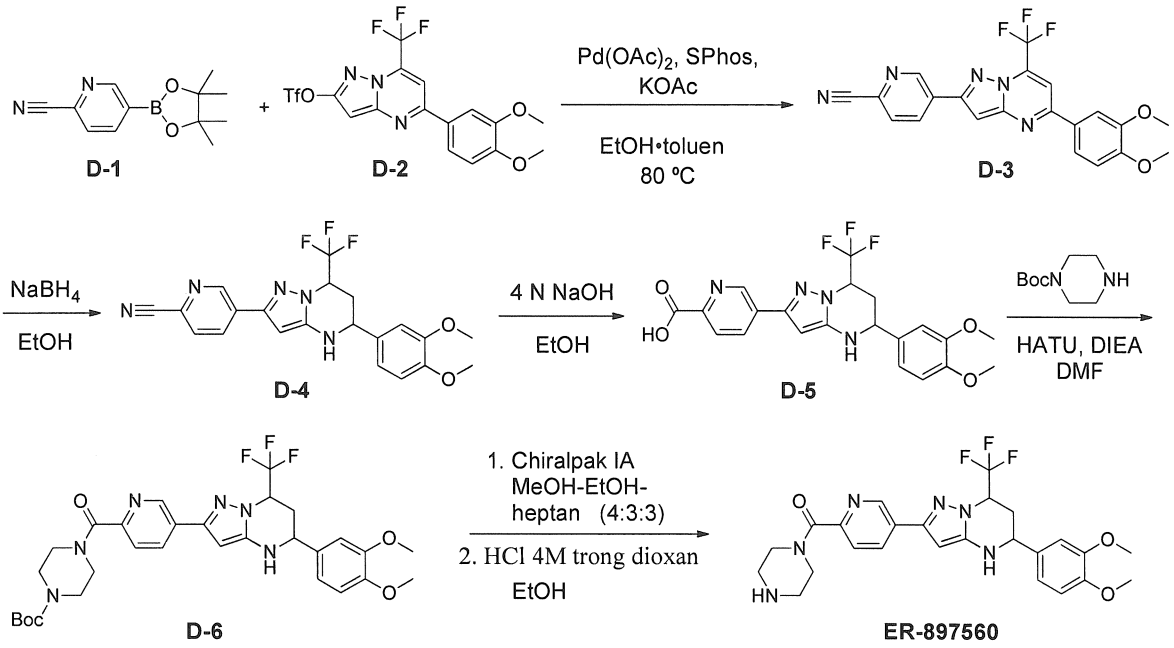
Hợp chất C-9 (1,1 g, 2,74 mmol) được tạo huyền phù trong etanol (5 mL) và bổ sung natri bohydrua (155 mg, 4,1 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Ở thời điểm này, bổ sung thêm natri bohydrua (155 mg) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ nữa. Bổ sung axit axetic (1,56 mL) để dừng phản ứng và dung dịch nước tạo ra được rót vào dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất rắn màu trắng kết tủa được gộp lại bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô dưới áp suất giảm tạo ra 667 mg hợp chất C-10 dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (1,64 g, hiệu suất 60%).

^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFOM-*d*) δ ppm 2,34 - 2,37 (m, 1 H) 2,49 (m, 1 H) 3,86 (s, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 4,40 (dd, *J*=11,75, 2,44 Hz, 1 H) 4,82 (dt, *J*=11,32, 5,73 Hz, 1 H) 5,51 (s, 1 H) 6,80 - 6,91 (m, 2 H) 6,93 - 7,00 (m, 1 H)

MS ($M+H^+$) 406,4

Hợp chất ví dụ ER-889925 được điều chế từ hợp chất C-10 (37,0 mg, 0,091 mmol) và axit isoquinolin-5-ylboronic mua được trên thị trường (2,50 đương lượng) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-890035. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (9,9 mg, 24%).

Ví dụ tổng hợp - Phần D



5-(5-3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)picolinonitril (D-3)

Bổ sung 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)picolinonitril (1,95 g, 8,48 mmol), dixyclohexyl(2',6'-dimetoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (0,261 g, 0,636 mmol), 5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl triflometansulfonat (2,00 g, 4,24 mmol), kali axetat (0,833 g, 8,49 mmol) và paladi(II) axetat (0,095 g, 0,424 mmol) vào lọ nhỏ. Sau khi sục lọ nhỏ và các thành phần bằng nitơ, bổ sung dung dịch đã được khử khí của toluen/etanol theo tỷ lệ 1:1 (20 mL), lọ nhỏ được đậy kín và được gia nhiệt đến 80°C trong 2 ngày. Bổ sung etyl axetat vào

chất kết tủa màu vàng nhạt tạo ra được gộp lại bằng cách lọc và làm khô trong chân không cao (1,13 g, 63%). Nguyên liệu này được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ ppm 4,00 (3 H), 4,06 (3 H), 7,02 (2 H), 7,21 (1 H), 7,66 (2 H), 7,84 (2 H), 8,5 (1 H), 9,33 (1 H).

MS ($M+H^+$) 426,0.

5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)picolinonitril (D-4)

Bổ sung natri bohydrua (0,276 g, 7,29 mmol) vào hỗn hợp của 5-(5-3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)picolinonitril (1,03 g, 2,43 mmol) trong etanol (23,0 mL); hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 2 giờ, sau đó, hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Bổ sung axit axetic (1,40 mL) tiếp theo là dung dịch axit clohydric 1,0 N (48,6 mL) và hỗn hợp này được cô đặc sử dụng phương pháp làm bay hơi quay. Bổ sung diclometan vào phần cặn này và lọc. Cô phần dịch lọc bằng phương pháp làm bay hơi quay tạo ra sản phẩm thô dưới dạng bọt màu nâu nhạt (0,694 g, 66%). Nguyên liệu này được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (400 MHz DMSO-d6) δ ppm 2,13 (1 H), 2,46 (1 H), 3,77 (6 H), 4,48 (1 H), 5,36 (1 H), 5,97 (1 H), 6,98 (3 H), 7,08 (1 H), 8,08 (1 H), 8,28 (1 H), 9,05 (1 H).

MS ($M+H^+$) 430,0.

Axit 5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo [1,5-a]pyrimidin-2-yl)picolinic (D-5)

Bổ sung dung dịch natri hydroxit 4,00 M trong nước (2,02 mL) vào huyền phù của hợp chất 5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo [1,5-a]pyrimidin-2-yl)picolinonitril (0,694 g, 1,62 mmol). Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt ở hồi lưu trong 3 giờ. Bổ sung dung dịch axit clohydric l,0 N (11,3 mL) và lọc chất kết tủa màu nâu nhạt, rửa bằng một lượng lớn nước, làm khô trong không khí/chân không trong 30 phút, và sau đó trong chân không cao trong 48 giờ tạo ra chất rắn màu nâu nhạt (0,535 g, 74%). Nguyên liệu này được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (400 MHz DMSO-d6) δ ppm 2,13 (1 H), 2,46 (1 H), 3,76 (3 H), 3,79 (3 H), 4,48 (1 H), 5,35 (1 H), 6,00 (1 H), 6,99 (3 H), 7,08 (1 H), 8,11 (1 H), 8,32 (1 H), 9,04 (1 H).

MS ($M+H^+$) 449,01

Tert-butyl 4-(5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)picolinoyl)piperazin-1-carboxylat (D-6)

Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (535 µl, 3,06 mmol) và HATU (427 mg, 1,12 mmol) vào dung dịch của axit 5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)picolinic (458 mg, 1,02 mmol) trong DMF (4,0 mL). Sau khi khuấy 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung tert-butyl piperazin-1-carboxylat (209 mg, 1,12 mmol) và phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước và chất kết tủa màu nâu nhạt tạo ra được gộp lại bằng cách lọc (0,5385 g). Tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột (15% đến 100% etyl axetat/heptan tạo ra *tert*-butyl 4-(5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo [1,5-a]pyrimidin-2-yl)picolinoyl)piperazin-1-carboxylat (332 mg, 54%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz CD3OD) δ ppm 1,46 (9 H), 2,2 (1 H), 2,5 (1 H), 3,50 (8 H), 3,73 (1 H), 3,82 (6 H), 4,45 (1 H), 5,08 (1 H), 5,91 (1 H), 7,02 (3 H), 7,62 (1 H), 8,23 (1 H), 8,92 (1 H).

MS ($M+H^+$) 617,2.

(5-(5-(3,4-Dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)(piperazin-1-yl)metanon (ER-897560)

Hợp chất D-6 (66 mg, 0,107 mmol) được tách thành các chất đồng phân đối ảnh thành phần của nó theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-890044 (phần A) tạo ra hợp chất tert-butyl 4-(5-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)picolinoyl)piperazin-1-carboxylat (9,2 mg, hiệu suất 14%) và tert-butyl 4-(5-((5R,7S)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)picolinoyl)piperazin-1-carboxylat (9,2 mg, hiệu suất 14%).

Bổ sung 4,0 M HCl trong 1,4-dioxan (1,84 mL) vào dung dịch của tert-butyl 4-(5-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)picolinoyl)piperazin-1-carboxylat (90,0 mg, 0,146 mmol) trong etanol (4 mL). Phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 40°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc bằng phương pháp làm bay hơi quay và được đồng sôi với toluen tạo ra hợp chất ER-897560 dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (91 mg, hiệu suất 106%).

Hợp chất ví dụ ER-897097 được điều chế từ hợp chất C-9 (500 mg, 1,243 mmol) và tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat mua được trên thị trường (461 mg, 1,492 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ D-4. Tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel tạo ra hợp chất ER-897097 được bảo vệ bằng nhóm Boc (460 mg, hiệu suất 73%). Việc khử bảo vệ của sản phẩm được bảo vệ bằng nhóm Boc này (100 mg, 0,197 mmol) được thực hiện theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-887084 (phần B) tạo ra hợp chất ER-897097 (80 mg, hiệu suất 99%). (LC-MS: Rt 1,49 phút, $(M+1)^+$ 409,08 trong điều kiện II)

Hợp chất ví dụ ER-897269

Hợp chất ER-897097 (94 mg, 0,229 mmol) được tách thành các chất đồng phân đối ảnh thành phần của nó theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-890044 (phần A) tạo ra một trong các chất đồng phân ER-897269 (15 mg, hiệu suất 16%, lượng dư chất đồng phân đối ảnh > 95%).

Hợp chất ví dụ ER-897105 được điều chế từ hợp chất C-9 (500 mg, 1,243 mmol) và tert-butyl 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (563 mg, 1,492 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ D-4. Tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel tạo ra hợp chất ER-897105 được bảo vệ bằng nhóm Boc (312 mg, hiệu suất 44%). Việc khử bảo vệ của sản phẩm được bảo vệ bằng nhóm Boc này (100 mg, 0,173 mmol) được thực hiện theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-887084 (phần B) tạo ra hợp chất ER-897105 (71 mg, hiệu suất 86%).

LC-MS: Rt 1,48 phút, $(M+1)^+$ 477,09 trong điều kiện II.

Các hợp chất ví dụ ER-897214 và ER-897215

Hợp chất ER-897105 (50 mg, 0,105 mmol) được tách thành các chất đồng phân đối ảnh thành phần của nó theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-890044 (phần A) tạo ra hợp chất ER-897214 (19 mg, hiệu suất 39%, lượng dư chất đồng phân đối ảnh > 95%) và ER-897215 (19 mg, hiệu suất 39%, lượng dư chất đồng phân đối ảnh > 95%).

Hợp chất ví dụ ER-897381 được điều chế từ hợp chất C-4 (500 mg, 1,061 mmol) và tert-butyl 4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-carboxylat mua được trên thị trường (621 mg, 1,591 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ D-4. Tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel tạo ra hợp chất ER-897381 được bảo vệ bằng nhóm Boc (311 mg, hiệu suất 50%). Việc khử bảo vệ của sản phẩm được bảo vệ bằng nhóm Boc này (100 mg, 0,17 mmol) được thực hiện theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-887084 (phần B) tạo ra hợp chất ER-897381 (75 mg, hiệu suất 90%). LC-MS: Rt 1,52 phút, $(M+1)^+$ 489,21 trong điều kiện II).

Hợp chất ví dụ ER-897714 và ER-897715

Hợp chất ER-897381 (71 mg, 0,134 mmol) được tách thành các chất đồng phân đối ảnh thành phần của nó theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-890044 (phần A) tạo ra hợp chất ER-897714 (27 mg, hiệu suất 38%, lượng dư chất đồng phân đối ảnh > 95%) và hợp chất ER-897716 (30 mg, hiệu suất 42%, lượng dư chất đồng phân đối ảnh > 95%).

Hợp chất ví dụ ER-897405 được điều chế từ hợp chất C-4 (500 mg, 1,061 mmol) và tert-butyl 4-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat mua được trên thị trường (619 mg, 1,591 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ D-4. Tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel tạo ra hợp chất ER-897405 được bảo vệ bằng nhóm Boc (311 mg, hiệu suất 65%). Việc khử bảo vệ của sản phẩm được bảo vệ bằng nhóm Boc này (100 mg, 0,17 mmol) được thực hiện theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-887084 (phần B) tạo ra hợp chất ER-897405 (72 mg, hiệu suất 87%). LC-MS: Rt 1,45 phút, $(M+1)^+$ 489,04 trong điều kiện II.

Hợp chất ví dụ ER-897716 và ER-897717

Hợp chất ER-897405 (70 mg, 0,143 mmol) được tách thành các chất đồng phân đối ảnh thành phần của nó theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-890044 (phần A) tạo ra hợp chất ER-897716 (23 mg, hiệu suất 33%) và ER-897717 (23 mg, hiệu suất 33%).

Hợp chất ví dụ ER-897765 được điều chế từ hợp chất C-4 (438 mg, 0,93 mmol) và tert-butyl (1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)piperidin-4-yl)carbamat mua được trên thị trường (250 mg, 0,62 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ D-4. Tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel tạo ra ER-897765 được bảo vệ bằng nhóm Boc (161 mg, hiệu suất 43%). Việc khử bảo vệ của sản phẩm được bảo vệ bằng nhóm Boc này (161 mg, 0,267 mmol) được thực hiện theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-887084 (phần B) tạo ra hợp chất ER-897765 (131 mg, hiệu suất 98%).

Hợp chất ví dụ ER-895809 được điều chế thành hai bước từ hợp chất D-5 (19 mg, 0,042 mmol) và (S)-tert-butyl 3-aminopyrolidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (32 mg, 0,169 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ D-6 tạo ra chất trung gian (3S)-tert-butyl 3-(5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)picolinamido)pyrolidin-1-carboxylat (19 mg, 0,031 mmol, hiệu suất 72%). Sau đó, chất trung gian này (17 mg, 0,028 mmol) được xử lý bằng HCl theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-897560 tạo ra sản phẩm mong muốn ER-895809 (16 mg, hiệu suất 98%).

Hợp chất ví dụ ER-895810 được điều chế thành hai bước từ hợp chất D-5 (19 mg, 0,042 mmol) và (R)-tert-butyl 3-aminopyrolidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (32 mg, 0,169 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ D-6 tạo ra chất trung gian (3R)-tert-butyl 3-(5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)picolinamido)pyrolidin-1-carboxylat (24 mg, 0,039 mmol, hiệu suất 92%). Sau đó, chất trung gian này (22 mg, 0,036 mmol) được xử lý bằng HCl theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-897560 tạo ra sản phẩm mong muốn ER-895810 (21 mg, hiệu suất 100%). Khối lượng chính xác được tính theo lý thuyết: 516,21. Theo thực nghiệm: 517,5.

Hợp chất ví dụ ER-896133 được điều chế thành hai bước từ hợp chất D-5 (15 mg, 0,033 mmol) và tert-butyl piperazin-1-carboxylat mua được trên thị trường (25 mg, 0,134 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ D-6 tạo ra chất trung gian tert-butyl 4-(5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)picolinoyl)piperazin-1-carboxylat (6 mg, 0,009 mmol, hiệu suất 29%). Sau đó, chất trung gian này (6 mg, 0,009 mmol) được xử lý bằng HCl theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-897560 tạo ra sản phẩm mong muốn ER-896133 (5,3 mg, hiệu suất 92%).

Hợp chất ví dụ ER-896134 được điều chế thành hai bước từ hợp chất D-5 (15 mg, 0,033 mmol) và tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (27 mg, 0,134 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ D-6 tạo ra chất trung gian tert-butyl 4-(5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)picolinamido)piperidin-1-carboxylat (7 mg, 0,011 mmol, hiệu suất 33%). Sau đó, chất trung gian này (7 mg, 0,011 mmol) được xử lý bằng HCl theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-897560 tạo ra sản phẩm mong muốn ER-896134 (5,8 mg, hiệu suất 87%).

Hợp chất ví dụ ER-896135 được điều chế thành hai bước từ hợp chất D-5 (15 mg, 0,033 mmol) và (S)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (27 mg, 0,134 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ D-6 tạo ra chất trung gian (3S)-tert-butyl 3-(5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)picolinamido)piperidin-1-carboxylat (7 mg, 0,011 mmol, hiệu suất 33%). Sau đó, chất trung gian này (7 mg, 0,011 mmol) được xử lý bằng HCl theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-897560 tạo ra sản phẩm mong muốn ER-896135 (6,5 mg, hiệu suất 97%).

Hợp chất ví dụ ER-896136 được điều chế thành hai bước từ hợp chất D-5 (15 mg, 0,033 mmol) và (R)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (27 mg, 0,134 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ D-6 tạo ra chất trung gian (3R)-tert-butyl 3-(5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)picolinamido)piperidin-1-carboxylat (7 mg, 0,011 mmol, hiệu suất 33%). Sau đó, chất trung gian này (7 mg,

0,011 mmol) được xử lý bằng HCl theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-897560 tạo ra sản phẩm mong muốn ER-896136 (6,1 mg, hiệu suất 91%).

Hợp chất ví dụ ER-896137 được điều chế từ hợp chất D-5 (15 mg, 0,033 mmol) và propan-2-amin mua được trên thị trường (8 mg, 0,134 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ D-6 tạo ra sản phẩm mong muốn ER-896137 (5 mg, hiệu suất 31%).

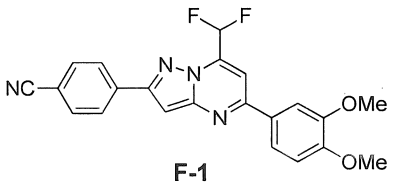
Axit 4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a] pyrimidin-2-yl)picolinic được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ D-5 (101 mg, hiệu suất 29%).

Hợp chất ví dụ ER-897034 được điều chế thành hai bước từ axit 4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl) picolinic (25 mg, 0,056 mmol) và tert-butyl piperazin-1-carboxylat mua được trên thị trường (31 mg, 0,167 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ D-6 tạo ra chất trung gian tert-butyl 4-(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)picolinoyl)piperazin-1-carboxylat (15 mg, 0,024 mmol, hiệu suất 44%). Sau đó, chất trung gian này (13 mg, 0,021 mmol) được xử lý bằng HCl theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-897560 tạo ra sản phẩm mong muốn ER-897034 (12,2 mg, hiệu suất 98%).

Hợp chất ví dụ ER-897036 được điều chế thành hai bước từ axit 4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)picolinic (25 mg, 0,056 mmol) và (S)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (33 mg, 0,167 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ D-6 tạo ra chất trung gian (3S)-tert-butyl 3-(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)picolinamido)piperidin-1-carboxylat (15 mg, 0,024 mmol, hiệu suất 43%). Sau đó, chất trung gian này (13 mg, 0,021 mmol) được xử lý bằng HCl theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-897560 tạo ra sản phẩm mong muốn ER-897036 (12 mg, hiệu suất 96%).

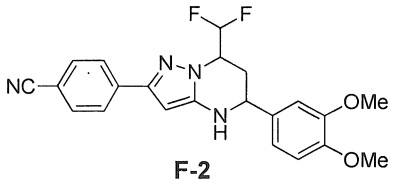
Hợp chất ví dụ ER-897037 được điều chế thành hai bước từ axit 4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)picolinic (25 mg, 0,056 mmol) và tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (33 mg, 0,167 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ D-6 tạo ra chất trung gian tert-butyl 4-(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)picolinamido)piperidin-1-carboxylat (14 mg, 0,022 mmol, hiệu suất 40%). Sau đó, chất trung gian này (13 mg, 0,021 mmol) được xử lý bằng HCl theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-897560 tạo ra sản phẩm mong muốn ER-897037 (11 mg, hiệu suất 90%).

Ví dụ tổng hợp - Phần F



F-1

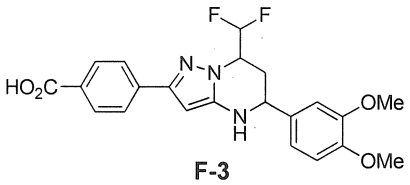
4-(5-amino-1H-pyrazol-3-yl)benzonitril (hợp chất A-2; 5,31 g, 31,4 mmol) và 1-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,4-diflobutan-1,3-dion mua được trên thị trường (8,1 g, 31,4 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất A-7 tạo ra hợp chất F-1 (9,84 g, hiệu suất 77%). MS ($M+H^+$) 407,3.



F-2

Hợp chất F-2 (9,8 g, hiệu suất 99%) thu được bằng cách khử $NaBH_4$ có công thức F-1 (9,8 g, 24,1 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất A-8.

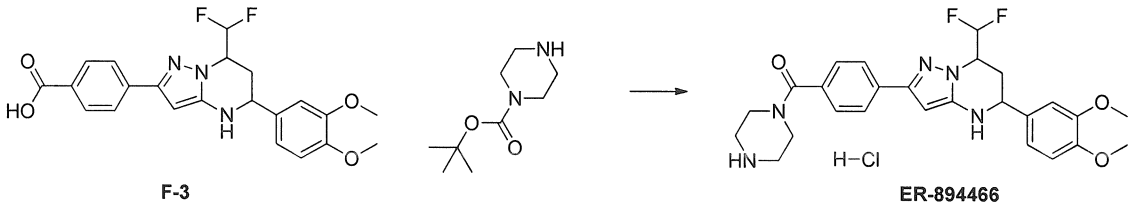
^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 2,17 - 2,39 (m, 2 H) 3,83 - 3,85 (m, 3 H) 3,85 - 3,88 (m, 3 H) 4,47 (dd, J=10,87, 2,29 Hz, 1 H) 4,66 - 4,81 (m, 1 H) 5,86 (s, 1 H) 6,60 (t, J=55,00 Hz, 1 H) 6,97 (d, J=7,97 Hz, 1 H) 7,01 - 7,07 (m, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,66 - 7,76 (m, 2 H) 7,91 (d, J=8,13 Hz, 2 H). MS ($M+H^+$) 411,7.



F-3

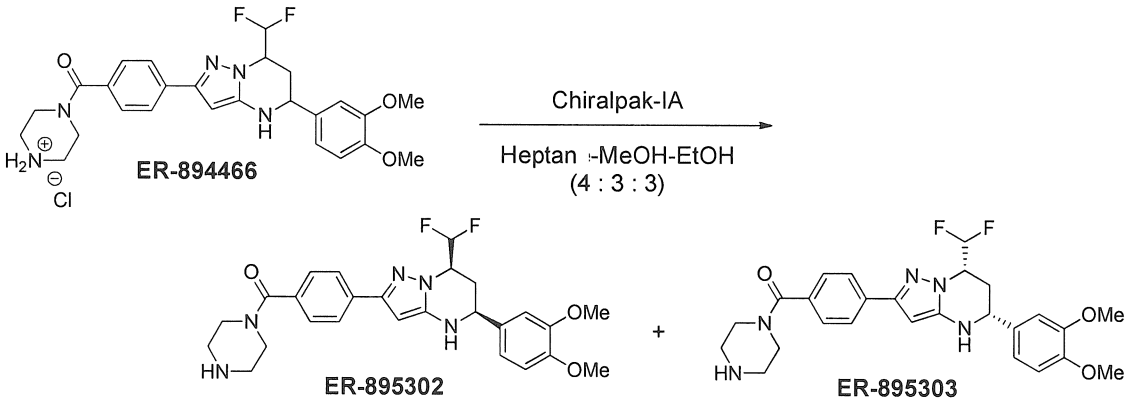
Hợp chất F-3 (9,4 g, hiệu suất 100%) thu được bằng cách thủy phân hợp chất F-1 (8,94 g, 21,8 mmol) sử dụng dung dịch nước NaOH theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất A-9.

^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) ppm 2,21 - 2,37 (m, 2 H) 3,80 - 3,82 (m, 4 H) 3,84 (s, 3 H) 4,46 (dd, *J*=10,83, 2,56 Hz, 1 H) 6,60 (t, *J*=55,00 Hz, 1 H) 6,95 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H) 7,00 - 7,04 (m, 1 H) 7,08 (d, *J*=1,91 Hz, 1 H) 7,81 (m, *J*=8,35 Hz, 2 H) 8,00 (m, *J*=8,39 Hz, 2 H). MS (M+H$^+$) 431,4.

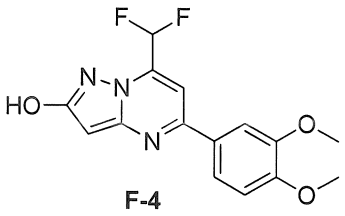


F-3 ER-894466

Bổ sung hợp chất F-3 axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoic (1,99 g, 4,64 mmol), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (1,05 g, 5,61 mmol), HATU (2,14 g, 5,62 mmol), DMF (10,0 ml), và bazơ Hünig (0,815 ml, 4,67 mmol) vào bình phản ứng có nắp vặn dung tích 5mL. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 30°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước, rửa bằng dung dịch axit clohydric chứa nước 0,1N, rửa bằng natri bicarbonat chứa nước, rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, lọc, và cô trong chân không tạo ra chất rắn màu nâu. Nguyên liệu này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh với gradien heptan:etyl axetat 0-90%. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và cô trong chân không tạo ra chất rắn màu trắng nhờ. Chất rắn tạo ra sau đó được hấp phụ trong etanol (10,0 ml) và 4,0 M HCl trong dioxan (10,0 ml, 40,00 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này sau đó được cô trong chân không tạo ra hợp chất ER-894466 dưới dạng chất rắn màu vàng (1,91 g, hiệu suất 77%).

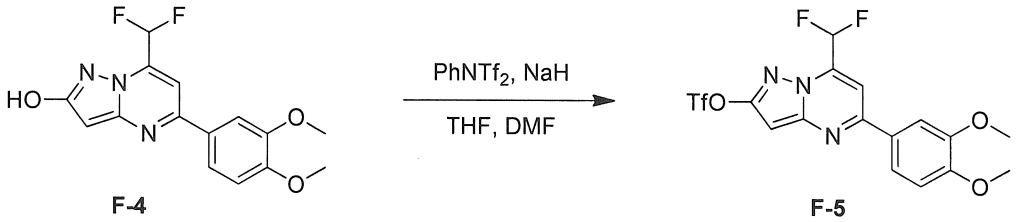


Tách không đối xứng hợp chất ER-894466 (1,91 g, 3,59 mmol) bằng HPLC theo cách tương tự với ER-890044 tạo ra hợp chất ER-895302 (538 mg, hiệu suất 56%, lượng dư chất đồng phân đối ảnh > 95%) và ER-895303 (671 mg, hiệu suất 70%, lượng dư chất đồng phân đối ảnh > 95%).



5-amino-1H-pyrazol-3-ol (9,91 g, 100 mmol) và 1-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,4-diflobutan-1,3-dion (25,8 g, 100 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất A-14, tạo ra hợp chất F-4 7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ol (30,6 g, 95 mmol, hiệu suất 95%).

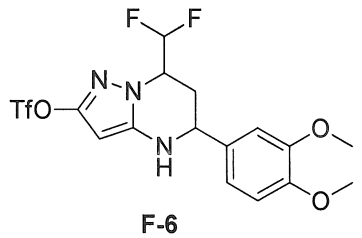
^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) ppm 3,87 - 3,90 (m, 3 H) 3,90 - 3,93 (m, 3 H) 5,94 (s, 1 H) 7,06 (d, J=8,39 Hz, 1 H) 7,29 (t, J=53,00 Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,67 (dd, J=8,43, 1,45 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=1,75 Hz, 1 H). MS ($M+H^+$) 323,3.



Bổ sung natri hydrua (0,480 g, 11,99 mmol) thành các phần nhỏ vào huyền phù của hợp chất F-4 7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-ol (3,21 g, 9,99 mmol) trong DMF (5,00 ml) và THF (25,0 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Bổ sung 1,1,1-triflo-N-phenyl-N-

(triflometyl)sulfonyl metansulfonamit (4,28 g, 11,99 mmol) thành các phần nhỏ và hỗn hợp này được giữ ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch HCl 0,1 N làm tăng ppt màu trắng, chất này được lọc và rửa bằng nước. Sản phẩm thô được tạo huyền phù trong IPA, được gia nhiệt đến ~ 70°C và được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Ppt màu trắng thu được được rửa thêm bằng IPA, và làm khô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất F-5 7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl triflometansulfonat dưới dạng chất rắn màu trắng (2,85 g, 6,29 mmol, hiệu suất 62,9%)

^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 3,89 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 6,70 (s, 1 H) 7,07 (d, *J*=8,50 Hz, 1 H) 7,17 - 7,27 (m, 2 H) 7,29 - 7,38 (m, 1 H) 7,78 (dd, *J*=8,51, 2,14 Hz, 1 H) 7,82 - 7,89 (m, 2 H). MS ($M+H^+$) 454,4.



F-6

Hợp chất F-6 (27,2 g, hiệu suất 77%) thu được bằng cách khử NaBH4 của hợp chất F-5 (35,0 g, 77,2 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất A-16.

^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 2,14 - 2,32 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 4,44 (dd, *J*=11,06, 2,67 Hz, 1 H) 4,53 - 4,66 (m, 1 H) 5,28 (s, 1 H) 6,40 (t, *J*=2,49 Hz, 1 H) 6,91 - 6,94 (m, 1 H) 6,96 - 7,00 (m, 1 H) 7,03 (d, *J*=1,94 Hz, 1 H). MS ($M+H^+$) 458,1.

Hợp chất ví dụ ER-895088-01 được điều chế từ hợp chất ER-895305 (25,0 mg, 0,058 mmol) và (S)-tert-butyl 3-metylpiperazin-1-carboxylat mua được trên thị trường (35,2 mg, 0,177 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (9,3 mg, 29%).

Hợp chất ví dụ ER-895116 được điều chế từ hợp chất ER-895305 (25,0 mg, 0,058 mmol) và (R)-tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat mua được trên thị trường (36,5 mg, 0,196 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-

894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (16 mg, 52%).

Hợp chất ví dụ ER-895089 được điều chế từ hợp chất ER-895305 (25,0 mg, 0,058 mmol) và (S)-tert-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat mua được trên thị trường (36,7 mg, 0,197 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (7,1 mg, 23%).

Hợp chất ví dụ ER-895090 được điều chế từ hợp chất ER-895305 (25,0 mg, 0,058 mmol) và (1S,4S)-tert-butyl 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat mua được trên thị trường (38,6 mg, 0,196 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (18,1 mg, 57%).

Hợp chất ví dụ ER-895115 được điều chế từ hợp chất ER-895305 (25,6 mg, 0,060 mmol) và (S)-tert-butyl 3-aminopyrolidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (31,5 mg, 0,169 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (3,5 mg, 11%).

Hợp chất ví dụ ER-895745 được điều chế từ hợp chất ER-895305 (26,2 mg, 0,061 mmol) và tert-butyl hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat mua được trên thị trường (32,9 mg, 0,155 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (18,1 mg, 53%).

Hợp chất ví dụ ER-895091-01 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flobenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và tert-butyl piperazin-1-carboxylat mua được trên thị trường (21,0 mg, 0,113 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (2,5 mg, 8%).

Hợp chất ví dụ ER-895092 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flobenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat mua được trên thị

trường (22,0 mg, 0,110 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (5,2 mg, 16%).

Hợp chất ví dụ ER-895093 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flobenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và (S)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (22,0 mg, 0,110 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (10,3 mg, 32%).

Hợp chất ví dụ ER-895094 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flobenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và (R)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (22,0 mg, 0,110 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (7,4 mg, 23%).

Hợp chất ví dụ ER-895096 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flobenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và (2S,5R)-tert-butyl 2,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat mua được trên thị trường (24,0 mg, 0,113 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (13,9 mg, 43%).

Hợp chất ví dụ ER-895097 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flobenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và (R)-tert-butyl 3-aminopyrolidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (21,0 mg, 0,113 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (17,3 mg, 56%).

Hợp chất ví dụ ER-895098 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flobenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và (S)-tert-butyl 3-aminopyrolidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (21,0 mg, 0,113 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp

chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (18,5 mg, 60%).

Hợp chất ví dụ ER-895101 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flobenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và (1S,4S)-tert-butyl 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat mua được trên thị trường (22,0 mg, 0,112 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (9 mg, 28%).

Hợp chất ví dụ ER-895099 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flobenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và tert-butyl 3-aminoazetidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (19,0 mg, 0,110 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-895080. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (14,1 mg, 41%).

Hợp chất ví dụ ER-895102 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flobenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và tert-butyl piperazin-1-carboxylat mua được trên thị trường (21,0 mg, 0,113 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (17,2 mg, 56%).

Hợp chất ví dụ ER-895104 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flobenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và (S)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (22,0 mg, 0,110 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (17,1 mg, 54%).

Hợp chất ví dụ ER-89510 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flobenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và (R)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (22,0 mg, 0,110 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp

chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (15,8 mg, 50%).

Hợp chất ví dụ ER-895106 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flobenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và (S)-tert-butyl 3-metylpiperazin-1-carboxylat mua được trên thị trường (22,0 mg, 0,110 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (14,9 mg, 47%).

Hợp chất ví dụ ER-895107 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flobenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và (2S,5R)-tert-butyl 2,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat mua được trên thị trường (24,0 mg, 0,112 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (14,2 mg, 44%).

Hợp chất ví dụ ER-895109 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flobenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và (S)-tert-butyl 3-aminopyrolidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (21,0 mg, 0,113 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (17,7 mg, 57%).

Hợp chất ví dụ ER-895112 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flobenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và (1S,4S)-tert-butyl 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat mua được trên thị trường (22,0 mg, 0,111 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (14,4 mg, 46%).

Hợp chất ví dụ ER-895111 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flobenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và tert-butyl 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxylat mua được trên thị trường (22,0 mg, 0,111 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của

hợp chất ví dụ ER-895080. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (22,7 mg, 63%).

Hợp chất ví dụ ER-895731 được điều chế từ axit 3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoic (25,0 mg, 0,058 mmol) và tert-butyl piperazin-1-carboxylat mua được trên thị trường (32,8 mg, 0,176 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (22,1 mg, 70%).

Hợp chất ví dụ ER-895732 được điều chế từ axit 3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoic (25,0 mg, 0,058 mmol) và tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (31,0 mg, 0,155 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (22 mg, 70%).

Hợp chất ví dụ ER-895733 được điều chế từ axit 3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoic (25,0 mg, 0,058 mmol) và (S)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (34,0 mg, 0,170 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (26,5 mg, 85%).

Hợp chất ví dụ ER-895734 được điều chế từ axit 3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoic (25,0 mg, 0,058 mmol) và (R)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (36,3 mg, 0,181 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (23,4 mg, 75%).

Hợp chất ví dụ ER-895739 được điều chế từ axit 3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoic (25,0 mg, 0,058 mmol) và (S)-tert-butyl 3-aminopyrolidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (37,7 mg, 0,202 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví

dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (22,9 mg, 73%).

Hợp chất ví dụ ER-895740 được điều chế từ axit 3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoic (25,0 mg, 0,058 mmol) và (R)-tert-butyl 3-aminopyrolidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (34,8 mg, 0,187 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (23,1 mg, 73%).

Hợp chất ví dụ ER-895744 được điều chế từ axit 3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoic (25,0 mg, 0,058 mmol) và tert-butyl hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat mua được trên thị trường (26,9 mg, 0,127 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (26,5 mg, 82%).

Hợp chất ví dụ ER-895741 được điều chế từ axit 3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoic (25,0 mg, 0,058 mmol) và tert-butyl 3-aminoazetidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (30,1 mg, 0,175 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-895080. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (5,5 mg, 16%).

Hợp chất ví dụ ER-895718 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metylbenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (45,4 mg, 0,227 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (21,4 mg, 68%).

Hợp chất ví dụ ER-895719 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metylbenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và (S)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (29,8 mg, 0,149 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của

hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (21,6 mg, 69%).

Hợp chất ví dụ ER-895720 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metylbenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và (R)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (28,6 mg, 0,143 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (21,7 mg, 69%).

Hợp chất ví dụ ER-895721 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metylbenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và (S)-tert-butyl 3-metylpiperazin-1-carboxylat mua được trên thị trường (31,1 mg, 0,155 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (20,2 mg, 64%).

Hợp chất ví dụ ER-895722 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metylbenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và (R)-tert-butyl 3-metylpiperazin-1-carboxylat mua được trên thị trường (41,2 mg, 0,206 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (21 mg, 67%).

Hợp chất ví dụ ER-895723 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metylbenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và (2S,5R)-tert-butyl 2,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat mua được trên thị trường (34,1 mg, 0,159 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (20,5 mg, 64%).

Hợp chất ví dụ ER-895725 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metylbenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và (S)-tert-butyl 3-aminopyrolidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (43,7 mg, 0,235 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của

hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (19,8 mg, 65%).

Hợp chất ví dụ ER-895726 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metylbenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và (R)-tert-butyl 3-aminopyrolidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (31,0 mg, 0,167 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (20,6 mg, 67%).

Hợp chất ví dụ ER-895729 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metylbenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và (1S,4S)-tert-butyl 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat mua được trên thị trường (29,9 mg, 0,151 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (19,6 mg, 62%).

Hợp chất ví dụ ER-895730 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metylbenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và tert-butyl hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat mua được trên thị trường (28,9 mg, 0,136 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (23,9 mg, 74%).

Hợp chất ví dụ ER-895755 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metylbenzoic (25,5 mg, 0,058 mmol) và tert-butyl piperazin-1-carboxylat mua được trên thị trường (27,9 mg, 0,150 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (28,3 mg, 89%).

Hợp chất ví dụ ER-895727 được điều chế từ axit 4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metylbenzoic (25,0 mg, 0,056 mmol) và tert-butyl 3-aminoazetidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (37,0 mg, 0,215 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp

chất ví dụ ER-895080. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (22,3 mg, 65%).

Hợp chất ví dụ ER-896059 được điều chế từ hợp chất ER-895435 (10,0 mg, 0,023 mmol) và tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (17,8 mg, 0,089 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (11,2 mg, 87%).

Hợp chất ví dụ ER-896060 được điều chế từ hợp chất ER-895435 (25,0 mg, 0,056 mmol) và (S)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (19,3 mg, 0,096 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (12,3 mg, 95%).

Hợp chất ví dụ ER-896061 được điều chế từ hợp chất ER-895435 (25,0 mg, 0,056 mmol) và (R)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (16,9 mg, 0,084 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (12,2 mg, 94%).

Hợp chất ví dụ ER-896062 được điều chế từ hợp chất ER-895435 (25,0 mg, 0,056 mmol) và (S)-tert-butyl 3-metylpiperazin-1-carboxylat mua được trên thị trường (23,9 mg, 0,119 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (10,7 mg, 83%).

Hợp chất ví dụ ER-896063 được điều chế từ hợp chất ER-895435 (25,0 mg, 0,056 mmol) và (R)-tert-butyl 3-metylpiperazin-1-carboxylat mua được trên thị trường (20,5 mg, 0,102 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (10,9 mg, 84%).

Hợp chất ví dụ ER-896064 được điều chế từ hợp chất ER-895435 (25,0 mg, 0,056 mmol) và (2S,5R)-tert-butyl 2,5-dimetylpiperazin-1-carboxylat mua được trên thị trường (17,2 mg, 0,080 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của

hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (10,3 mg, 78%).

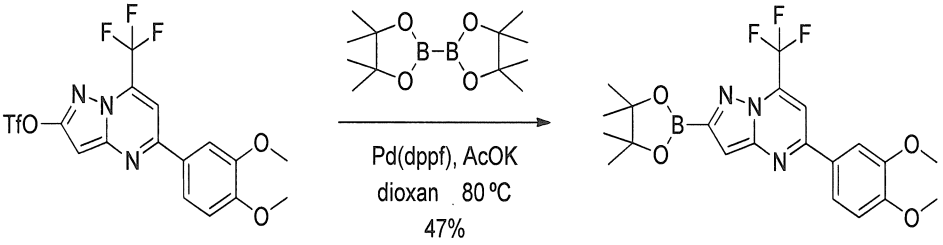
Hợp chất ví dụ ER-896067 được điều chế từ hợp chất ER-895435 (25,0 mg, 0,056 mmol) và (1S,4S)-tert-butyl 2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylat mua được trên thị trường (15,2 mg, 0,077 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (9,9 mg, 77%).

Hợp chất ví dụ ER-896068 được điều chế từ hợp chất ER-895435 (25,0 mg, 0,056 mmol) và tert-butyl hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat mua được trên thị trường (17,3 mg, 0,081 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-894463. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (12,3 mg, 93%).

Hợp chất ví dụ ER-896071 được điều chế từ hợp chất ER-895435 (25,9 mg, 0,060 mmol) và tert-butyl 3-(aminometyl)azetidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (30,4 mg, 0,163 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-895080. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra sản phẩm mong muốn (18,6 mg, 51%).

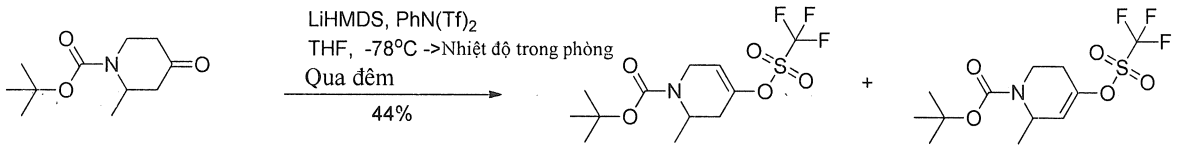
Ví dụ tổng hợp - Phần G

Điều chế ER-893993

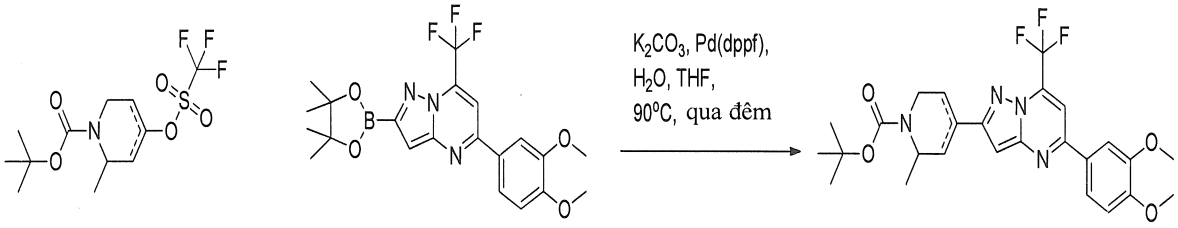


Bình dung tích 500mL đã được nạp 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (10,78 g, 42 mmol), 5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl triflometansulfonat (10,0 g, 21 mmol), kali axetat (10,41 g, 106 mmol), và 1,4-dioxan (100 ml). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng nitơ trong 15 phút. Bổ sung phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua diclometan (4,33 g, 5,3 mmol) và hỗn hợp này được đậy kín và được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được để nguội ở nhiệt độ

trong phòng và được phân cách giữa EtOAc (1000 mL) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (200 mL). Các pha được tách ra và pha chứa nước được chiết ngược 2 lần bằng EtOAc (200 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Nguyên liệu thô được hòa tan trong EtOAc (500 mL), bổ sung heptan (500 mL) và tạp chất rắn màu đen được loại bỏ bằng cách lọc. Phần dịch lọc chứa sản phẩm mong muốn được cô dưới áp suất giảm, được tạo huyền phù trong 150 mL IPA, được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 30 phút và sau đó được làm mát ở nhiệt độ trong phòng. Lọc chất kết tủa màu xanh lá cây, rửa bằng IPA và làm khô trên bơm chân không. 5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7-(triflometyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (4,50 g, 10,02 mmol, hiệu suất 47,2%)

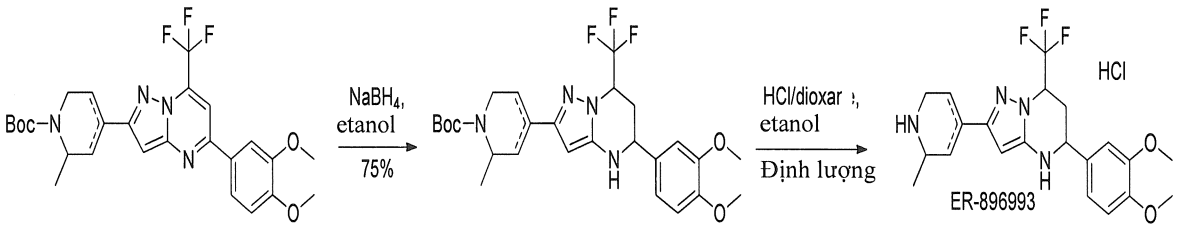


Trong bình dung tích 25mL và trong khí quyển nitơ, bổ sung 1,0M LiHMDS trong THF (5,23 mL, 5,2 mmol) vào dung dịch của tert-butyl 2-metyl-4-oxopiperidin-1-carboxylat (558 mg, 2,6 mmol) và 1,1,1-triflo-N-phenyl-N-(triflometyl)sulfonyl metansulfonamit (1869 mg, 5,2 mmol) trong THF khan (5 mL) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm trong khi làm ấm từ từ đến ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được dừng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Sau đó hỗn hợp này được chiết ba lần bằng MTBE. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc. Hỗn hợp của các chất đồng phân vị trí (tert-butyl 6-metyl-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat và tert-butyl 2-metyl-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat) thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt (397 mg, hiệu suất 44%).



Lọ nhỏ vi sóng dung tích 5-10mL đã được nạp 5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7-(triflometyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (650 mg, 1,45 mmol), tert-butyl 2-metyl-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (hỗn hợp với tert-butyl 6-metyl-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat, tổng cộng là 396 mg, 1,15 mmol), kali carbonat (792 mg, 5,7 mmol), nước (2,0 ml) và THF (4,5 ml). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng nitơ trong 15 phút. Bổ sung phức chất 1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua diclometan (234 mg, 0,29 mmol) và hỗn hợp này được cân và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Hỗn hợp phản ứng được để nguội ở nhiệt độ trong phòng và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế trên silicagel (Column Interchim 40g, 30µM) rửa giải bằng 12-100% EtOAc / Heptan. Hỗn hợp của các chất đồng phân vị trí (tert-butyl 4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-metyl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat và tert-butyl 4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-6-metyl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (142 mg, hiệu suất 24%).

Tổng hợp hợp chất ER-896993



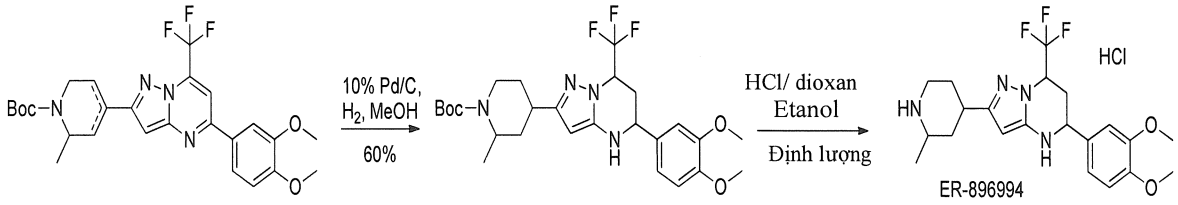
Natri tetrahydroborat (10,94 mg, ,29 mmol) được bổ sung từ từ vào huyền phù của tert-butyl 4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-metyl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (hỗn hợp với chất đồng phân vị trí tert-butyl 4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-6-metyl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat, tổng cộng là 50 mg, ,096 mmol) trong etanol (1,0 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong 60 phút. Bổ sung etyl axetat. Hỗn hợp này sau đó được rửa bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và sau đó là nước muối.

Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế trên silicagel (Column Interchim 25g, 30μM) rửa giải bằng 12-100% EtOAc / Heptan. Hỗn hợp của các chất đồng phân vị trí (tert-butyl 4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-metyl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat và tert-butyl 4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-6-metyl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (38 mg, hiệu suất 75%).

Tert-butyl 4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-metyl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (hỗn hợp với chất đồng phân vị trí tert-butyl 4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-6-metyl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat, tổng cộng là 34 mg, ,065 mmol) được hòa tan trong etanol (0,5 ml) và 4,00M HCl trong dioxan (0,5 ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 1 giờ. Bổ sung 1 mL toluen. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc.

Sản phẩm này được làm khô trên bơm chân không tạo ra 29 mg thành phẩm là muối HCl (hỗn hợp của các chất đồng phân vị trí 5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(6-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a] pyrimidin hydroclorua và 5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(2-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin hydroclorua) (ER-896993).

Tổng hợp hợp chất ER-896994



Tert-butyl 4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-metyl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (hỗn hợp với chất đồng phân vị trí tert-butyl 4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-6-metyl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat, tổng cộng là 60 mg, ,116 mmol) được hòa

tan trong metanol (2,5 ml). Dung dịch này được xử lý bằng hydro trong 2,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng sử dụng H-Cube (Full H2, 1 mL/phút, cỡ nhỏ (30mm) 10% paladi trên than CatCart). Bổ sung 1 mL toluen. Dung môi được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế trên silicagel (Column Interchim 25g, 30μM) rửa giải bằng 12-100% EtOAc / Heptan tạo ra tert-butyl 4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-metylpiperidin-1-carboxylat (36 mg, 0,069 mmol, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tert-butyl 4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-metylpiperidin-1-carboxylat (29 mg, ,055 mmol) được hòa tan trong etanol (0,5 ml) và 4,00M HCl trong dioxan (0,5 ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 1 giờ. Bổ sung 1 mL toluen. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Sản phẩm này được làm khô trên bơm chân không tạo ra 25 mg thành phẩm là muối HCl (5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(2-metylpiperidin-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin hydroclorua, ER-896994).

Hợp chất ví dụ ER-897090

Hợp chất ví dụ ER-897090 được điều chế từ 5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7-(triflometyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (507 mg, 1,129 mmol) và tert-butyl 4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carboxylat (300 mg, 0,869 mmol) được điều chế từ tert-butyl 4-oxoazepan-1-carboxylat mua được trên thị trường theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-896993 (phần G) trừ bước loại bảo vệ được thực hiện theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-887084 (phần B) tạo ra hợp chất ER-897090 (96 mg, hiệu suất 26%). LC-MS: Rt 1,49 phút, $(M+1)^+$ 423,06 trong điều kiện II.

Hợp chất ER-897090 (94 mg, 0,224 mmol) được tách thành các chất đồng phân đối ảnh thành phần của nó theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-890044 (phần A) tạo ra một trong chất đồng phân ER-897212. (17 mg, hiệu suất 18%).

Hợp chất ví dụ ER-897130 được điều chế từ 5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7-(triflometyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (493 mg, 1,097 mmol) và tert-butyl 3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-

carboxylat (174 mg, 0,548 mmol) được điều chế từ tert-butyl 3-oxopyrolidin-1-carboxylat mua được trên thị trường theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-896993 (phần G) trừ bước loại bảo vệ được thực hiện theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-887084 (phần B) tạo ra hợp chất ER-897130 (68 mg, hiệu suất 31%).

Hợp chất ví dụ ER-897142 được điều chế từ 5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7-(triflometyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (489 mg, 1,089 mmol) và 4-((tert-butoxycacbonyl)amino)xyclohex-1-en-1-yl triflometansulfonat (188 mg, 0,544 mmol) được điều chế từ tert-butyl (4-oxoxyclohexyl)carbamat mua được trên thị trường theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-896993 (phần G) trừ bước loại bảo vệ được thực hiện theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-887084 (phần B) tạo ra hợp chất ER-897142 (111 mg, hiệu suất 48%). (LC-MS: Rt 1,57 phút, $(M+1)^+$ 423,06 trong điều kiện II)

Hợp chất ví dụ ER-897364 và ER-897365

Hợp chất ER-897090 (100 mg, 0,237 mmol) được tách thành các chất đồng phân đối ảnh thành phần của nó theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-890044 (phần A) tạo ra hợp chất ER-897364 (4 mg, hiệu suất 4%, lượng dư chất đồng phân đối ảnh > 95%) và ER-897365 (6,4 mg, hiệu suất 6%, lượng dư chất đồng phân đối ảnh > 95%).

Hợp chất ví dụ ER-897547

Điều chế tert-butyl 3-metyl-4-oxopiperidin-1-carboxylat

Dung dịch của 1-benzyl-3-metylpiperidin-4-one (1,63 g, 8,018 mmol) và di-tert-butyl dicarbonat (1,925 g, 8,82 mmol) trong 50 ml metanol được hydro hóa sử dụng H-Cube (H2 được khống chế ở áp suất 50 bar, tốc độ chảy 1,0 ml/phút) với hộp Pd-C. Hỗn hợp phản ứng được quay vòng trong 12 giờ. Sau khi rửa H-Cube kỹ bằng metanol, dung môi này được bốc hơi và dầu tạo ra được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel tạo ra hợp chất ở đề mục (1,5 g, 88%).

Hợp chất ví dụ ER-897547 được điều chế từ 5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7-(triflometyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (488 mg,

1,086 mmol) và tert-butyl 5-metyl-4-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (250 mg, 0,724 mmol) được điều chế từ tert-butyl 3-metyl-4-oxopiperidin-1-carboxylat theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-896993 (phần G) trừ bước loại bảo vệ được thực hiện theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-887084 (phần B) tạo ra hợp chất ER-897547 (68 mg, hiệu suất 31%).

Hợp chất ví dụ ER-897597 được điều chế từ 5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7-(triflometyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (475 mg, 1,058 mmol) và tert-butyl 4-(4-bromophenyl)piperidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (240 mg, 0,705 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-896993 (phần G) trừ bước loại bảo vệ được thực hiện theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-887084 (phần B) tạo ra hợp chất ER-897597 (32 mg, hiệu suất 9%). LC-MS: Rt 1,72 phút, $(M+1)^+$ 486,95 trong điều kiện II.

Hợp chất ví dụ ER-897814 và ER-897815

Hợp chất ER-897597 (20 mg, 0,041 mmol) được tách thành các chất đồng phân đối ảnh thành phần của nó theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-890044 (phần A) tạo ra hợp chất ER-897814 (7 mg, hiệu suất 35%, lượng dư chất đồng phân đối ảnh > 95%) và ER-897815 (3 mg, hiệu suất 15%, lượng dư chất đồng phân đối ảnh > 95%).

Hợp chất ví dụ ER-897728

Điều chế benzyl 9-oxo-3-azaspiro[5.5]undec-7-en-3-carboxylat

Benzyl 4-formylpiperidin-1-carboxylat (5,17 g, 20,907 mmol) và monohydrat của axit p-toluensulfonic (0,398 g, 2,091 mmol) được khuấy trong benzen (30,0 ml, 334,136 mmol) ở nhiệt độ 70°C. Bổ sung But-3-en-2-on (3,76 ml, 41,813 mmol) và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu o/n trong khi loại bỏ nước bằng bẫy dean-stark. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và bốc hơi. Dầu tạo ra được tinh chế bằng Biotage (SiO2, 250g, EtOAc/Hep 10% đến 50%) tạo ra hợp chất ở đề mục (3,58 g, 11,96 mmol, hiệu suất 57,2%).

Điều chế tert-butyl 9-oxo-3-azaspiro[5.5]undecan-3-carboxylat

Dung dịch của benzyl 9-oxo-3-azaspiro[5.5]undec-7-en-3-carboxylat (1,26 g, 4,209 mmol), di-tert-butyl dicarbonat (1,01 g, 4,63 mmol) và TEA (1,47 ml, 10,522 mmol) trong 50 ml metanol được hydro hóa sử dụng H-Cube (Full H2, tốc độ chảy 1,0 ml/phút) với hộp Pd-C. Hỗn hợp phản ứng được quay vòng trong 5 giờ. Sau khi rửa H-Cube kỹ bằng metanol, dung môi này được bốc hơi và dầu tạo ra được tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel tạo ra hợp chất ở đề mục (681 mg, 61%).

Hợp chất ví dụ ER-897728 được điều chế từ 5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7-(triflometyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (489 mg, 1,089 mmol) và tert-butyl 9-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-3-carboxylat (290 mg, 0,726 mmol) được điều chế từ tert-butyl 9-oxo-3-azaspiro[5.5]undecan-3-carboxylat theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-896993 (phần G) trừ bước loại bảo vệ được thực hiện theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-887084 (phần B) tạo ra hợp chất ER-897728 (91 mg, hiệu suất 26%). LC-MS: Rt 1,67 phút, $(M+1)^+$ 477,13 trong điều kiện II.

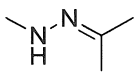
Hợp chất ví dụ ER-897851

Hợp chất ER-897728 (85 mg, 0,178 mmol) được tách thành các chất đồng phân đối ảnh thành phần của nó theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ER-890044 (phần A) tạo ra một trong chất đồng phân ER-897851 (28 mg, hiệu suất 33%).

Hợp chất ví dụ ER-890978 được điều chế từ hợp chất G2 (600 mg, 1,34 mmol) và 4-bromo-2-clopyridin mua được trên thị trường theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-896993 tạo ra hợp chất 2-(2-clopyridin-4-yl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (311 mg, hiệu suất 54%), tiếp theo là khử $NaBH_4$ (được tiến hành trên 300 mg nguyên liệu này). Tinh chế bằng cách chạy sắc ký silicagel tạo ra sản phẩm mong muốn (277 mg, hiệu suất 92%).

Ví dụ tổng hợp - Phần H

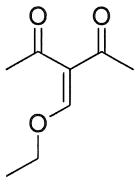
Điều chế 1: 1-metyl-2-(propan-2-yliden)hydrazin



Axeton (100 mL) được xử lý từng giọt (bơm xy lanh) trong hơn 45 phút bằng N-metylhydrazin (20 mL), và dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Dung dịch phản ứng này sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 55°C trong 15 phút nữa, được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc qua thiết bị bay hơi quay ở nhiệt độ 40°C hoặc thấp hơn. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế bằng cách chưng cất ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 110 đến 122°C tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu không màu (14,2g, 43,9%).

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1,58 (s, 3H), 1,72, (s, 3H), 2,63, (s, 3H), 5,21, (br s, 1H).

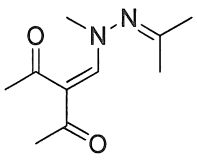
Điều chế 2: 3-(etoxymetylen)pentan-2,4-dion



Dung dịch của axetylaxeton (40 mL), etyl orthoformat (95,4 mL) và anhydrit axetic (54,2 mL) được gia nhiệt đến hồi lưu (150°C) trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được đưa trực tiếp qua sắc ký cột nhanh (E.Merck Silica Gel (~120g); Chất rửa giải: 100% EtOAc tiếp theo là 5% EtOH trong EtOAc). Cô đặc các phần nhỏ chứa sản phẩm tinh khiết sử dụng thiết bị bay hơi quay ở nhiệt độ 40°C tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng dầu nhớt màu đỏ sẫm (10,4g, 17,0%).

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,36, (t, 3H), 2,28, (s, 3H), 2,35, (s, 3H), 4,22, (q, 2H), 7,67, s, 1H).

Điều chế 3: 3-((1-metyl-2-(propan-2-yliden)hydrazinyl)metylen)pentan-2,4-dion

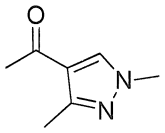


3-(etoxymetylen)pentan-2,4-dion (Điều chế 2, 8,6 g) được hòa tan trong ete (30 mL) và được làm lạnh xuống 0°C. Dung dịch phản ứng này sau đó được xử lý từ từ

bằng từng giọt 1-metyl-2-(propan-2-yliden)hydrazin (Điều chế 1, 4,8 g) trong hơn 5 phút, và sau đó được làm ấm và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng cách chạy sắc ký cột nhanh (Biotage Quad 25; Chất rửa giải: 20% EtOH trong EtOAc) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu đỏ nhạt. (9,1g, 84,0%).

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 1,82, (s, 3H), 1,89, (s, 3H), 2,05, (s, 6H), 3,07, (s, 3H), 7,40, (s, 1H).

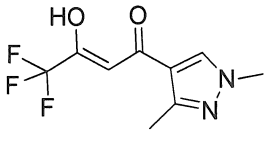
Điều chế 4: 1-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etanon



3-((1-metyl-2-(propan-2-yliden)hydrazinyl)metylen)pentan-2,4-dion (Điều chế 3, 9,1 g) được hòa tan trong etanol (20 mL) và được xử lý bằng hydroclorua 1M trong nước (20 mL). Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Dung dịch phản ứng này sau đó được cô đặc trong chân không với thiết bị bay hơi quay xuống tổng thể tích còn khoảng 20 mL. Dung dịch phản ứng này sau đó được xử lý bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (45 mL), và được chiết bằng metylen clorua (4 x 50mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu cam nhạt. (6,2g, 97%).

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,37, (s, 3H), 2,45, (s, 3H), 3,84, (s, 3H), 7,75, (s, 1H)

Điều chế 5: 1-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-4,4,4-triflo-3-hydroxybut-2-en-1-on

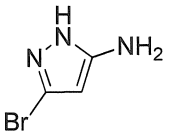


1-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etanon (Điều chế 4, 4,46 g) được hòa tan trong metanol (21 mL) và bổ sung natri metoxit 25% trong metanol (11,07 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút, và bổ sung axit axetic, triflo-, etyl este (7,701 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến hồi lưu ở 75°C và được khuấy trong 19 giờ. Dung dịch

phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng cách chạy sắc ký cột nhanh (Biotage Quad 25; Chất rửa giải: 100% EtOAc tiếp theo là 5% EtOH trong EtOAc và sau đó 20% EtOH trong EtOAc) tạo ra hợp chất ở đề mục (tautome) dưới dạng chất rắn dạng bọt màu đỏ nhạt (7,0g, 92,3%).

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,33 (s, 3H), 3,76, (s, 3H), 6,10, (s, 1H), 7,84, (s, 1H)

Điều chế 6: 3-bromo-1H-pyrazol-5-amin

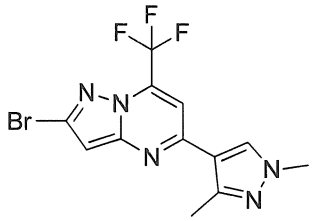


Bổ sung axit nitric (21 mL) (90%, bốc khói) vào dung dịch của 3,4,5-tribromopyrazol (60 g) trong axit axetic (900 mL) ở nhiệt độ 10°C. Sau đó bổ sung anhydrit axetic (300 mL) trong hơn 20 phút. Dung dịch phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được rót trên đá tạo ra chất kết tủa màu trắng. Chất kết tủa được lọc ra và rửa bằng nước (200 mL). Chất kết tủa được lọc sau đó được hòa tan trong toluen (750 mL), rửa bằng nước (200 mL) và nước muối (100 mL), làm khô bằng natri sulfat, và lọc. Sau đó bổ sung 1H-pyrazol, 3,5-dimetyl- (20 g) vào dung dịch toluen, và dung dịch này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 20 phút. Dung dịch phản ứng này được làm mát và cô trong chân không. Sản phẩm thô được nghiền với heptan và chất kết tủa tạo ra mà chứa chủ yếu sản phẩm bằng TLC được lọc và làm khô trong chân không. Hợp chất thô ở đề mục này được thực hiện mà không cần tinh chế thêm. (71,7mg, 67,6%).

Chất trung gian, 3,4-dibromo-5-nitro-1H-pyrazol (69 g) được khử bằng cách hồi lưu bằng thiếc clorua, dihydrat (135 g) trong etyl axetat (600 mL) và etanol (300 mL) ở 110°C trong 45 phút. Dung dịch phản ứng đồng nhất màu vàng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được rót từ từ trên dung dịch khuấy mạnh của natri bicarbonat (33 g) trong nước (200mL) và etyl axetat (800 mL). Bổ sung Celite (30 g) vào huyền phù đặc tạo ra, và huyền phù đặc này được lọc qua tầng Celite. Bánh lọc này được rửa thêm bằng etyl axetat (600 mL). Dung dịch hữu cơ sau đó được rửa bằng nước muối (200 mL), làm khô bằng natri sulfat, lọc, và cô trong chân không tạo ra sản phẩm thô dưới dạng sản phẩm màu cam. Sản phẩm thô sau đó được tinh chế bằng cách chạy sắc

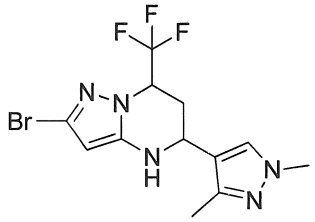
ký cột nhanh (Biotage, Quad 25; Chất rửa giải: 6% EtOH trong metylen clorua). Quy trình này tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu be nhạt (13,2g, 32%). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 5,20, (m, 3H), 11,60, (br s, 1H).

Điều chế 7: 2-bromo-5-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)pyrazolo [1,5-a]pyrimidin



1-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-4,4,4-triflo-3-hydroxybut-2-en-1-on (Điều chế 5, 1,7 g) và 3-bromo-1H-pyrazol-5-amin (Điều chế 6, 1,18 g) trong axit axetic (52,61 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong ống được đậy kín qua đêm. Dung dịch phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và được rót vào nước đá (500 mL) tạo ra chất kết tủa màu trắng. Lọc chất kết tủa và rửa bằng lượng lớn nước. Chất kết tủa này sau đó được thu gom và làm khô trong chân không tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu trắng (1,9g, 73,1%). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2,47 (s, 3H), 3,79, (s, 3H), 6,95, (s, 1H), 7,73, (s, 1H), 8,67, (s, 1H).

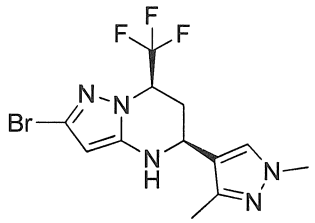
Điều chế 8: 2-bromo-5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin



Natri tetrahydroborat (472 mg) được bổ sung từ từ vào huyền phù của 2-bromo-5-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (Điều chế 7, 1,8 g) trong etanol (20 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng này sau đó được bổ sung rất chậm vào 1N HCl đã được làm lạnh bằng đá cho đến khi độ pH = 2,0 đạt được để dập tắt natri tetrahydroborat còn lại bất kỳ. Dung dịch này sau đó được cô đặc trong chân không cao để loại bỏ phần lớn etanol. Dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa sau đó được

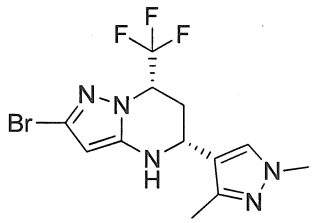
bổ sung từ từ vào dung dịch axit cho đến khi đạt đến độ pH trung tính (7,0) và chất kết tủa màu trắng tạo thành. Chất kết tủa được lọc ra và rửa bằng nước (200 mL) và ete (20 mL). Thu gom chất kết tủa màu trắng và làm khô trong chân không tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu trắng (1,36g, 74,7%). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 2,00, (m, 1H), 2,09, (s, 3H), 2,30, (m, 1H), 3,67, (s, 3H), 4,34, (m, 1H), 5,15, (m, 1H), 5,31, (s, 1H), 6,69, (s, 1H), 7,63, (s, 1H).

Điều chế 9: (5S,7R)-2-bromo-5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin



Raxemic 2-bromo-5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin (1,5 g, 4,1 mmol, Điều chế 8) được hòa tan trong metanol (35 mL) và dung dịch vẩn đục này được làm ấm từ từ tạo ra dung dịch trong. Dung dịch này sau đó được lọc qua phễu Buchner có lỗ xốp trung bình. Phần dịch lọc trong được dùng trực tiếp để tinh chế HPLC không đối xứng. 1 mL dung dịch này được nạp lên trên cột có kích cỡ 2,1 cm × 25 cm Chiralcel OD và được rửa giải bằng pha động bao gồm rượu isopropylic và metanol (tỷ lệ 1:1) ở tốc độ chảy là 15 mL/phút. Hai chất đồng phân đối ảnh (R và S) được gộp lại riêng biệt. Tiến hành 27 lần bơm và các phần gộp lại chứa các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết (*R* và *S*) được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất ở đề mục này được phân lập dưới dạng bột màu trắng (0,71g, 1,95 mmol, lượng dư chất đồng phân đối ảnh > 95%).

Điều chế 10: (5R,7S)-2-bromo-5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin



Raxemic 2-bromo-5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin (1,5 g, 4,1 mmol, Điều chế 8) được hòa tan trong metanol (35 mL) và dung dịch vẩn đục này được làm ấm từ từ tạo ra dung dịch trong. Dung dịch này sau đó được lọc qua phễu Buchner có lỗ xốp trung bình. Phần dịch lọc trong được dùng trực tiếp để tinh chế HPLC không đối xứng. Nạp 1 mL dung dịch này lên trên cột kích cỡ 2,1 cm × 25 cm Chiralcel OD và được rửa giải bằng pha động bao gồm rượu isopropylic và metanol (tỷ lệ 1:1) ở tốc độ chảy là 15 mL/phút. Hai chất đồng phân đối ảnh (R và S) được gộp lại riêng biệt. Tiến hành 27 lần bơm và các phần được gộp lại chứa các chất đồng phân đối ảnh (R và S) tinh khiết được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất ở đề mục này được phân lập dưới dạng bột màu trắng (0,71g, 1,95 mmol, lượng dư chất đồng phân đối ảnh > 95%).

Hợp chất ví dụ ER-889996:

Bổ sung axit 4-(piperazin-1-cacbonyl)phenylboronic, este pinacol (51,0 mg, 0,161 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) trong 1,4-dioxan (,075M, 90 uL), dung dịch của 2-bromo-5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo [1,5-a]pyrimidin (25,0 mg, 0,069 mmol, Điều chế 8) trong 1,4-dioxan (450 uL) và natri carbonat 2M trong nước (70 uL) vào lọ có nắp vặn dung tích 5 mL. Bình phản ứng được sục bằng nitơ và được đậy kín. Lọ nhỏ được lắc và được gia nhiệt trong khối nhôm ở nhiệt độ 85°C trong 40 giờ. Bổ sung 1,0 mL dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa vào hỗn hợp này và hỗn hợp này sau đó được chiết bằng etyl axetat (2 x 2,0 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng LC/MS theo phương pháp. Quy trình này tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu trắng (7,8 mg, 24,0%).

Hợp chất ví dụ ER-889862 được điều chế từ 2-bromo-5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin (40,1 mg, 0,11 mmol, Điều chế 8) và axit isoquinolin-5-yl boronic mua được trên thị trường (2,5 đương lượng) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-889996. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu trắng (7,5 mg, 17%).

Hợp chất ví dụ ER-890007 được điều chế từ 2-bromo-5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin (25,0 mg,

0,069 mmol, Điều chế 8) và axit 8-metylquinolin-5-yl boronic mua được trên thị trường (2,5 đương lượng) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-889996. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu trắng (12,2 mg, 42%).

Hợp chất ví dụ ER-892900 được điều chế từ 2-bromo-5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin (23,0 mg, 0,063 mmol, Điều chế 8) và axit 1,4-dimetyl-1H-indazol-5-yl boronic mua được trên thị trường (2,5 đương lượng) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-889996. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu trắng (7,7 mg, 28%).

Hợp chất ví dụ ER-890066 được điều chế từ 2-bromo-5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin (25,0 mg, 0,069 mmol, Điều chế 8) và axit 2-metyl-2H-indazol-5-yl boronic mua được trên thị trường (2,5 đương lượng) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-889996. Tinh chế bằng LCMS, sử dụng HPLC điều kiện III, tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu trắng (0,2 mg, 1%).

Hợp chất ví dụ ER-889550

Ống được đậy kín đã được nạp 2-bromo-5-(1-etyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (40 mg, 0,11 mmol, Điều chế 7), axit 4-(N-etylaminocacbonyl)phenylboronic (73,2 mg, 0,38 mmol), Kali carbonat (76,8 mg, 0,56 mmol), Nước (0,559 mL), và tetrahydrofuran (0,838 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khi được khử khí bằng nitơ trong 15 phút. Bổ sung phức chất [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), với diclometan (1:1) (22,7 mg, 0,03 mmol) và hỗn hợp phản ứng được đậy kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 95°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó được tinh chế một cách trực tiếp từ sắc ký cột nhanh (Biotage Quad 25; Chất rửa giải: 100% EtOAc). Quy trình này tạo ra 4-(5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-etylbenzamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (41,1 mg, 86,4%).

Bổ sung natri tetrahydroborat (6,62 mg) vào huyền phù của 4-(5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-etylbenzamit (30

mg, 0,07 mmol) trong etanol (1 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng này được cô đặc trong luồng nitơ. Sau đó bổ sung rất chậm 1N HCl cho đến khi bohydrua được tiêu thụ hoàn toàn (~2 mL) tạo ra chất kết tủa màu nâu. Dung dịch nước được gạn ra và được trung hòa từ từ bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa cho đến khi đạt đến pH = 7,0. Dung dịch đã được trung hòa sau đó được chiết bằng EtOAc (2 x 5 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp và rửa bằng nước muối (2 mL), làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Quy trình này tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu trắng (18,8 mg, 62,1%).

Hợp chất ví dụ ER-893888

Ống được đậy kín được nạp 2-bromo-5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin (30 mg, 0,08 mmol, Điều chế 8), axit 4-(ureido)phenylboronic, este pinacol (73,8 mg, 0,28 mmol), kali carbonat (56,9 mg, 0,41 mmol), nước (0,414 mL), và tetrahydrofuran (0,621 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khi được khử khí bằng nitơ trong 15 phút. Bổ sung phức [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), với diclometan (1:1) (16,8 mg, 0,02 mmol) và hỗn hợp phản ứng được đậy kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 95°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó được tinh chế một cách trực tiếp từ sắc ký cột nhanh (Biotage Quad 25; Chất rửa giải: 10% EtOH trong EtOAc). Quy trình này tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu vàng nhạt (31,1 mg, 90,0%).

Hợp chất ví dụ ER-894595 được điều chế từ (5S,7R)-2-bromo-5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin (150,0 mg, 0,41 mmol, Điều chế 9) và axit 4-(ureido)phenylboronic mua được trên thị trường, este pinacol (368,8 mg, 1,4 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-893888. Tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột nhanh (Biotage Quad 25; Chất rửa giải: 10% EtOH trong EtOAc) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu vàng nhạt (141,6 mg, 82,0%).

Hợp chất ví dụ ER-894596 được điều chế từ (5R,7S)-2-bromo-5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin (150,0 mg, 0,41 mmol, Điều chế 10) và axit 4-(ureido)phenylboronic mua được trên thị trường, este pinacol (368,8 mg, 1,4 mmol) theo phương pháp tương tự với phương

pháp của hợp chất ví dụ ER-893888. Tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột nhanh (Biotage Quad 25; Chất rửa giải: 10% EtOH trong EtOAc) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu vàng nhạt (144,6 mg, 83,7%).

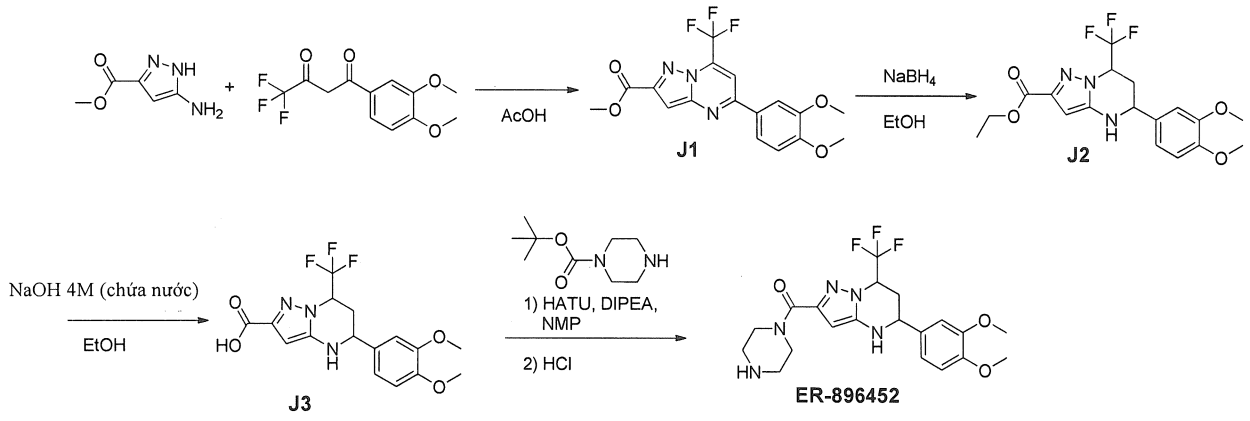
Hợp chất ví dụ ER-893986 được điều chế từ (5S,7R)-2-bromo-5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin (50,0 mg, 0,14 mmol, Điều chế 9) và axit 1,4-dimetyl-1H-indazol-5-boronic mua được trên thị trường (89,1 mg, 0,47 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-893888. Tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột nhanh (Biotage Quad 25; Chất rửa giải: 10% EtOH trong EtOAc) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu vàng nhạt (42,7 mg, 72,4%).

Hợp chất ví dụ ER-893987 được điều chế từ (5R,7S)-2-bromo-5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin (150,0 mg, 0,41 mmol, Điều chế 10) và axit 1,4-dimetyl-1H-indazol-5-boronic mua được trên thị trường (267,3 mg, 1,41 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-893888. Tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột nhanh (Biotage Quad 25; Chất rửa giải: 10% EtOH trong EtOAc) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu vàng nhạt (155,7 mg, 88,0%).

Hợp chất ví dụ ER-893990 được điều chế từ (5S,7R)-2-bromo-5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin (40,0 mg, 0,11 mmol, Điều chế 9) và este pinacol của axit 2-metylindazol-5-boronic mua được trên thị trường (96,8 mg, 0,38 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-893888. Tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột nhanh (Biotage Quad 25; Chất rửa giải: 10% EtOH trong EtOAc) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu vàng nhạt (36,9 mg, 80,9%).

Hợp chất ví dụ ER-893991 được điều chế từ (5R,7S)-2-bromo-5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin (30,0 mg, 0,082 mmol, Điều chế 10) và este pinacol của axit 2-metylindazol-5-boronic mua được trên thị trường (72,6 mg, 0,28 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-893888. Tinh chế bằng cách chạy sắc ký cột nhanh (Biotage Quad 25; Chất rửa giải: 10% EtOH trong EtOAc) tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng bột màu vàng nhạt (22,0 mg, 64,3%).

Ví dụ tổng hợp - Phần J



Huyền phù của metyl 5-amino-1H-pyrazol-3-carboxylat (1,00 g, 7,086 mmol) và 1-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,4,4-triflobutan-1,3-dion (2,153 g, 7,794 mmol) trong axit axetic (10 ml, 174,682 mmol) được gia nhiệt đến hồi lưu (ở 100°C) trong 5 giờ. Hỗn hợp này được để nguội ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và chất kết tủa được gộp lại bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong chân không tạo ra J1 dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây, 2,33 g (hiệu suất 86%).

Natri bohydrua (0,446 g, 11,802 mmol) được bổ sung từ từ vào huyền phù của metyl 5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-carboxylat (1,00 g, 2,623 mmol) trong etanol (25 ml, 428,167 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến hồi lưu (80°C) trong 60 phút và phản ứng này được theo dõi bằng UPLC/MS. Hỗn hợp này được để nguội ở nhiệt độ trong phòng. Natri bohydrua dư được phân hủy bằng axit axetic (1,501 ml, 26,226 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được rót vào 1,00 M HCl trong nước (52,5 ml, 52,451 mmol) và được khuấy trong 5 phút. Chất kết tủa này được gộp lại bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô bằng không khí. Nguyên liệu này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh sử dụng cột silic oxit 25 g với gradien heptan:etyl axetat tạo ra J2 dưới dạng chất rắn màu trắng, 507 mg (hiệu suất 48%).

Bổ sung 4,00 M natri hydroxit trong nước (1,574 mL, 6,298 mmol) vào huyền phù của etyl 5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo [1,5-a]pyrimidin-2-carboxylat (503 mg, 1,26 mmol) trong etanol (5,0 mL, 85,633 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được để nguội ở nhiệt độ trong phòng và được axit hóa bằng 1,00 M HCl trong nước (12,60 mL,

12,595 mmol), bổ sung nước và chất kết tủa được gộp lại bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong chân không tạo ra J3 dưới dạng chất rắn màu trắng, 422 mg (hiệu suất 95%).

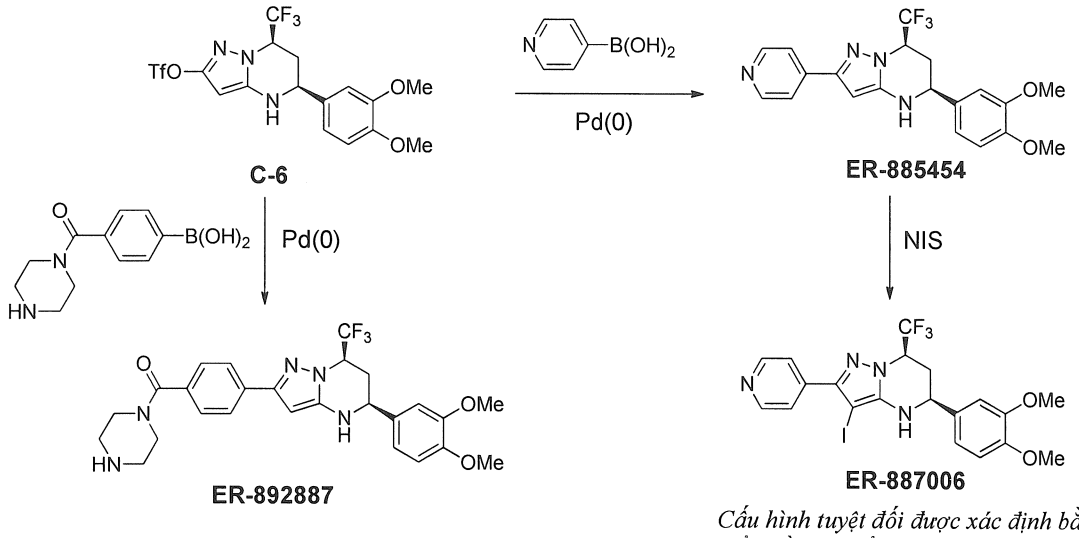
Lọ nhỏ vi sóng dung tích 5 mL đã được nạp axit 5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-carboxylic (50 mg, 0,135 mmol), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (75 mg, 0,404 mmol), HATU (205 mg, 0,539 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,059 mL, 0,337 mmol) và DMF (1,0 mL, 12,915 mmol). Lọ nhỏ được đậy lại và hỗn hợp này được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ 40°C. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat (5 mL), rửa 2 lần bằng nước (2 mL), rửa bằng dung dịch nước HCl 0,1N (2 mL), rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (2 mL), rửa bằng nước muối (2 mL), làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc. Hợp chất được tinh chế bằng cách chạy sắc ký trên Biotage SP4 (Column Interchim 25g, 30μM) sử dụng 12-100% EtOAc / Heptan làm chất rửa giải tạo ra chất trung gian tert-butyl 4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a] pyrimidin-2-cacbonyl)piperazin-1-carboxylat (38 mg, 0,070 mmol, hiệu suất 52,3%).

Chất trung gian tert-butyl 4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-cacbonyl)piperazin-1-carboxylat (36 mg, 0,067 mmol) được hòa tan trong etanol (0,5 mL, 8,563 mmol) và 4,00M HCl trong dioxan (0,5 mL, 2,00 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và sản phẩm này được làm khô trên bơm chân không tạo ra hợp chất ER-896452 là muối HCl (31,0 mg, 0,065 mmol, hiệu suất 98%).

ER-896453

Hợp chất ví dụ ER-896453 được điều chế thành hai bước từ axit J3 (50 mg, 0,135 mmol) và (S)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat mua được trên thị trường (81 mg, 0,404 mmol) theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-896452 tạo ra chất trung gian (3S)-tert-butyl 3-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo [1,5-a]pyrimidin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxylat (67 mg, 0,121 mmol, hiệu suất 90%). Chất trung gian này (49 mg, 0,089 mmol) được xử lý bằng HCl theo phương pháp tương tự với phương pháp của hợp chất ví dụ ER-896452 tạo ra sản phẩm mong muốn ER-896453 (42 mg, hiệu suất 97%).

Xác định cấu hình tuyệt đối của hợp chất ER-885454 và mối liên quan của nó với hợp chất ER-892887



Cấu hình tuyệt đối được xác định bằng biểu đồ tinh thể học tia X

Cấu hình tuyệt đối của hợp chất ER-885454 được thiết lập bằng cách chuyển hóa nó thành dẫn xuất 3-iodo ER-887006 như được thể hiện ở trên. Cấu trúc của ER-887006 được xác định bằng nhiễu xạ tia X tinh thể đơn. Các kết quả được thể hiện trên Fig. 10. Vì sự biến đổi này không làm ảnh hưởng đến các trung tâm bất đối trong phân tử, cấu hình tuyệt đối của ER-885454 là như được thể hiện. Hơn nữa, cấu hình tuyệt đối của ER-892887 đã được tạo ra nhờ mối tương quan của nó với hợp chất C-6, mà hợp chất này lại có liên quan đến hợp chất ER-885454.

Thử nghiệm sàng lọc tổng quát và chiến lược dược lý học.

Để nhận diện các hợp chất TLR7/8 hiệu quả và có tính chọn lọc, các chất tương tự ban đầu được sàng lọc qua panen dựa trên tế bào của các dòng yếu tố chỉ thị TLR4, TLR7 và TLR9 của người (xem phần nguyên liệu và phương pháp để biết thêm chi tiết). Nhóm con của các hợp chất mà có hiệu quả và có tính chọn lọc đối với TLR7 cũng được thử nghiệm về hoạt tính TLR8 (xem Bảng 2 dưới đây) và về hiệu lực TLR7/8 trong thử nghiệm PBMC người sơ cấp (xem phần nguyên liệu và phương pháp để biết thêm chi tiết). Một số hợp chất nhất định được đưa vào thử nghiệm in vivo ngắn hạn (STIV) để xác định hoạt tính phụ thuộc liều và khoảng thời gian tác dụng kháng lại TLR7 ở chuột nhắt (xem phần nguyên liệu và phương pháp để biết thêm chi tiết). Tiếp đó, các hợp chất được chọn được đánh giá về tác động trong một

hoặc nhiều mô hình trong số các mô hình bệnh luput ở chuột nhắt sau đây: BXSB-Yaa, NZBxNZW và Pristane:DBA/1.

Nhiều hợp chất được báo cáo là các phương án trong bản mô tả này chứng tỏ hiệu lực ở nồng độ nanomol kháng lại cả TLR7 người và chuột nhắt và TLR8 người khi các thụ thể này, được biểu hiện trên các dòng tế bào hoặc các tế bào sơ cấp, được kích thích bằng phân tử nhỏ tổng hợp (CL097, R848) hoặc các phối tử axit nucleic (ARN). Ngược lại, hầu hết các hợp chất được báo cáo là các phương án trong bản mô tả này không có hoạt tính kháng lại con đường TLR9.

Các thuốc luput SOC hiện nay bao gồm các thuốc chống sốt rét như cloroquin và hydroxycloroquin (HCQ), các thuốc này được cho thấy là ức chế sự truyền tín hiệu TLR7/9 in vitro. Điều này có thể giải thích ít nhất một phần hiệu quả của chúng trong việc kiểm soát sự bùng phát bệnh luput. Tuy nhiên, các phương án của sáng chế được cho thấy là mang lại tác dụng ức chế hiệu quả hơn đáng kể. Ví dụ, hợp chất ER-892887 (được thể hiện và được thảo luận ở trên) được phát hiện thấy là có hiệu quả kháng lại chất kích thích ARN-Ig TLR7/8 cao hơn khoảng 100 lần so với HCQ (ER-892887 IC_{50} = 0,015uM, HCQ IC_{50} ~1,5uM). Điều này gợi ý rằng ER-892887 có tác dụng ức chế con đường TLR7/8 có hiệu quả hơn nhiều so với các thuốc điều trị bệnh luput hiện nay. Điều này được chứng minh bằng các kết quả được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1. Hiệu lực và tính chọn lọc của hợp chất ER-892887 so với hydroxycloroquin (Plaquenil®).

Định dạng tế bào:	Phối tử:	(Các) Thụ thể:	Chất phân tích:	ER-892887 IC50 (uM)	HCQ[2] IC50 (uM)
HEK-293	LPS	TLR4 ở người	NFkB-luxiferaza	>10	*N.D.*
HEK-293	CL097	TLR7 ở người	NFkB-luxiferaza	0,010	*N.D.*
HEK-293	CL097	TLR7 ở chuột nhắt	NFkB-luxiferaza	0,276	*N.D.*

HEK-293	CL097	TLR8 ở người	NFkB-luxiferaza	0,080	*N.D.*
HEK-293	CpG-ODN	TLR9 ở người	NFkB-luxiferaza	>10	*N.D.*
Hu PBMC	[1]ARN-Ig	TLR7/8 ở người	IL-6	0,015	1-2
Hu PBMC	[1]ARN-Ig	TLR7/8 ở người	TNFα	0,013	*N.D.*
Hu PBMC	[1]ARN-Ig	TLR7/8 ở người	IP-10	0,045	*N.D.*
Hu PBMC	R848	TLR7/8 ở người	IL-6	0,016	*N.D.*
Mu lá lách	R848	TLR7 ở chuột nhắt	IL-6	0,070	*N.D.*
Hu PBMC	Pam3CSK4	TLR1/2 ở người	IL-6	>10	*N.D.*
Hu PBMC	LPS	TLR4 ở người	IL-6	>10	>10
Hu PBMC	CpG-ODN	TLR9 ở người	IL-6	>10	0,15-0,30

Chú thích bảng:

[1]ARN-Ig = ssARN có nguồn gốc từ trình tự vòng thân IV của U1snARN ở dạng phức hợp với kháng thể (xem phần nguyên liệu và phương pháp để biết thêm chi tiết)

[2]HCQ = Hydroxycloroquin

Bảng 2. Hiệu lực của các hợp chất được chọn kháng TLR8 ở người trong dạng thử nghiệm HEK-293 (xem phần nguyên liệu và phương pháp để biết thêm chi tiết).

ER-số	HEK/TLR8 IC50 (μM)
ER-885454-00	0,28

ER-885484-00	> 10
ER-885690-00	1,49
ER-886434-00	0,30
ER-886622-00	0,07
ER-887534-00	0,41
ER-887734-00	0,14
ER-887738-00	> 10
ER-892887-00	0,08
ER-892889-00	0,15
ER-892890-00	1,47
ER-892892-00	0,14
ER-892900-00	0,33
ER-892924-00	0,22
ER-893888-00	0,46
ER-893961-00	0,16
ER-893969-00	0,25
ER-893972-00	0,30
ER-893987-00	0,22
ER-894595-00	0,32
ER-894596-00	0,54

Thử nghiệm ngắn hạn in vivo (STIV): Để đánh giá hiệu lực của hợp chất in vivo kháng TLR7 ở chuột nhắt, thử nghiệm ngắn hạn in vivo (STIV) được dùng. Một cách ngắn gọn, các con chuột nhắt được cấp liều các hợp chất qua đường miệng và tại các thời điểm khác nhau sau đó được tiêm chất chủ vận R848 dưới da để kích thích TLR7. Tiếp đó, nồng độ IL-6 trong huyết tương sau khi kích thích bằng R848 được đo bằng ELISA để đánh giá hiệu lực của hợp chất và khoảng thời gian tác động. Quan trọng là, sự sản sinh xytokin sau khi kích thích in vitro hoặc in vivo bằng R848 được chỉ ra là phụ thuộc TLR7 hoàn toàn bằng cách sử dụng chuột nhắt thiếu hụt TLR7. Do đó, hoạt tính của các hợp chất trong thử nghiệm STIV chắc chắn là do tác dụng điều biến con đường TLR7 của chúng. Liều đơn dùng qua đường miệng của ER-892887 là 300mg/kg ức chế con đường R848/TLR7/IL-6 in vivo đến 80-90% trong ít nhất 24 giờ (xem Fig. 1). Tóm tắt về hiệu lực trong thử nghiệm STIV đối với panen của các hợp chất được trình bày trong Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3. Tóm tắt dữ liệu của thử nghiệm ngắn hạn in vivo (STIV) đối với các hợp chất được chọn.

Tóm tắt dữ liệu của thử nghiệm ngắn hạn in vivo (STIV)																				
		% ức chế so với tá dược lỏng																		
Thời điểm:	Liều (mg/kg)	ER-892887	ER-892893	ER-889549	ER-892889	ER-892890	ER-889904	ER-893972	ER-892892	ER-885681	ER-893971	ER-895676	ER-895678	ER-895498	ER-895496	ER-895302	ER-895303	ER-894680	ER-885454	ER-894595
3	11																			
	33									90										
	100		30	93	98	64	98	83	96	98	99							98		
	300									99										
6	11																			
	33	83	23	43	48	68	77	83	86	42	99	0	0	35	71	93	92	98		0
	100	100	0	84	99	84	100	96	94	81	99					99		98		57
	300									96						99				
13 giờ	11	27																		
	33	12				18		78		0	10	0	0	34	33	14	0	4		0
	100	49				6		92		7	99	28	28	56	43	16	18	95		0
	300	90								50		0	8	81	96	91	90			
19 giờ	11																			
	33			7	53				49											
	100		0	0	45		24		52										56	

	300																	100	
24 giờ	11																		
	33	0										0	25	35	30				
	100	12									0	0	39	13	0	0			
	300	86									27	3	70	45	37	60			

Các mô hình bệnh luput ở chuột nhắt. Ba mô hình bệnh luput khác biệt (BXSB-Yaa, NZBxNZW và Pristane) được lựa chọn để đánh giá hợp chất POC vì (1) các giống BXSB-Yaa và NZB/W phát triển bệnh tự phát với căn nguyên bệnh đa gen, thể hiện nhiều dấu hiệu đặc trưng của luput ở người như tính tự phản ứng có liên quan đến ADN và ARN, hiện tượng protein niệu, và bệnh viêm thận do phức hợp miễn dịch, và (2) các kết quả xác nhận đích TLR7 và/hoặc TLR9 dương tính đã được báo cáo đối với cả ba mô hình bệnh.

Các phát hiện quan trọng đối với ER-892887 trong các mô hình bệnh SLE là như sau (xem các Fig. 1-6 và 12-14):

1) ER-892887 làm giảm đáng kể hiệu giá kháng dsADN trong mô hình BXSB-Yaa được điều khiển bởi TLR7, tương ứng với xu thế protein niệu giảm và ngăn ngừa hoàn toàn sự khởi phát bệnh viêm thận cấp độ 3/4.

2) ER-892887 làm giảm hiệu giá kháng dsADN trong mô hình NZB/W. Các liều thấp hơn (33-100mg/kg) của ER-892887 mang lại lợi ích sống sót trong mô hình này, tương ứng với protein niệu giảm và các dấu hiệu mô bệnh học của bệnh viêm thận tiểu cầu. ER-892887 làm trễ sự phát triển của hiện tượng protein niệu trong mô hình NZB/W hiệu quả hơn so với hai thuốc thường được dùng trong việc điều trị bệnh luput ở người, và có hiệu quả khi kết hợp với hydroxycloroquin và prednisolon.

3) ER-892887 ức chế các tự kháng thể khác nhau trong mô hình Pristane, với tác động đặc biệt mạnh lên tính phản ứng liên quan đến ARN như hiệu giá kháng RiboP. Các thay đổi này tương ứng với sự giảm sự biểu hiện gen được điều khiển bởi interferon máu toàn phần và điểm dấu hiệu gen IFN bởi ER-892887 trong mô hình này. ER-892887 làm giảm độ nghiêm trọng của bệnh viêm khớp trong mô hình Pristane, và ức chế điểm dấu hiệu gen interferon một cách đáng kể, trong khi ba thuốc điều trị bệnh luput thường được dùng thì không có tác dụng như

vậy. ER-892887 cũng ức chế các tự kháng thể tốt hơn so với hydroxycloroquin hoặc prednisolon ở các liều được thử nghiệm.

Các phát hiện quan trọng đối với ER-885454 trong các mô hình bệnh SLE là như sau (xem Fig. 7-9):

1) ER-885454 làm giảm đáng kể hiệu giá kháng dsADN và hiệu giá kháng Sm/nRNP trong mô hình BXSB-Yaa được điều khiển bởi TLR7, tương ứng với protein niệu giảm đáng kể và sự ngăn ngừa hoàn toàn sự khởi phát bệnh viêm thận cấp độ 3/4.

2) ER-885454 làm giảm hiệu giá kháng dsADN, hiện tượng protein niệu, và các dấu hiệu mô bệnh học của bệnh viêm thận tiểu cầu trong mô hình NZB/W.

Tóm tắt các phát hiện: Các dữ liệu này thể hiện tác dụng điều biến của các hợp chất được mô tả đối với các quá trình có liên quan đến các khía cạnh quan trọng của bệnh luput ở người. Các phức hợp miễn dịch chứa các axit nucleic có thể điều khiển sự sản xuất interferon typ 1 bởi các tế bào tua, và "dấu hiệu interferon", mà phản ánh sự có mặt của interferon và sự biểu hiện sau đó của các gen được điều hòa bởi interferon, có liên quan đến độ nghiêm trọng của bệnh. ER-892887 phong bế các đáp ứng xytokin đối với các phức hợp ARN-Ig in vitro, và ức chế sự điều hòa tăng của các gen được điều khiển bởi interferon trong mô hình Pristane. Cả ER-892887 và ER-885454 đều hạn chế sự sản sinh một số tính đặc hiệu của tự kháng thể, và ức chế bệnh thận như được biểu hiện bởi hiện tượng protein niệu và các thay đổi mô bệnh học. Việc điều trị bằng ER-892887 tăng cường một cách đáng kể sự sống sót trong các nghiên cứu cấp liều dài hạn trong mô hình NZB/W tự phát. Các kết quả này thể hiện rằng các hợp chất này có tiềm năng để kiểm soát các triệu chứng và sự tiến triển bệnh luput ở bệnh nhân.

NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP DƯỢC LÝ HỌC

Dược lý học in vitro: Các tế bào HEK-293 (ATCC) được thiết kế để biểu hiện ổn định yếu tố chỉ chị luxiferaza E-selectin (ELAM-1) cảm ứng yếu tố phiên mã NF-kappaB có nguồn gốc từ plasmit pGL3 (Promega) chứa các cặp bazơ -2241bp đến -254bp từ trình tự khởi động của gen E-selectin ở người (Số hiệu truy nhập NM_000450). Sau đó, các tế bào này được thiết kế tiếp để biểu hiện ổn định và riêng biệt các ORF cADN có chiều dài đầy đủ của TLR4, TLR7 hoặc TLR9 ở người. cADN của TLR4 người (Số hiệu truy nhập NM_138554) được tách dòng vào trong vectơ biểu

hiện pcADN 3.0 (Invitrogen). Các tế bào đã được chuyển nhiễm TLR4 cũng được thiết kế để biểu hiện đồng thụ thể MD-2 người [MD-2 cADN (Số hiệu truy nhập NM_015364) được tách dòng vào trong vectơ pEF-BOS] và được bổ sung CD14 tan được 10nM (R&D Systems) trong môi trường để tối ưu hóa sự đáp ứng LPS. cADN của TLR9 ở người (Số hiệu truy nhập NM_017442) được tách dòng vào trong vectơ pBluescript II KS (Agilent). cADN của TLR7 người (Số hiệu truy nhập NM_016562) được nhận từ OriGene. Các tế bào HEK-293 biểu hiện ổn định TLR8 người (Số hiệu truy nhập NM_138636) hoặc TLR7 chuột nhắt (Số hiệu truy nhập NM_133211) được mua từ InvivoGen và tiếp đó được chuyển nhiễm ổn định với plasmit chỉ thị pNiFty2(NF-kappaB)-luxiferaza (InvivoGen). Mỗi loại tế bào được đặt vào trong môi trường Eagle đã được biến đổi của Dulbecco (DMEM) chứa huyết tương thai bò (FBS) 10% với mật độ là $2,22X10^5$ tế bào/mL vào trong đĩa có 384 giếng và được ủ trong 2 ngày ở 37°C, CO_2 5%. Tiếp đó, các nồng độ khác nhau của các hợp chất đối kháng được bổ sung vào. Tiếp đó, các tế bào được ủ trong 30 phút nữa trước khi bổ sung chất chủ vận TLR thích hợp như sau (các nồng độ cuối cùng được thể hiện): lipopolysacarit (LPS; Sigma) ở nồng độ 10ng/mL đối với TLR4, CL097 (InvivoGen) ở nồng độ 3ug/mL đối với TLR7 và TLR8 người và TLR7 chuột nhắt, và CpG-2006-2A [trình tự: TCGTCGTTAAGTCGTTAAGTCGTT (SEQ ID NO: 1) với khung phosphorothioat, được tổng hợp bởi Sigma-Aldrich] ở nồng độ 0,6uM đối với TLR9. Tiếp đó, các tế bào này được ủ qua đêm, và sự hoạt hóa yếu tố chỉ thị luxiferaza phụ thuộc vào NF-kappaB được định lượng bằng cách đo độ phát quang bằng chất phản ứng SteadyGlo® (Promega) hoặc Steadylite™ (Perkin Elmer) theo quy trình được gợi ý của nhà sản xuất.

Thử nghiệm dựa trên tế bào PBMC người. Các tế bào đơn nhân máu ngoại vi ở người (PBMC) được phân lập từ máu toàn phần của người cho khỏe mạnh đã được heparin hóa mới được rút ra (10 đơn vị USP/mL, Hospira, Lakeforest, IL) bằng gradien tỷ trọng (Histopaque® 1077, Sigma, Inc., St. Louis, MO). Một cách ngắn gọn, 25 mL máu được pha loãng bằng 15mL PBS (không có Ca^{2+}, Mg^{2+}) trong ống hình nón loại 50mL, và 12mL Histopaque được lót ở dưới bằng cách sử dụng kim chọc dò tủy sống. Các ống được ly tâm trong 45 phút với tốc độ 1200 vòng/phút (350xg), và PBMC được thu lại từ lớp vàng máu ly tâm (buffy coat). Sau đó, các tế bào được rửa hai lần trong PBS, và các tế bào hồng cầu được làm tan bào bằng cách tạo huyền phù

trong 5mL dung dịch amoni clorua (1X đệm làm tan tế bào hồng cầu, eBioscience) trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau lần rửa cuối cùng trong PBS, PBMC được tạo huyền phù lại ở nồng độ cuối cùng là $2X10^6$/mL trong môi trường RPMI-1640 với L-glutamin (Invitrogen) và được bổ sung HEPES 25mM (Mediatech, Inc, Manassas VA), huyết tương thai bò 10% (HyClone, Logan, UT), và Penixilin-Streptomyxin-Glutamin (Mediatech) và được dàn mỏng ở mật độ 100ul/giếng ($2X10^5$ tế bào/giếng) trong các đĩa loại 96 giếng đã được xử lý bằng môi trường nuôi cấy mô (Falcon).

Các hợp chất đối kháng đã được hòa tan và được pha loãng theo dãy trong DMSO 100% được bổ sung thành ba lần vào các tế bào để đạt được nồng độ cuối cùng là DMSO 0,1% (theo thể tích). Hydroxycloroquin (Acros Organics) đã được hòa tan và được pha loãng theo dãy trong PBS được bổ sung thành ba lần vào các tế bào. PBMC được ủ với các hợp chất chất đối kháng hoặc HCQ trong 30 phút ở 37°C, CO_2 5% trước khi bổ sung các chất phản ứng chủ vận TLR khác nhau trong 100uL môi trường hoàn chỉnh trong mỗi giếng như sau (các nồng độ cuối cùng được thể hiện): R848 (Resiquimod; GLSynthesis, Worcester, MA) ở nồng độ 1uM đối với TLR7 và TLR8, Pam3CSK4 (InvivoGen) ở nồng độ 50ng/mL đối với TLR1/2, LPS (Sigma) ở nồng độ 10ng/mL đối với TLR4, và CpG-2216 (InvivoGen) ở nồng độ 5ug/mL đối với TLR9. Để điều chế chất chủ vận TLR7/8 mà bắt chước các phức hợp miễn dịch tự kháng thể chứa ARN ở các bệnh nhân bị bệnh luput, ARN 26-mer với trình tự có nguồn gốc từ vòng thân IV của U1 snARN người [(trình tự: GGGGGACUGCGU-UCGCGCUUUCCC (SEQ ID NO: 2) với khung phosphorothioat] được tổng hợp (Dharmacon, Inc., Lafayette, CO), mà đã được cho thấy trước đó là chất chủ vận TLR7 và TLR8 hiệu quả. Phân tử ARN này được pha loãng thành 2,5µM trong RPMI không chứa huyết tương, và kháng thể đơn dòng ADN sợi đơn kháng người của chuột nhắt (MAB3034, Millipore, Inc., Billerica, MA), mà cũng phản ứng chéo với ARN, được bổ sung vào ở độ pha loãng 1:25 hoặc ở nồng độ 1ug/mL. Chất kích thích "ARN-Ig" thu được được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 15-30 phút trước khi bổ sung vào các tế bào. PBMC được ủ với các chất chủ vận TLR khác nhau trong 20 giờ ở 37°C, CO_2 5%. Các dịch nổi bề mặt của môi trường nuôi cấy tế bào được gộp lại, và nồng độ của các xytokin ở người khác nhau được đánh giá như được thể hiện bởi quy trình ELISA tiêu chuẩn theo quy trình được đề xuất của nhà sản xuất (BD Biosciences,

Inc., San Diego, CA). Bảng 4 thể hiện các kết quả của các thử nghiệm về tác dụng ức chế IL-6 của PBMC người đối với các hợp chất được chọn.

BẢNG 4. Tác dụng ức chế IL-6 của PBMC người (phối tử SL4-Ig)

ER-số	PBMC ở người IC_{50} (μM)	ER-số	PBMC ở người IC_{50} (μM)
ER-880269	0,034	ER-887736	0,562
ER-880898	1,761	ER-887968	0,085
ER-885454	0,676	ER-887969	0,108
ER-885681	0,173	ER-889537	0,527
ER-885682	0,357	ER-889538	0,566
ER-885690	9,846	ER-889540	0,248
ER-886161	8,091	ER-889542	0,729
ER-886163	1,059	ER-889544	6.780
ER-886164	0,567	ER-889545	2,403
ER-886166	1,171	ER-889546	0,851
ER-886167	0,402	ER-889549	0,215
ER-886367	5,929	ER-889552	7,329
ER-886434	0,414	ER-889576	1,580
ER-887084	0,101	ER-889826	10,000
ER-887193	0,415	ER-889827	1,020
ER-887238	0,253	ER-889828	0,007

ER-887240	0,559	ER-889829	0,008
ER-887343	0,136	ER-889830	1,767
ER-887532	0,514	ER-889831	0,359
ER-887534	0,274	ER-889833	0,154
ER-887735	0,230	ER-889834	0,858
ER-889904	1,280	ER-892896	1,284
ER-892267	3,235	ER-892900	0,744
ER-892268	3,454	ER-892911	0,875
ER-892269	2,851	ER-892912	1,640
ER-892270	11,002	ER-892913	2,365
ER-892271	7,538	ER-892914	0,757
ER-892272	6,305	ER-892915	0,937
ER-892273	6,248	ER-892916	0,561
ER-892274	8,614	ER-892917	1,082
ER-892275	4,091	ER-892918	0,701
ER-892276	2,215	ER-892919	0,839
ER-892886	0,686	ER-892920	0,711
ER-892887	0,040	ER-892922	2,446
ER-892887	0,051	ER-892923	2,461
ER-892888	0,484	ER-892924	0,160

ER-892889	0,350	ER-892925	0,937
ER-892890	1,712	ER-893774	3,232
ER-892891	0,296	ER-893775	2,059
ER-892892	0,879	ER-893776	2,912
ER-892893	0,164	ER-893777	2,748
ER-892894	0,371	ER-893888	1,949
ER-892895	0,495	ER-893961	0,572
ER-893968	0,436	ER-895091	0,071
ER-893969	0,545	ER-895102	0,029
ER-893970	0,968	ER-895302	0,025
ER-893971	1,144	ER-895303	0,023
ER-893972	0,698	ER-895396	0,027
ER-893973	0,126	ER-895397	0,131
ER-893987	2,112	ER-895436	0,026
ER-893990	4,463	ER-895437	0,334
ER-894462	0,784	ER-895438	0,121
ER-894463	0,048	ER-895440	0,255
ER-894464	0,020	ER-895441	0,277
ER-894466	0,043	ER-895442	0,293
ER-894467	0,406	ER-895484	0,804

ER-894468	0,049	ER-895496	0,017
ER-894595	2,160	ER-895497	0,970
ER-894596	1,750	ER-895676	0,072
ER-895077	0,094	ER-895678	0,071
ER-895078	0,014	ER-895716	0,658
ER-895079	0,229	ER-895718	0,098
ER-895080	0,248	ER-895719	0,031
ER-895081	0,072	ER-895725	0,065
ER-895082	0,058	ER-895727	0,185
ER-895731	0,833	ER-895811	0,111
ER-895732	0,240	ER-896060	0,020
ER-895734	0,021	ER-896064	0,007
ER-895739	0,116	ER-896133	0,064
ER-895746	0,204	ER-896134	0,012
ER-895748	0,027	ER-896135	0,018
ER-895752	0,103	ER-896136	0,019
ER-895755	0,069	ER-896388	0,122
ER-895809	0,021	ER-896452	0,049
ER-895810	0,027	ER-896993	0,038

Thử nghiệm dựa trên tế bào lá lách của chuột. Các lá lách thu được từ chuột cái BALB/c (Jackson Labs, Bar Harbor, ME) được gây chết bằng CO_2. Hỗn dịch tế bào

đơn thu được bằng cách cho lá lách đi qua màng lọc tế bào bằng nilon loại 40 µm. Tế bào được rửa hai lần bằng 50ml PBS (Mediatech, Inc., Manassas, VA) và tế bào hồng cầu được dung giải trong 5ml dung dịch đệm dung giải RBC (eBioscience, Inc., San Diego, CA) trong 5 phút ở nhiệt độ phòng. Các tế bào được rửa thêm hai lần nữa trong PBS và cuối cùng được tạo huyền phù lại trong RPMI-1640 được bổ sung ở mật độ $2,5X10^6$ tế bào/ml. Tế bào được dàn mỏng ở mức 100µl/giếng ($2,5X10^5$ tế bào/giếng) trong các đĩa được xử lý trong môi trường mô loại 96 giếng (Falcon). Bổ sung các dung dịch pha loãng thành dãy của hợp chất đã được hòa tan trong DMSO 100% làm 3 lần vào các tế bào để đạt được nồng độ cuối cùng là DMSO 0,1%. Tế bào được ủ với hợp chất trong 30 phút ở 37°C, CO_2 5% trước khi thêm 100µl/giếng R848 740nM (Resiquimod; GLSynthesis, Worcester, MA) trong môi trường hoàn chỉnh để có nồng độ cuối cùng là R848 370nM. Tế bào được ủ trong 20 giờ ở 37°C, CO_2 5%. Các dịch nổi nuôi cấy tế bào được thu gom, và nồng độ IL-6 được đánh giá bằng quy trình ELISA chuẩn theo phương pháp được khuyến nghị bởi nhà sản xuất (BD Biosciences, Inc., San Diego, CA). Các kết quả của thử nghiệm cho các hợp chất đã chọn được nêu trong Bảng 5.

Bảng 5. Tác dụng ức chế IL-6 tế bào lách ở chuột (phối tử R848)

ER-số	Tế bào lách của chuột IC_{50} (µM)	ER-số	Tế bào lách của chuột IC_{50} (µM)
ER-885454	0,680	ER-894466	0,420
ER-889549	2,700	ER-894468	0,930
ER-889904	1,720	ER-894595	3,110
ER-891029	0,630	ER-894596	3,020
ER-892887	0,070	ER-894646	0,448
ER-892887	0,330	ER-894647	0,718
ER-892889	0,630	ER-894680	0,230

ER-892890	1,750	ER-895302	0,120
ER-892892	0,280	ER-895303	0,270
ER-892893	0,290	ER-895396	0,200
ER-892895	0,300	ER-895496	0,182
ER-893888	3,940	ER-895498	0,306
ER-893990	3,920	ER-895499	0,632
ER-894463	0,116	ER-895676	0,297
ER-894464	0,290	ER-895678	0,175

Tác dụng dược lý in vivo:

Thử nghiệm in vivo ngắn hạn (Short-term in vivo, STIV). Chuột cái BALB/c sáu đến tám tuần tuổi (Jackson Labs, Bar Harbor, ME) được cho dùng liều bằng ống thông dùng qua đường miệng với thể tích 200ul hợp chất chất đối kháng được bào chế trong dung dịch nước metyl-xenluloza 0,5% (Sigma, St. Louis, MO). Ở nhiều thời điểm khác nhau sau đó, chuột được tiêm dưới da (s.c.) trong thể tích 100ul có 15ug R848 (Resiquimod; GLSynthesis, Worcester, MA) để kích thích TLR7. Huyết tương máu được thu thập bằng cách chọc tim, và sau đó đánh giá nồng độ IL-6 ở 1,5 giờ sau khi kích thích TLR7 bằng quy trình ELISA chuẩn theo quy trình được khuyến nghị bởi nhà sản xuất (R&D Systems).

Giống động vật trong mô hình bệnh luput ở chuột. Chuột đực BXSB-Yaa và chuột cái NZBWF1/J được mua từ phòng thí nghiệm Jackson Labs (Bar Harbor, ME), cả hai đều biểu hiện bệnh luput tự phát. Chuột cái DBA/1 được mua từ Harlan Laboratories (Indianapolis, IN) và ở độ tuổi đã cho được tiêm trong màng bụng 0,5ml pristan (2,6,10,14-Tetrametylpentadecan; Sigma, St. Louis, MO) để gây bệnh luput bằng hóa chất hoặc 0,5ml PBS tạo ra chuột đối chứng không bị bệnh ở cùng độ tuổi. Chuột được cho dùng liều hàng ngày bằng cách sử dụng bằng đường miệng hợp chất hoặc thuốc trong metylxenluloza 0,5%, trong khoảng thời gian đã định.

Đánh giá hiệu giá tự kháng thể bằng ELISA. Hiệu giá kháng dsADN, -Sm/nRNP, -RiboP, và Histon được đánh giá bằng phương pháp ELISA chuẩn. Tóm lại, đĩa EIA/RIA ELISA 96 giếng (Corning) được phủ bằng 100ul kháng nguyên đã pha loãng trong PBS trong 90 phút ở nhiệt độ phòng như sau (nồng độ cuối cùng đã cho): phức Sm/nRNP 10U/ml (Immunovision), dsADN tuyến ức bê 10ug/ml (Sigma), RiboP 5U/ml (Immunovision), và Histon 5ug/ml (Immunovision). Các đĩa được rửa bằng PBS/Tween20 0,05% (dung dịch đệm rửa) và được phong bế qua đêm bằng PBS/BSA 1% (dung dịch đệm phong bế) ở 4°C. Các đĩa được rửa, các mẫu huyết tương ở chuột được pha loãng trong dung dịch đệm phong bế (nằm trong khoảng từ 1:25 – 1:10.000 phụ thuộc vào mô hình và kháng nguyên) được thêm vào các giếng ở thể tích 100ul mỗi giếng, và các đĩa được ủ trong 90 phút ở nhiệt độ phòng. Sau đó các đĩa được rửa, 100ul IgG-HRPO kháng chuột (Southern Biotech) được pha loãng ở mức 1:50.000 trong PBS/BSA 1%/Tween 0,05% được thêm vào mỗi giếng, và đĩa được ủ trong 90 phút ở nhiệt độ phòng. Các đĩa được rửa, và bổ sung 100ul hỗn hợp của thành phần cơ chất được trộn theo tỷ lệ 1:1 từ kit cơ chất OptEIA TMB (BD Biosciences) vào giếng. Các đĩa được ủ ở nhiệt độ phòng, và sau khi phát triển đủ màu, dừng phản ứng bằng cách bổ sung 100ul dung dịch axit sulfuric 0,18M. Các đĩa được đọc bằng cách đo quang phổ ở 450nm.

Đánh giá hiện tượng protein niệu. Nước tiểu được lấy bằng tay từ từng con chuột hoặc bằng cách nhốt 1-2 con chuột trong mỗi lồng trao đổi chất trong 18 giờ, và tỷ lệ albumin creatinin trong nước tiểu (Urinary Albumin Creatinine Ratio, UACR) được xác định cho từng con chuột như đại lượng đo gián tiếp chức năng của thận (UACR được tính bằng tỷ lệ của mg albumin/g creatinin cho mỗi dL nước tiểu). Mức albumin trong các mẫu nước tiểu được xác định bằng cách sử dụng quy trình ELISA kiểu bánh kẹp thông thường sử dụng bộ kháng thể albumin kháng chuột (Betyl Labs), bao gồm kháng thể phủ và kháng thể thứ cấp có đuôi là thể liên hợp HRP để phát hiện. Mức creatinin được xác định bằng cách sử dụng kit phân tích creatinin có trên thị trường (Cayman).

Đánh giá mô bệnh học bệnh viêm thận. Thận được lấy từ từng con chuột, cố định trong formalin 10% trong 24 giờ, nhúng trong parafin, và phần nhuộm H&E được tạo ra để đánh giá mô bệnh học theo kiểu mù. Đặc điểm của điểm bệnh viêm thận là như sau: Mức 0 – giới hạn bình thường; Mức 1 – làm dày thành mao mạch giống ruy

băng; Mức 2 – tăng sinh tế bào, phân đoạn, tạo hình lưỡi liềm; Mức 3 – xem Mức 2, mức độ nghiêm trọng và phạm vi tổn thương cầu thận tăng (% cầu thận bị tác động); Mức 4 – xơ cứng; bệnh cầu thận nặng (cơ quan không có chức năng).

Thống kê: Sự khác nhau về hiệu giá UACR, xytokin hoặc kháng thể giữa nhóm được điều trị bằng thuốc và nhóm được điều trị bằng tá dược lỏng được tính toán bằng cách sử dụng các giá trị từ tất cả động vật đơn lẻ trong nhóm. Chúng được thí nghiệm bằng ANOVA một chiều sau thử nghiệm Dunn để so sánh mỗi nhóm thí nghiệm với tá dược lỏng. Giá trị P được chỉ ra trong các hình, hoặc bằng quy ước một dấu hoa thị là $p<0,05$, hai dấu hoa thị là $p<0,01$ và ba dấu hoa thị là $p<0,001$. Tập hợp các đường cong tỷ lệ chết được so sánh bằng Mantel-Cox, và khi phát hiện có ý nghĩa, cặp đường cong được đánh giá về sự khác nhau sử dụng phân tích Wilcoxon.

Đánh giá sự biểu hiện gen interferon trong máu toàn phần. Sự biểu hiện của các gen được điều hòa bởi IFN trong máu toàn phần được đo bằng qPCR. Tóm lại, chuột bị giết chết, máu được lấy qua tĩnh mạch chủ và 100ul được bảo quản trong ống chứa RNAlater (Ambion, Austin TX). ARN toàn phần được phân lập bằng cách sử dụng kit phân lập ARN máu RiboPure ở chuột (Mouse RiboPure Blood RNA Isolation Kit (Ambion)). Nồng độ ARN được xác định bằng cách sử dụng máy đo quang phổ NanoDrop ND-1000 (Thermo Scientific, Waltham MA). Dải cADN thứ nhất được tổng hợp từ 100ng ARN toàn phần sử dụng hỗn hợp gốc ARN-đến -cADN dung lượng cao (High Capacity RNA-to-cDNA Master Mix) (Applied Biosystems, Foster City CA). Sau khi phiên mã ngược, cADN được pha loãng bằng nước không chứa nucleaza và được trộn với hỗn hợp gốc biểu hiện gen (Gene Expression Master Mix) (Applied Biosystems). Sau đó cho hỗn hợp này vào TaqMan® Low Density Array thông thường (TLDA) được sản xuất bởi Applied Biosystems, và qPCR được thực hiện trên hệ thống ABI 7900HT Fast Real-time PCR System (Applied Biosystems). Thu dữ liệu thô bằng cách sử dụng RQ Manager 1.2.1 (Applied Biosystems) và được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm GeneData Analyst 2.2 (GeneData).

Panen TLDA chứa tối đa 45 gen đích được chọn từ Bảng 6 dưới đây, và 3 gen giữ nhà (housekeeping genes) để chuẩn hóa. Gen giữ nhà Hprt1 được chọn để chuẩn hóa dựa vào hệ số biến đổi. Các lượng tương đối được xác định cho các gen đích và được sử dụng để tính toán số lần thay đổi cho từng con chuột bị bệnh so với nhóm đối chứng không bị gây bệnh chỉ tiêm PBS trong màng bụng. Thử nghiệm t Student chuẩn

được thực hiện để xác định các gen đích đã tăng đáng kể giữa nhóm không bị gây bệnh (điều trị bằng PBS) và nhóm bị bệnh được điều trị bằng tá dược lỏng (được điều trị pristan), do đó thể hiện bộ gen được điều hòa bởi bệnh. "Điểm IFN" sau đó được tính toán cho từng con chuột như là số lần thay đổi trung bình của tất cả các gen được điều hòa bởi bệnh được xác định trong thử nghiệm t.

BẢNG 6

Dấu hiệu gen	Taqman ID	Tên gen
18S	Hs99999901_s1	rARN 18S của tế bào nhân chuẩn
Bst2	Mm01609165_g1	Kháng nguyên tế bào cơ chất tủy xương 2
C1qa	Mm00432142_m1	Thành phần bổ thể 1, q thành phần phụ, alpha polypeptit
C3	Mm00437858_m1	thành phần bổ thể 3
C3ar1	Mm02620006_s1	thành phần bổ thể 3a thụ thể 1
Ccl2	Mm00441243_g1	chemokin (motif C-C) phối tử 2
Ccl5	Mm01302427_m1	chemokin (motif C-C) phối tử 5
Ccr2	Mm00438270_m1	chemokin (motif C-C) thụ thể 2
Cd274	Mm00452054_m1	kháng nguyên CD274
Cd300e	Mm00468131_m1	kháng nguyên CD300e
Cd38	Mm01220906_m1	kháng nguyên CD38
Cd40	Mm00441891_m1	kháng nguyên CD40
Cdkn2c	Mm00483243_m1	Chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin- 2C (p18, ức chế CDK4)

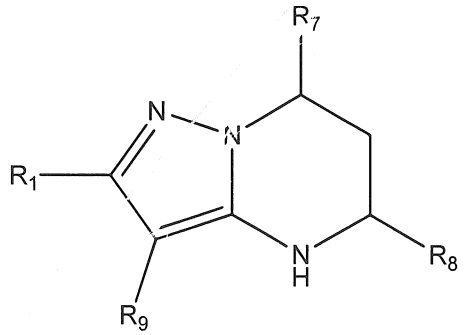
Cmpk2	Mm00469582_m1	xytidin monophosphat (UMP-CMP) kinaza 2
Cxcl10	Mm00445235_m1	chemokin (motif C-X-C) phối tử 10
Cxcl11	Mm00444662_m1	chemokin (motif C-X-C) phối tử 11
Ddx60	Mm00460708_m1	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) hộp polypeptit 60
Elane	Mm00469310_m1	elastaza, bạch cầu trung tính được biểu hiện
Epsti1	Mm00712734_m1	Tương tác cơ chất biểu mô 1 (vú)
Fcgr1	Mm00438874_m1	thụ thể Fc, IgG, ái lực cao 1
Fpr1	Mm00442803_s1	thụ thể formyl peptit 1
Gapdh	Mm99999915_g1	glyxeraldehyt-3-phosphat dehydrogenaza
Herc6	Mm01341950_m1	vùng hect và RLD 6
Hprt	Mm00446968_m1	hypoxanthin guanin phosphoribosyl transferaza
Ifi202b	Mm00839397_m1	Gen được hoạt hóa bởi interferon 202B
Ifi204	Mm00492602_m1	gen được hoạt hóa bởi interferon 204
Ifi27l2a	Mm01329883_gH	protein cảm ứng alpha interferon 27 giống 2A
Ifi35	Mm00510329_m1	protein được kích thích bởi interferon 35
Ifi44	Mm00505670_m1	protein được kích thích bởi interferon 44
Ifih1	Mm00459183_m1	erferon được kích thích bởi helicaza C vùng 1
Ifit1	Mm00515153_m1	protein được kích thích bởi interferon với tetratricopeptit lặp lại 1
Ifit2	Mm00492606_m1	protein được kích thích bởi interferon có tetratricopeptit lặp lại 2

Ifit3	Mm01704846_s1	protein được kích thích bởi interferon có tetratricopeptit lặp lại 3
Il3ra	Mm00434273_m1	thụ thể interleukin 3, chuỗi alpha
Il6	Mm00446190_m1	interleukin 6
Il6ra	Mm00439653_m1	thụ thể interleukin 6, alpha
Irf5	Mm00496477_m1	yếu tố điều hòa interferon 5
Irf7	Mm00516788_m1	yếu tố điều hòa interferon 7
Isg15	Mm01705338_s1	ISG15 chất biến đổi giống ubiquitin
Isg20	Mm00469585_m1	protein được kích thích bởi interferon
Lta	Mm00440228_gH	lymphotoxin A
Ly6e	Mm01200460_g1	Phức kháng nguyên tế bào bạch cầu 6, locus E
Mmp8	Mm00439509_m1	metallopeptidaza nền 8
Mmp9	Mm00442991_m1	metallopeptidaza nền 9
Mpo	Mm00447886_m1	myeloperoxidaza
Ms4a6c	Mm00459296_m1	Vùng thành viên 6C, phân họ A, protein có 4 vùng xuyên màng
Mx1	Mm00487796_m1	Kháng myxovirut (virut influenza) 1
Oas3	Mm00460944_m1	2-5 oligoadenylat synthetaza 3
Oasl2	Mm00496187_m1	Tương tự 2-5 oligoadenylat synthetaza-2
Ppia	Mm02342430_g1	peptidylprolyl isomeraza A (xyclophilin A)
Prf1	Mm00812512_m1	perforin 1 (protein tạo lỗ)

Rsad2	Mm00491265_m1	Protein chứa vùng S-adenosyl methionin gốc 2
Siglec1	Mm00488332_m1	lectin giống Ig gắn kết axit sialic 1, sialoadhesin
Stat1	Mm00439531_m1	Yếu tố truyền tín hiệu và hoạt hóa sự phiên mã 1
Tlr7	Mm00446590_m1	thụ thể giống toll 7
Tlr9	Mm00446193_m1	thụ thể giống toll 9
Tnf	Mm00443258_m1	Yếu tố hoại tử khối u
Tnfsf10	Mm01283606_m1	Thành viên 10, siêu họ yếu tố phối tử hoại tử khối u
Tnfsf13b	Mm00446347_m1	Thành viên 13b, siêu họ yếu tố phối tử hoại tử khối u
Treml4	Mm00553947_m1	Thụ thể protein 4 tương tự thụ thể được biểu hiện trên tế bào tủy
Trex1	Mm00810120_s1	Exonucleaza sửa ba đoạn mồi 1
Usp18	Mm00449455_m1	Peptidaza đặc hiệu ubiquitin 18
Xaf1	Mm01248390_m1	Yếu tố kết hợp XIAP 1

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):

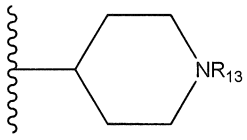


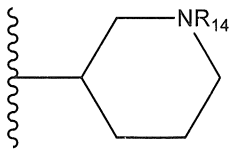
(I)

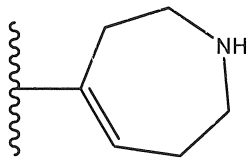
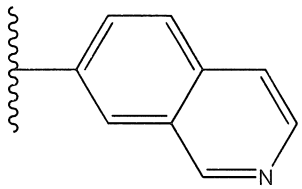
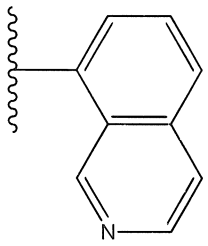
hoặc muối dược dụng của nó, hoặc chất đồng phân lập thể của nó hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

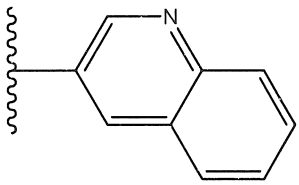
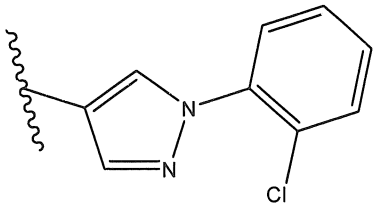
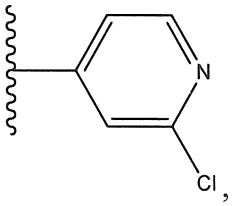
R_1 là piperidinyl tùy ý được thế, pyridyl tùy ý được thế, pyrolyl tùy ý được thế, pyrolidinyl tùy ý được thế, 1,4-dimetylthiazolyl, 2-etyl-4-metylthiazolyl, 2-isopropylthiazol-5-yl, thiazolyl, 3-etylthiazol-5-yl, 1-metylsulfonylpiperidin-4-yl, hoặc

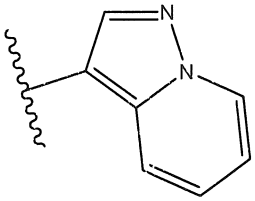
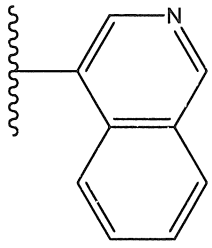
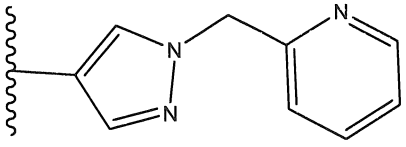
R_1 là -C(O)Z, trong đó Z là piperazinyl, piperidinyl propyl, (*S*)-2-(3-etylpiperazin-1-yl), pyrolopyrolyl tùy ý được thế, piperidin-3-ylamino, hoặc,

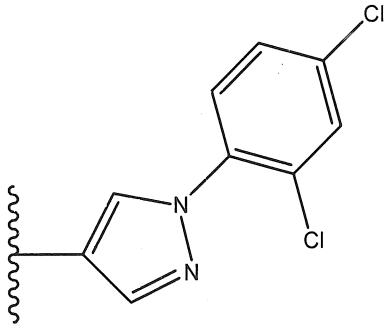
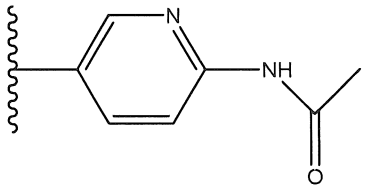
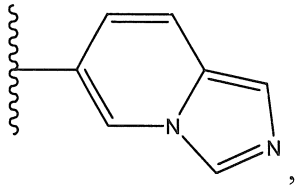
R_1 là  , trong đó R_{13} là H, metylpyrazolyl, metylimidazolyl, benzyl, 3-hydroxybutyl, 3-(dimetylamino)-2,2-dimetylpropyl, etylamit, metylpyridyl, metylsulfonyl, (1-metylimidazol-2-yl)metyl, (1,5-dimetylimidazol-4-yl)metyl, (1-metylpyrol-2-yl)metyl, hoặc trong đó R_{13} là C(O)W, trong đó W là $-N(CH_3)_2$, piperidinyl, piperazinyl, hoặc morpholinyl, hoặc,

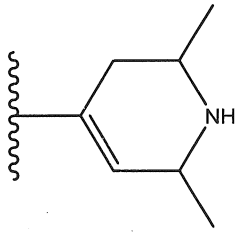
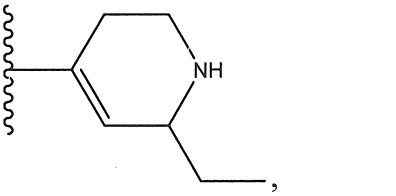
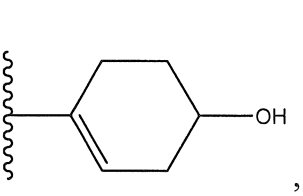
R_1 là  , trong đó R_{14} là $-C(O)CH_3$, H, hoặc (1-metylpyrol-2-yl)metyl, hoặc,

R_1 là  ,  ,  ,

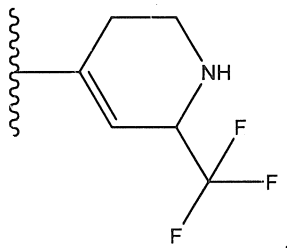
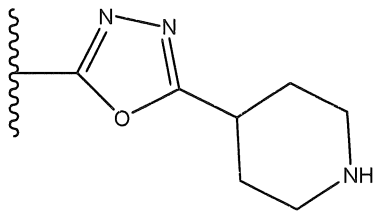
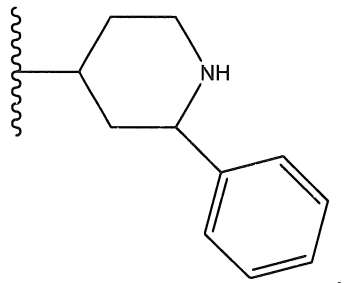
 ,  ,  ,

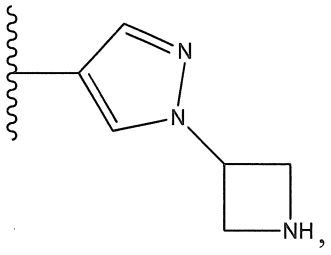
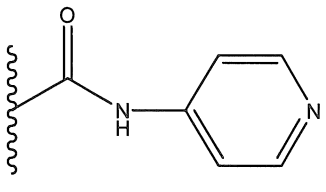
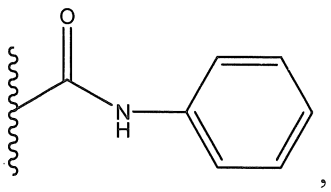
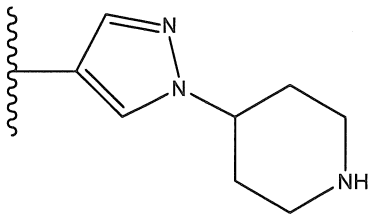
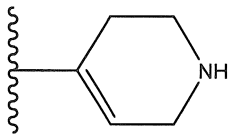
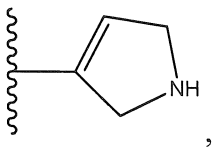
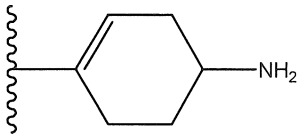
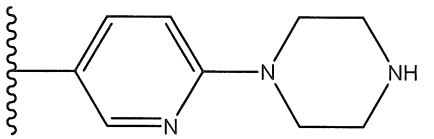
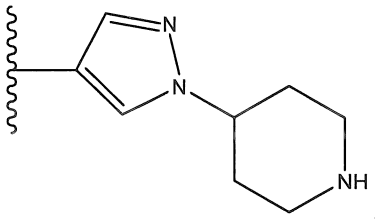
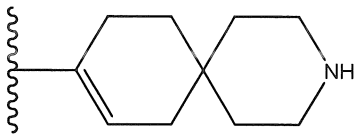
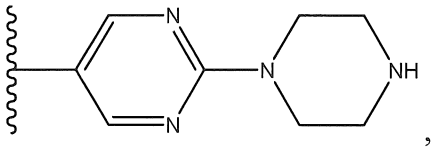
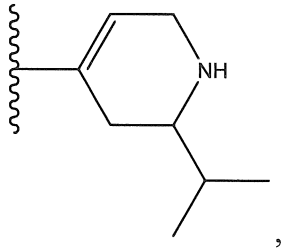
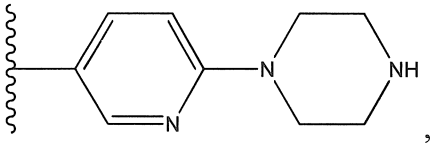
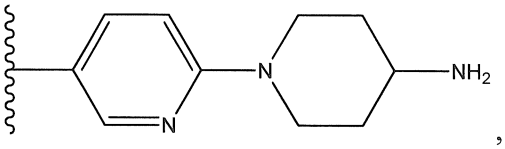
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

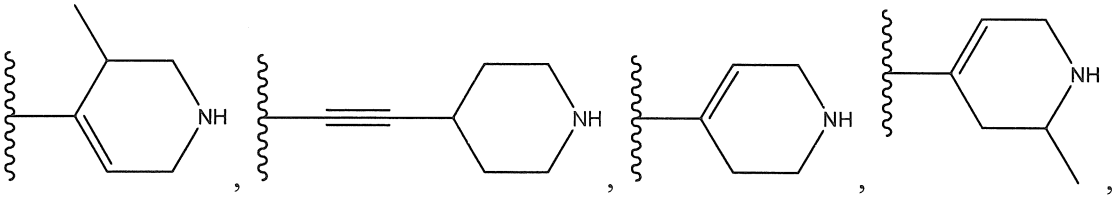
, , ,

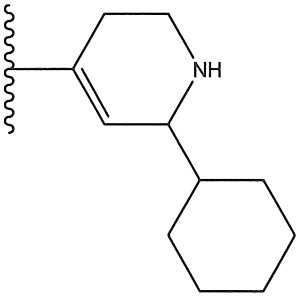
 ,  ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

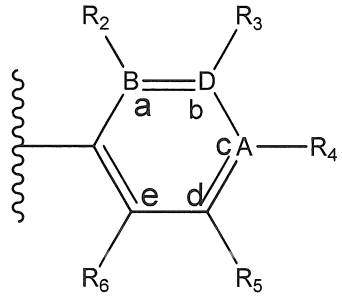
,

,





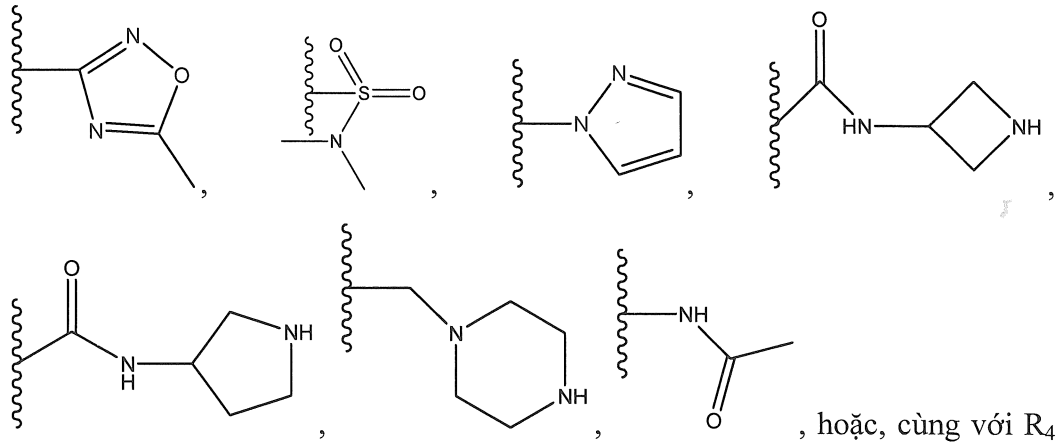
, hoặc



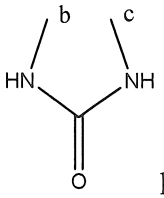
R_1 là trong đó A, B, và D đều có thể là cacbon, hoặc trong đó hai trong số A, B, và D là cacbon và nguyên tử còn lại là nitơ, hoặc trong đó một trong số A, B, và D là cacbon và hai nguyên tử còn lại là nitơ; và khi A là nitơ thì R_4 không có mặt, khi B là nitơ thì R_2 không có mặt, và khi D là nitơ thì R_3 không có mặt; và trong đó:

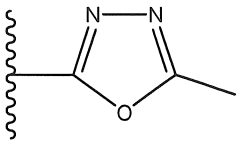
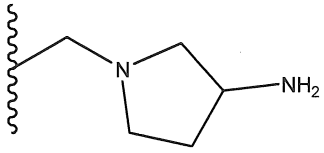
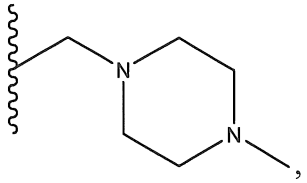
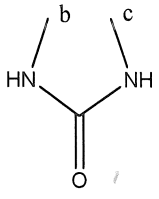
R_2 là H, $-CH_3$, hoặc F, hoặc, cùng với R_3 và các nguyên tử ở vị trí a và b, tạo thành pyridin tùy ý được thế hoặc pyrazol; và trong đó:

R_3 là H, F, Cl, -CN, $-CH_3$, $-OCH_3$, -OH, $-NH_2$, metylsulfonyl,



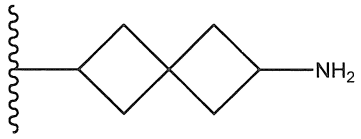
, hoặc, cùng với R_4 và các nguyên tử ở vị trí b và c, tạo thành benzen tùy ý được thế, imidazol tùy ý

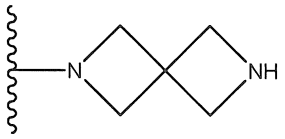
được thế, pyrazol tùy ý được thế, pyrazolidin tùy ý được thế, imidazolidin tùy ý được thế, isothiazol tùy ý được thế,  hoặc, cùng với R_2 và các nguyên tử ở vị trí a và b, tạo thành pyridin tùy ý được thế hoặc pyrazol tùy ý được thế; và trong đó:

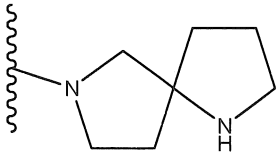
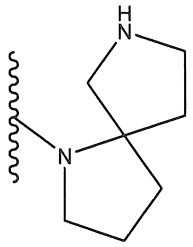
R_4 là F, -CN, $-OCH_3$, -OEt, H, Cl, Br, $-NH-C(O)-CH-(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2OH$,  ,  ,  , piperazinyl tùy ý được thế, 4-hydroxypiperizin-1-yl, piperidinyl tùy ý được thế không được gắn vào nhóm phenyl qua nitơ, hoặc, cùng với R_3 và các nguyên tử ở vị trí b và c, tạo thành vòng pyrazol tùy ý được thế hoặc  , hoặc, cùng với R_5 và các nguyên tử ở vị trí c và d, tạo thành vòng pyrazol tùy ý được thế hoặc vòng pyrol tùy ý được thế, hoặc,

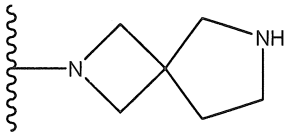
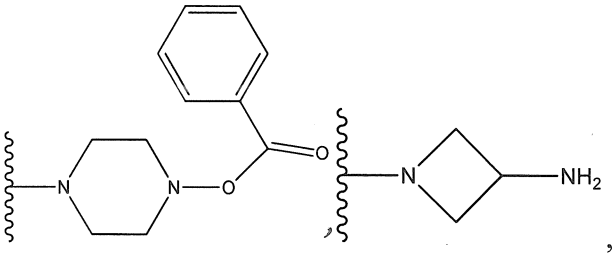
R_4 là–(q)-C(O)X, trong đó q là liên kết, là –NH-, hoặc là $–CH_2-$, và

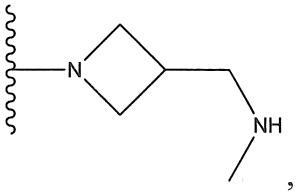
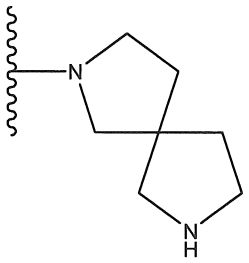
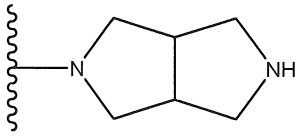
trong đó X là $–NR_{11}R_{12}$,

trong đó cả R_{11} và R_{12} đều là H, $–CH_2CH_3$, hoặc $–CH_3$, hoặc trong đó một trong số R_{11} và R_{12} là H và nhóm còn lại là 1,1-dimetyletyl, các hydrocacbon no, mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng có từ một đến bốn nguyên tử cacbon, rượu metylic, rượu etylic, rượu propylic, xyclobutylmetyl; 2,3-dihydroxypropyl, benzyl, azetidinyl tùy ý được thế, pyrolidinyl, piperidinyl, pyrolyl tùy ý được thế, $-CH_2-NH-CH_3$, pyrazolyl, piperazinyl, $-OCH_3$, hoặc  , hoặc

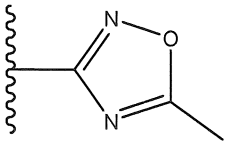
trong đó X là pyrolidinyl tùy ý được thế được gắn qua nguyên tử nitơ vào nhóm cacbonyl của R_4, piperidinyl tùy ý được thế không được gắn qua nguyên tử nitơ vào nhóm cacbonyl của R_4, azetidinyl tùy ý được thế được gắn qua nguyên tử nitơ vào nhóm cacbonyl của R_4, piperazinyl tùy ý được thế được gắn qua nguyên tử nitơ vào nhóm cacbonyl của R_4, hoặc morpholinyl tùy ý được thế được gắn qua nguyên tử nitơ vào nhóm cacbonyl của R_4,  ,

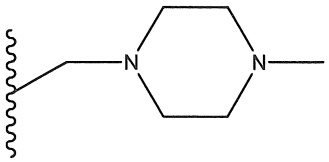
 ,  ,

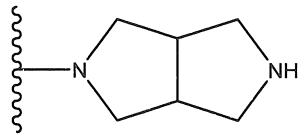
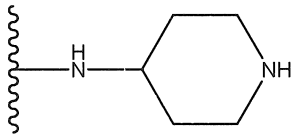
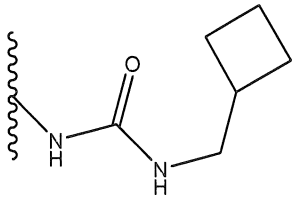
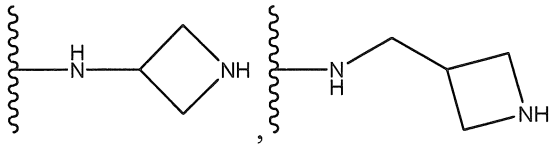
 ,  ,

 ,  , hoặc  ; và

trong đó:

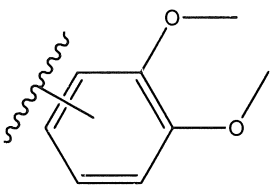
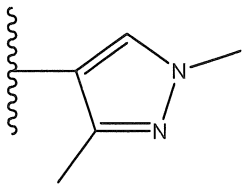
R_5 là H, F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, pyrolyl, $-CH_2OH$, $-NH_2$, -OH,  ,

 , hoặc, cùng với R_4 và các nguyên tử ở vị trí c và d, tạo thành benzen tùy ý được thế, pyrazol tùy ý được thế, hoặc vòng pyrol tùy ý được thế, hoặc, cùng với R_6 và các nguyên tử ở vị trí d và e, tạo thành pyridin

tùy ý được thế, hoặc R_5 là C(O)Y, trong đó Y là $–NH_2$, $-N(CH_3)_2$, piperazinyl tùy ý được thế, piperidinyl tùy ý được thế,  ,  ,  ,  ; và trong đó:

R_6 là H, F, $-CH_3$, $-CF_3$, hoặc, cùng với R_5 và các nguyên tử ở vị trí c và d, tạo thành benzen tùy ý được thế hoặc pyrazol tùy ý được thế; và trong đó:

R_7 là $-CF_3$ hoặc $-CHF_2$; và trong đó

R_8 là  hoặc  ; và trong đó:

R_9 là Br, Cl, F, I, hoặc H;

với các điều kiện sau:

khi R_4 là F: thì R_2 không phải là $-CH_3$ hoặc F; R_3 không phải là $-CH_3$, -CN, F, Cl, hoặc $–OCH_3$; R_5 không phải là $-CH_3$, F, Cl, hoặc $–OCH_3$; và R_6 không phải là $-CH_3$ hoặc F;

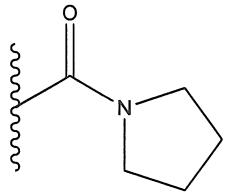
khi R_4 là Cl: thì R_2 không phải là F; R_3 không phải là F hoặc –CN; R_5 không phải là F, -CN, hoặc $–C(O)N(CH_3)_2$; R_6 không phải là $-CF_3$ hoặc F; D không phải là nitơ; và R_5 là $–C(O)NH_2$ hoặc một trong số R_2, R_3, R_5, và R_6 là $–CH_3$;

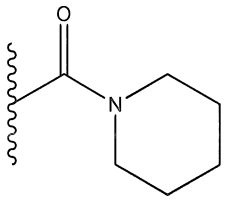
khi R_4 là $–CH_3$: thì R_3 không phải là F; R_5 không phải là F; và R_5 và R_6 không tạo thành pyrimidin cùng với các nguyên tử ở vị trí d và e;

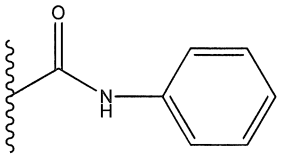
khi R_4 là $-OCH_3$: thì R_2 không phải là F; R_3 không phải là Cl hoặc $-OCH_3$, R_5 không phải là Cl hoặc $-OCH_3$; và R_6 không phải là F hoặc $-CF_3$;

khi R_4 là $-CN$: thì R_2 không phải là F; R_3 không phải là Cl, F, hoặc $-OCH_3$, R_5 không phải là Cl, F, hoặc $-OCH_3$; và R_6 không phải là F;

khi R_4 là $-OCH_2CH_3$: thì R_3 không phải là Cl hoặc F; R_5 không phải là Cl hoặc F; và R_6 không phải là $-CF_3$;

khi R_4 là  : thì R_3 không phải là H hoặc F; và R_5 không phải là H hoặc F;

khi R_4 là  : thì ít nhất một trong số R_2, R_3, R_5, và R_6 không phải là H;

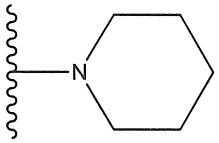
khi R_4 là  : thì R_3 không phải là F; và R_5 không phải là F;

khi R_2 là F: thì R_3 không phải là $-OCH_3$ hoặc F; R_5 không phải là -CN; và ít nhất một trong số R_3, R_4, R_5, và R_6 không phải là H;

khi R_2 là Cl: thì R_3 không phải là F;

khi R_2 là $-CH_3$: thì R_3 không phải là Cl; ít nhất một trong số R_3, R_4, R_5, và R_6 không phải là $-CH_3$; và R_4 và R_5 không tạo thành pyrazolyl với các nguyên tử ở vị trí c và d;

khi R_3 là $-OCH_3$: thì R_2 không phải là F; và R_6 không phải là F;

khi R_3 là F: thì R_2 không phải là $-OCH_3$; và X không phải là  ;

khi R_3 là Cl: thì R_5 không phải là Cl; R_{11} không phải là benzyl; và R_{12} không phải là benzyl;

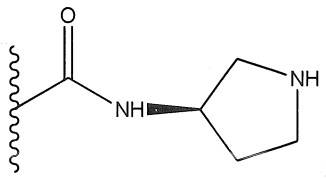
khi R_5 là Cl, thì R_6 không phải là $-CH_3$; R_{11} không phải là benzyl; và R_{12} không phải là benzyl;

khi đó R_5 là F hoặc $-OCH_3$: thì R_6 không phải là F;

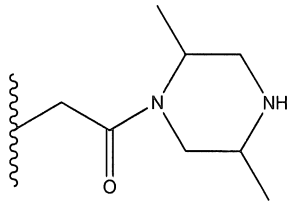
khi R_6 là F: thì ít nhất một trong số R_2, R_3, R_4, và R_5 không phải là H;

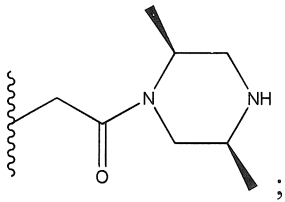
khi R_3 và R_5 là H: thì R_{11} không phải là xyclopropyl; và R_{12} không phải là xyclopropyl;

khi R_9 là Cl, thì R_1 không phải là nhóm amit;

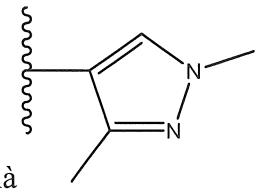
khi B là nitơ và A và D là cacbon: thì R_4 có thể không phải là –CN hoặc 

;

khi R_7 là $-CHF_2$ và R_4 là 

, thì R_4 không có hóa học lập thể tuyệt đối 

; và

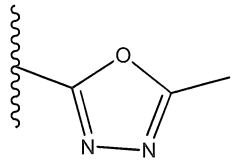
trong đó, khi R_8 là 

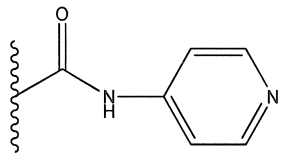
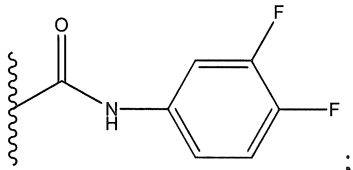
thì các điều kiện sau có hiệu lực:

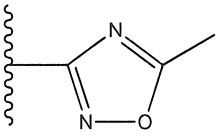
khi R_4 là F: thì ít nhất một trong số R_2, R_3, R_5, và R_6 không phải là H; R_3 không phải là $C(O)N(CH_3)_2$; và R_5 không phải là $C(O)N(CH_3)_2$;

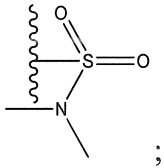
khi R_4 là Cl: thì ít nhất một trong số R_2, R_3, R_5, và R_6 không phải là H;

khi R_3 là F: thì R_4 không phải là $C(O)NHCH_2CH_2CH_2CH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_2CH_2CH_3$, hoặc $C(O)NHC(CH_3)_3$;

R_4 không phải là $C(O)NHCH_2CH_2CH_2OH$, $C(O)NHCH(CH_3)_2$, -CN, hoặc  ;

R_1 không phải là  hoặc  ;

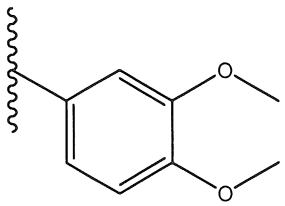
R_5 không phải là  ;

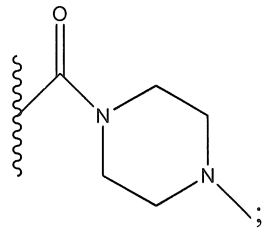
R_3 không phải là  ;

khi R_2 là F: thì R_5 không phải là $-C(O)NH_2$;

khi R_2 là $–CH_3$, thì R_4 và R_5 không tạo thành pyrazol với các nguyên tử ở vị trí c và d; và

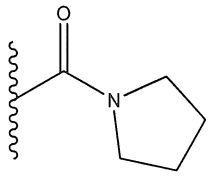
khi B là nitơ, thì R_3 và R_4 không tạo thành imidazol tùy ý được thế với các nguyên tử ở vị trí b và c; và

trong đó, khi R_8 là  , thì các điều kiện sau đây có hiệu lực:

R_4 không phải là $-CH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-NHC(O)CH(CH_3)_2$, hoặc  ;

khi R_4 là $C(O)NHCH_3$, thì ít nhất một trong số R_2, R_3, R_5, và R_6 không phải là H;

khi R_4 là $–OCH_3$: thì R_3 không phải là F hoặc $–CH_3$; và R_5 không phải là F hoặc $–CH_3$;

khi R_4 là  : thì R_3 không phải là Cl; và R_5 không phải là Cl;

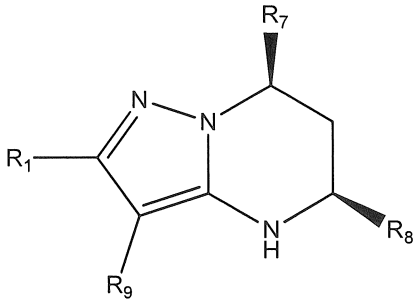
khi R_4 là $–C(O)NHCH(CH_3)_2$ hoặc $–C(O)N(CH_2CH_3)_2$: thì ít nhất một trong số R_3 và R_5 không phải là H;

R_5 không phải là $-C(O)NH_2$; và

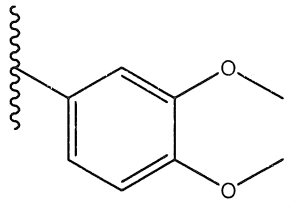
R_6 không phải là $-CF_3$;

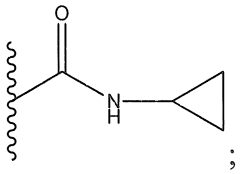
trong đó thuật ngữ tùy ý được thế có nghĩa là cấu trúc này có thể bao gồm, nhưng không bắt buộc phải bao gồm, một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ các hydrocacbon no, mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng có từ một đến bốn nguyên tử cacbon, metoxy-, -OH, $-NH_2$, $-CH_2-NH-CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$ hoặc $OCH(CH_3)_2$, và nếu gốc tùy ý được thế là mạch vòng thì sự thế tùy ý này có thể bao gồm cầu metyl giữa hai nguyên tử trong vòng.

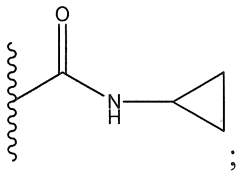
2. Hợp chất theo điểm 1, có cấu trúc hóa học lập thể tuyệt đối được thể hiện trong công thức (II):

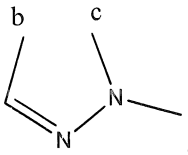


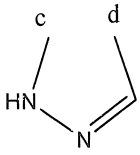
công thức (II)

với điều kiện là, khi R_8 là  , thì các điều kiện sau đây có hiệu lực:

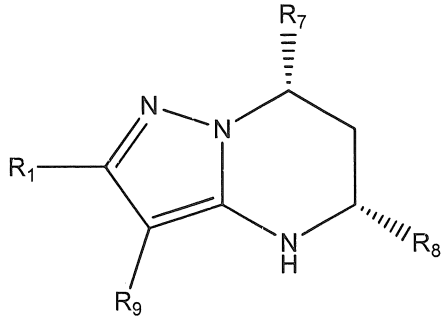
khi R_3 là F, thì R_4 không phải là  ;

khi R_5 là F, thì R_4 không phải là  ;

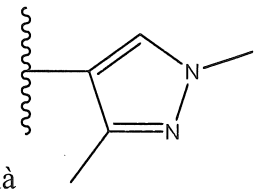
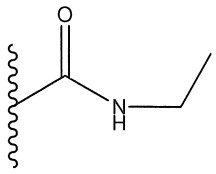
khi R_5 là $-CH_3$, thì R_3 và R_4, cùng với các nguyên tử ở vị trí b và c, không tạo thành  ; và

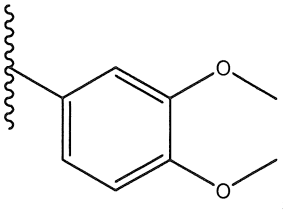
khi R_3 là $-CH_3$, thì R_4 và R_5, cùng với các nguyên tử ở vị trí c và d, không tạo thành  .

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc hóa học lập thể tuyệt đối được thể hiện trong công thức (III):



công thức (III)

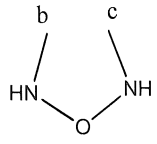
với điều kiện là khi R_8 là  , thì R_4 không phải là  ; và

với điều kiện là khi R_8 là  , thì các điều kiện sau đây có hiệu lực:

khi R_2 là $-CH_3$: thì R_3 và R_4 không tạo thành pyrazolyl tùy ý được thế với các nguyên tử ở vị trí b và c;

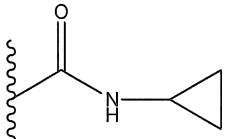
khi R_2 là $–CH_3$: thì R_4 và R_5 không tạo thành pyrazolyl tùy ý được thế với các nguyên tử ở vị trí c và d;

khi R_2 là F: thì R_4 không phải là $C(O)NH_2$;

R_3 và R_4, cùng với các nguyên tử ở vị trí b và c, không tạo thành  ;

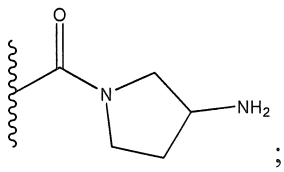
khi R_3 là Cl: thì R_4 không phải là $-C(O)NHCH_3$ hoặc $–C(O)NH_2$;

R_3 không phải là pyrazolyl;

khi R_3 là F: thì R_4 không phải là  hoặc $–C(O)NH_2$;

khi R_3 là $–CH_3$: thì R_4 và R_5 không tạo thành pyrazolyl tùy ý được thế với các nguyên tử ở vị trí c và d;

R_4 không phải là $-C(O)NHCH_2CH_2CH_2OH$;

R_4 không phải là -CN hoặc  ;

khi R_5 là $–CH_3$, thì R_3 và R_4 không tạo thành pyrazolyl tùy ý được thế với các nguyên tử ở vị trí b và c;

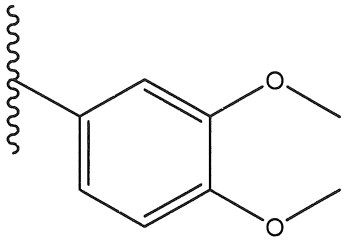
khi R_5 là Cl: thì R_4 không phải là -C(O)NH_2;

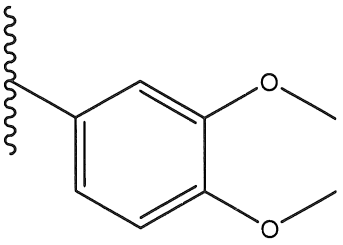
khi R_5 là F: thì R_4 không phải là C(O)NH_2;

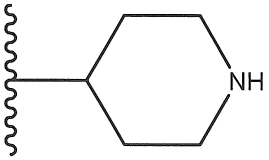
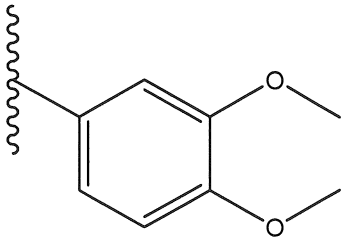
R_5 không phải là pyrazolyl;

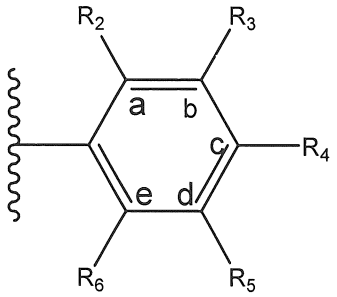
khi R_6 là $-CH_3$: R_4 và R_5 không tạo thành pyrazolyl tùy ý được thế với các nguyên tử ở vị trí c và d; và

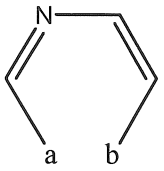
khi B là nitơ, thì R_4 không phải là -C(O)NHCH_3.

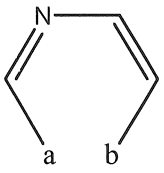
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_1 là piperidinyl hoặc pyridyl; R_7 là $-CF_3$; R_8 là  ; và R_9 là F, Cl, Br, hoặc I.

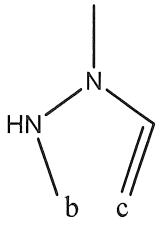
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_1 là -C(O)Z, trong đó Z là piperazinyl, pyrolopyrolyl, hoặc piperidinyl propyl; R_7 là $-CF_3$; R_8 là  ; và R_9 là H.

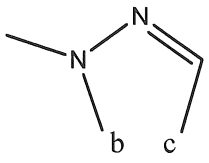
6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_1 là  ; R_7 là $-CF_3$, R_8 là  , và R_9 là H.

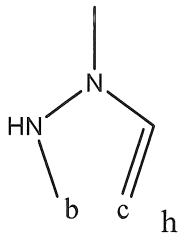
7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_1 là 

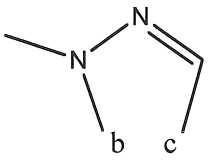
, R_2 là H, $-CH_3$, hoặc, cùng với R_3, tạo thành 

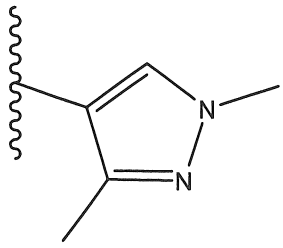
; R_3 là H hoặc, cùng với R_2, tạo thành 

, hoặc, cùng với R_4, tạo thành 

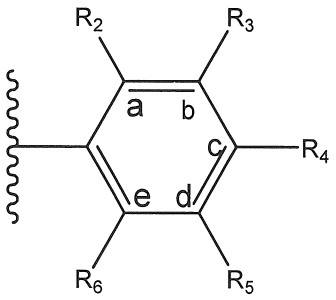
hoặc 

; R_4 là H, $-CH_3$, $-NHC(O)NH_2$, hoặc, cùng với R_3, tạo thành 

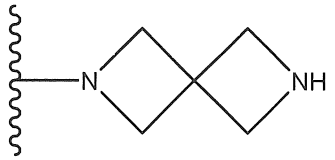
hoặc 

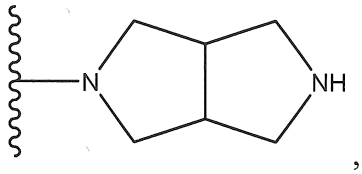
; 

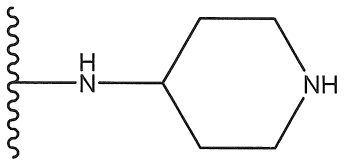
R_5 là H; R_6 là H; R_7 là $–CF_3$; R_8 là ; và R_9 là H.

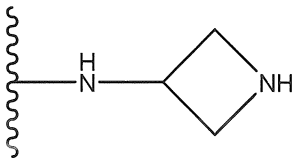
8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_1 là 

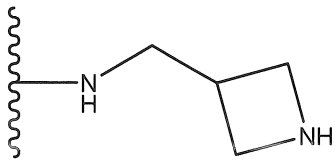
; R_2 là H, F, hoặc $–CH_3$, R_3 là H hoặc F; R_4 là –(q)-C(O)X, trong đó q là liên kết hoặc $–CH_2$-, và X là piperazinyl được gắn qua nguyên tử nitơ vào nhóm cacbonyl của R_4, pyrolidinyl

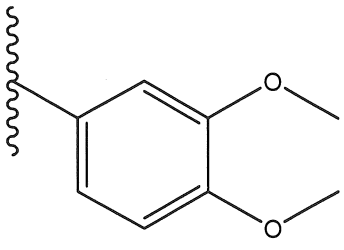
được gắn qua nguyên tử nitơ vào nhóm cacbonyl của R_4, pyrolopyrolyl được gắn qua nguyên tử nitơ vào nhóm cacbonyl của R_4, azetidinyl được gắn qua nguyên tử nitơ vào nhóm cacbonyl của R_4, hoặc 

, hoặc X là $-NR_{11}R_{12}$, trong đó một trong số R_{11} và R_{12} là H và nhóm còn lại là pyrolidinyl tùy ý được thế, piperidinyl tùy ý được thế, piperazinyl tùy ý được thế, hoặc azetidinyl tùy ý được thế; R_5 là H hoặc C(O)Y, trong đó Y là, $-NH(CH_3)_2$, piperazinyl tùy ý được thế, piperidinyl tùy ý được thế, 

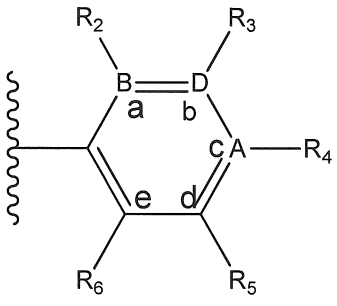
, 

, 

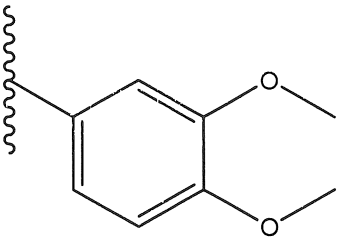
, hoặc 

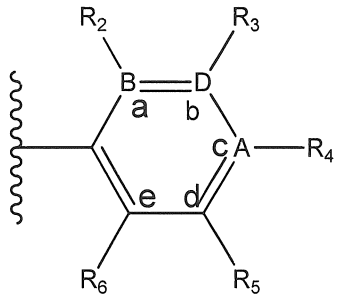
; R_6 là H, R_7 là $-CHF_2$, R_8 là 

, và R_9 là H.

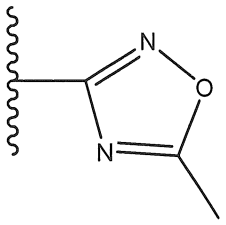
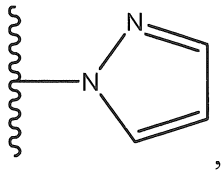
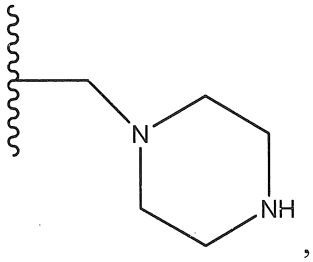
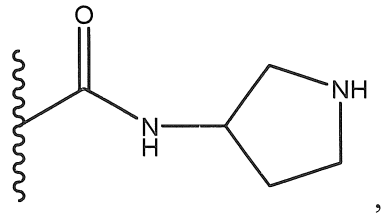
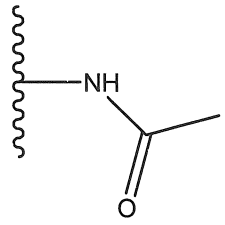
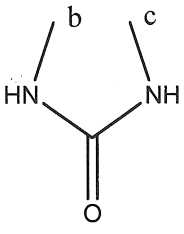
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_1 là 

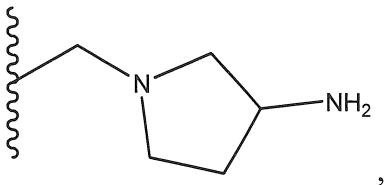
, trong đó tất cả A, B, và D có thể là cacbon, hoặc trong đó hai trong số A, B, và D là cacbon và nhóm còn lại là nitơ, hoặc trong đó một trong số A, B, và D là cacbon và hai nhóm còn lại là nitơ; và khi A là nitơ thì R_4 không có mặt, khi B là nitơ thì R_2 không có mặt, và khi D là nitơ thì R_3 không có mặt; R_2 là H; R_3 là H hoặc $-CH_3$; R_4 là –C(O)X, trong đó X là piperazinyl tùy ý được thế được gắn qua nguyên tử nitơ vào nhóm cacbonyl của R_4, hoặc X là $-NR_{11}R_{12}$, trong đó R_{11} và R_{12} là H, hoặc trong đó một trong số R_{11} hoặc R_{12}

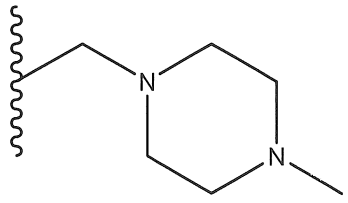
là H, và gốc còn lại là piperidinyl, pyrolidinyl, hoặc $-CH_3$; R_5 là –OMe, H, hoặc Cl; R_6 là H, R_7 là $-CF_3$, R_8 là  , và R_9 là H.

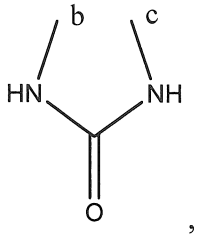
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_1 là  , trong đó A, B, và D là cacbon;

R_2 là H, $-CH_3$, hoặc F, hoặc, cùng với R_3 và các nguyên tử ở vị trí a và b, tạo thành pyrazol tùy ý được thế;

R_3 là H, F, Cl, -CN, $-CH_3$,  ,  ,  ,  ,  , hoặc, cùng với R_4 và các nguyên tử ở vị trí b và c, tạo thành pyrazol tùy ý được thế  hoặc hoặc, cùng với R_2 và các nguyên tử ở vị trí a và b, tạo thành pyrazol tùy ý được thế;

R_4 là -CN, -CH_2OH, H, 

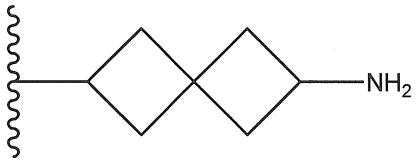
, 

, piperazinyl tùy ý được thế, hoặc, cùng với R_3 và các nguyên tử ở vị trí b và c, tạo thành pyrazol tùy ý được thế hoặc 

, hoặc, cùng với R_5 và các nguyên tử ở vị trí c và d, tạo thành pyrazol tùy ý được thế, hoặc

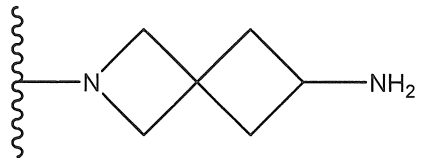
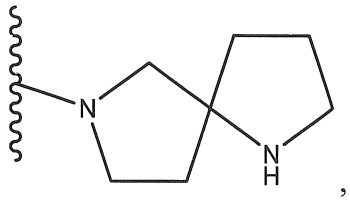
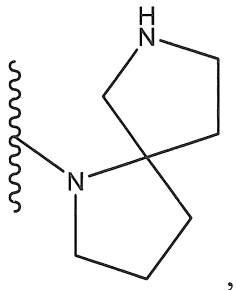
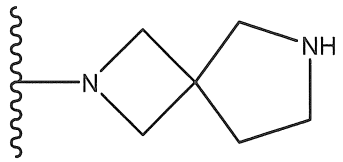
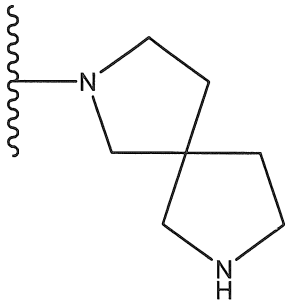
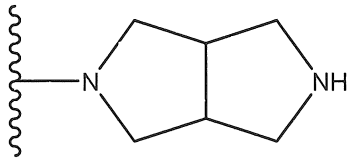
R_4 là –(q)-C(O)X, trong đó q là liên kết, và

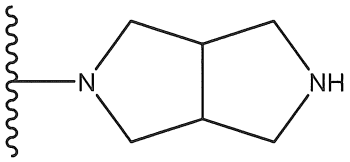
trong đó X là $–NR_{11}R_{12}$,

trong đó cả R_{11} và R_{12} đều là H, hoặc trong đó một trong số R_{11} và R_{12} là H và nhóm còn lại là 1,1-dimetyletyl, các hydrocacbon no, mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng có từ một đến bốn nguyên tử cacbon, rượu metylic, rượu etylic, rượu propylic, xyclobutylmetyl; 2,3-dihydroxypropyl, benzyl, azetidinyl tùy ý được thế, pyrolidinyl, piperidinyl, pyrazolyl, piperazinyl, OMe, hoặc 

hoặc

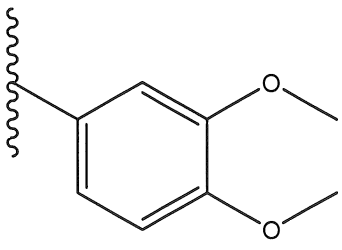
trong đó X là piperidinyl tùy ý được thế không được gắn qua nguyên tử nitơ vào nhóm cacbonyl của R_4, piperazinyl tùy ý được thế được gắn qua nguyên tử nitơ vào nhóm cacbonyl của R_4, pyrolidinyl tùy ý được thế được gắn qua nguyên tử nitơ vào nhóm cacbonyl của R_4, hoặc azetidinyl tùy ý được thế được gắn qua nguyên tử nitơ vào

nhóm cacbonyl của R_4,  ,  ,  ,  ,  ; hoặc  ; và

R_5 là H, hoặc, cùng với R_4 và các nguyên tử ở vị trí c và d, tạo thành benzen tùy ý được thế, pyrazol tùy ý được thế, hoặc, cùng với R_6 và các nguyên tử ở vị trí d và e, tạo thành pyridin tùy ý được thế, hoặc R_5 là C(O)Y, trong đó Y là $–NH_2$, $-NH(CH_3)_2$, piperazinyl tùy ý được thế được gắn qua nguyên tử nitơ vào nhóm cacbonyl của R_5, piperidinyl tùy ý được thế được gắn qua nguyên tử nitơ vào nhóm cacbonyl của R_5,  ; và

R_6 là H, F, $-CH_3$, hoặc, cùng với R_5 và các nguyên tử ở vị trí c và d, tạo thành pyrazol tùy ý được thế;

R_7 là $–CF_3$;

R_8 là  ; và R_9 là H.

11. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm:

(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon;

(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon;

(3-aminopyrolidin-1-yl)(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon hydroclorua;

(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(3-hydroxypyrolidin-1-yl)metanon;

(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)((2R,5S)-2,5-dimetylpiperazin-1-yl)metanon hydroclorua;

4-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoyl)piperazin-1-ium clorua;

(3-aminoazetidin-1-yl)(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon hydroclorua;

1-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoyl)pyrolidin-3-amini clorua;

3-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzamido)azetidin-1-ium clorua;

(S)-3-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzamido)pyrolidin-1-ium clorua;

(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua;

(1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon hydroclorua;

N-(2,3-dihydroxypropyl)-4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzamit;

1-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoyl)azetidin-3-amini clorua;

(R)-3-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzamido)pyrolidin-1-ium clorua;

4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((S)-piperidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)((R)-2-metylpiperazin-1-yl)metanon hydroclorua;

(3-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua;

(3-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon hydroclorua;

(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)((S)-2-metylpiperazin-1-yl)metanon hydroclorua;

3-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((S)-pyrolidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-(3-hydroxypropyl)benzamit;

4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-(pyrolidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

N-(azetidin-3-yl)-4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzamit hydroclorua;

(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-yl)metanon 2,2,2-trifloaxetat;

N-(6-aminospiro[3.3]heptan-2-yl)-4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzamit 2,2,2-trifloaxetat;

(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(3-hydroxyazetidin-1-yl)metanon;

(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-yl)metanon 2,2,2-trifloaxetat;

(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(3-((metylamino)metyl)azetidin-1-yl)metanon 2,2,2-trifloaxetat;

(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)((2R,5R)-2,5-dimetylpiperazin-1-yl)metanon hydroclorua;

(3-((5R,7S)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua;

((3R,5S)-3-amino-5-metylpiperidin-1-yl)(3-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon hydroclorua;

4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzonitril;

3-(3-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)-5-metyl-1,2,4-oxadiazol;

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(1,7-dimetyl-1H-indazol-5-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

2-(3-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(1,6-dimetyl-1H-indazol-5-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on;

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(1,4-dimetyl-1H-indazol-5-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(1,4-dimetyl-1H-indazol-5-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzamit;

4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flobenzamit;

2-clo-4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-metylbenzamit;

5-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on;

5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)isoquinolin;

2-clo-4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzamit;

N-benzyl-2-clo-4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzamit;

2-clo-4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-isopropylbenzamit;

2-clo-4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-metylbenzamit;

(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(6-metyl-1H-indazol-5-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

2-clo-4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzamit;

4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flobenzamit;

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(1H-indazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(1,6-dimetyl-1H-indazol-5-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(4-metyl-1H-indazol-5-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

N-xyclopropyl-4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo [1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flobenzamit;

N-(tert-butyl)-4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flobenzamit;

(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(5-metyl-1H-indazol-6-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)metanol;

3-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzonitril;

4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flobenzamit;

(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(1H-indol-6-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

N-(3-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)axetamit;

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin dihydroclorua;

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(3-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin dihydroclorua;

4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flo-N-(piperidin-4-yl)benzamit dihydroclorua;

(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flophenyl)(piperazin-1-yl)metanon dihydroclorua;

(3-((5S,7R)-7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon; và

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(4-(piperidin-4-yl)phenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin.

12. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm:

(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-metylpicolinamit;

(5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)(piperazin-1-yl)metanon dihydroclorua;

5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-(piperidin-4-yl)picolinamit dihydroclorua;

5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((S)-pyrolidin-3-yl)picolinamit hydroclorua;

5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((R)-pyrolidin-3-yl)picolinamit hydroclorua;

5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((S)-piperidin-3-yl)picolinamit dihydroclorua;

5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)picolinamit dihydroclorua;

2-(2-clopyridin-4-yl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)(piperazin-1-yl)metanon;

4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((S)-piperidin-3-yl)picolinamit dihydroclorua;

4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-(piperidin-4-yl)picolinamit dihydroclorua;

(5-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)(piperazin-1-yl)metanon dihydroclorua;

(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)(piperazin-1-yl)metanon dihydroclorua;

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin; và

(5R,7S)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin.

13. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất đã nêu là (5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(piperidin-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin.

14. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất đã nêu là (4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon.

15. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm:

(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)((2R,5S)-2,5-dimetylpiperazin-1-yl)metanon hydroclorua;

3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon;

(1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon hydroclorua;

4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flo-N-(piperidin-4-yl)benzamit hydroclorua;

3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((S)-piperidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((S)-pyrolidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)((S)-2-metylpiperazin-1-yl)metanon hydroclorua;

((S)-3-aminopyrolidin-1-yl)(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon hydroclorua;

4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flo-N-((S)-pyrolidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flophenyl)((2R,5S)-2,5-dimetylpiperazin-1-yl)metanon hydroclorua;

(4-((5S,7R)-7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon;

2-(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)-1-(piperazin-1-yl)etanon hydroclorua;

4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((S)-piperidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metylphenyl)(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua;

3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-(piperidin-4-yl)benzamit hydroclorua;

3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((R)-pyrolidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flo-N-((R)-piperidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flophenyl)((2R,5S)-2,5-dimetylpiperazin-1-yl)metanon hydroclorua;

N-(azetidin-3-yl)-4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flobenzamit 2,2,2-trifloaxetat;

(1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flophenyl)metanon hydroclorua;

((R)-3-aminopyrolidin-1-yl)(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon hydroclorua;

(4-((5R,7S)-7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon;

4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metyl-N-((S)-piperidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metyl-N-((R)-piperidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metylphenyl)((2R,5S)-2,5-dimetylpiperazin-1-yl)metanon hydroclorua;

4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metyl-N-((S)-pyrolidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metyl-N-((R)-pyrolidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

N-(azetidin-3-yl)-4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metylbenzamit 2,2,2-trifloaxetat;

2-(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)-N-((S)-piperidin-3-yl)axetamit hydroclorua;

2-(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)-N-((R)-piperidin-3-yl)axetamit hydroclorua;

2-(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)-1-((S)-2-metylpiperazin-1-yl)etanon hydroclorua;

4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flo-N-((S)-piperidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metyl-N-(piperidin-4-yl)benzamit hydroclorua;

(1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metylphenyl)metanon hydroclorua;

(3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua;

(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metylphenyl)(piperazin-1-yl)metanon hydroclorua;

1-((1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)etanon hydroclorua;

2-(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)-1-(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)etanon hydroclorua;

4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flo-N-((R)-pyrolidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

(1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flophenyl)metanon hydroclorua;

4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((S)-pyrolidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metylphenyl)((S)-2-metylpiperazin-1-yl)metanon hydroclorua;

2-(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)-1-((2R,5S)-2,5-dimetylpiperazin-1-yl)etanon hydroclorua;

(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flophenyl)((S)-2-metylpiperazin-1-yl)metanon hydroclorua;

(3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon hydroclorua;

1-(3-aminoazetidin-1-yl)-2-(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)etanon hydroclorua;

(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metylphenyl)((R)-2-metylpiperazin-1-yl)metanon hydroclorua;

N-(azetidin-3-yl)-3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzamit 2,2,2-trifloaxetat;

2-(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)-1-((R)-2-metylpiperazin-1-yl)etanon hydroclorua;

(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flophenyl)(piperazin-1-yl)metanon hydroclorua;

(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flophenyl)(piperazin-1-yl)metanon hydroclorua;

4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flo-N-((R)-piperidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

N-(azetidin-3-yl)-2-(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)axetamit hydroclorua;

(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua;

4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flo-N-((S)-piperidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flophenyl)(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)metanon 2,2,2-trifloaxetat;

2-(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)-N-(piperidin-4-yl)axetamit hydroclorua;

N-(azetidin-3-ylmetyl)-3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzamit 2,2,2-trifloaxetat; và

4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flo-N-((S)-pyrolidin-3-yl)benzamit hydroclorua.

16. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm:

1-(4-(5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)ure;

5-(5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)isoquinolin;

5-(5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-8-metylquinolin;

1-(4-((5S,7R)-5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)ure;

(5S,7R)-5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

(5R,7S)-2-(1,4-dimetyl-1H-indazol-5-yl)-5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin; và

2-(1,4-dimetyl-1H-indazol-5-yl)-5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin.

17. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm:

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(piperidin-4-ylethynyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

2-(2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)xyclohex-3-enamin;

(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(3-azaspiro[5.5]undec-8-en-9-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(4-(piperidin-4-yl)phenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)xyclohex-3-enamin;

4-((5R,7S)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)xyclohex-3-enamin;

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(2-isopropyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin hydroclorua;

(5R,7S)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(3-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

(5R,7S)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

(5R,7S)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(6-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin hydroclorua;

(5R,7S)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin; và

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(6-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin hydroclorua.

18. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm:

(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)xyclohex-3-enamin;

(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((S)-piperidin-3-yl)picolinamit dihydroclorua;

4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-(piperidin-4-yl)picolinamit dihydroclorua;

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(3-azaspiro[5.5]undec-8-en-9-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(4-(piperidin-4-yl)phenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

3-(3-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)-5-metyl-1,2,4-oxadiazol;

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(1,7-dimetyl-1H-indazol-5-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

2-(3-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon;

(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon;

(3-aminopyrolidin-1-yl)(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon hydroclorua;

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(1,6-dimetyl-1H-indazol-5-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(3-hydroxypyrolidin-1-yl)metanon;

(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)((2R,5S)-2,5-dimetylpiperazin-1-yl)metanon hydroclorua;

5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on;

5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(1,4-dimetyl-1H-indazol-5-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

4-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoyl)piperazin-1-ium clorua;

(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(1,4-dimetyl-1H-indazol-5-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzamit;

4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flobenzamit;

2-clo-4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-metylbenzamit;

5-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on;

(3-aminoazetidin-1-yl)(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon hydroclorua;

1-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoyl)pyrolidin-3-amini clorua;

3-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzamido)azetidin-1-ium clorua;

(S)-3-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzamido)pyrolidin-1-ium clorua;

(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua;

(1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon hydroclorua;

(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)((2R,5S)-2,5-dimetylpiperazin-1-yl)metanon hydroclorua;

3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon;

(1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon hydroclorua;

4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flo-N-(piperidin-4-yl)benzamit hydroclorua;

3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((S)-piperidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((S)-pyrolidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)((S)-2-metylpiperazin-1-yl)metanon hydroclorua;

((S)-3-aminopyrolidin-1-yl)(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon hydroclorua;

4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flo-N-((S)-pyrolidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flophenyl)((2R,5S)-2,5-dimetylpiperazin-1-yl)metanon hydroclorua;

(4-((5S,7R)-7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon;

2-(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)-1-(piperazin-1-yl)etanon hydroclorua;

4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((S)-piperidin-3-yl)benzamit hydroclorua;

(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metylphenyl)(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua;

3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-(piperidin-4-yl)benzamit hydroclorua;

3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((R)-pyrolidin-3-yl)benzamit hydroclorua; và

1-(4-(5-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)ure.

19. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất đã nêu là (5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin.

20. Dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1 và ít nhất một chất mang dược dụng.

21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon hoặc muối dược dụng của nó.

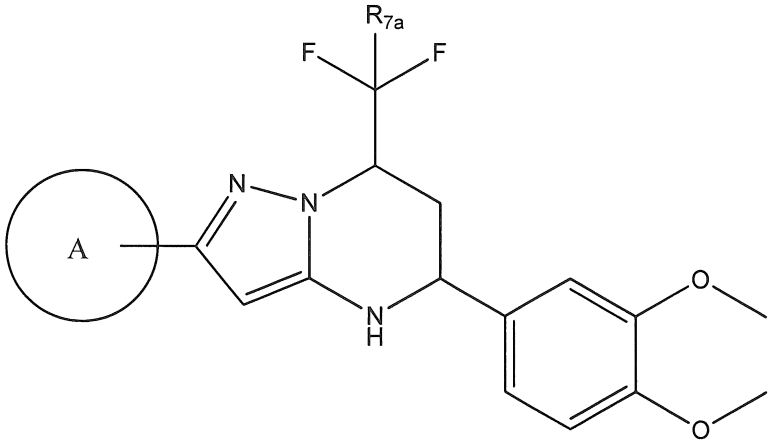
22. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (4-((5R,7S)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon hoặc muối dược dụng của nó.

23. Hỗn hợp raxemic của hợp`chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon hoặc muối dược dụng của nó.

24. Dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 21 đến 22 và ít nhất một chất mang dược dụng.

25. Dược phẩm chứa ít nhất một hỗn hợp raxemic hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 23 và ít nhất một chất mang dược dụng.

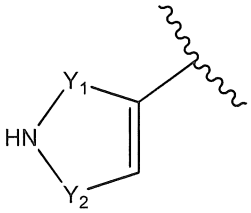
26. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (IV):



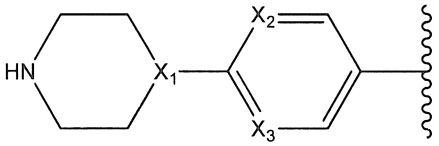
công thức (IV)

hoặc muối dược dụng của nó, hoặc chất đồng phân lập thể của nó hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể của nó, trong đó: R_{7a} là H hoặc F; và trong đó:

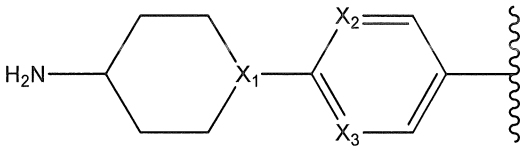
vòng A là:



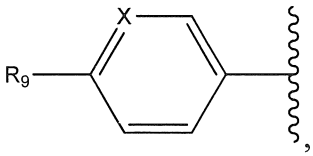
, trong đó Y_1 và Y_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-CH_2-$ và $-CH_2CH_2-$, và trong đó mỗi Y_1 và Y_2 tùy ý được thế bằng C_{1-3} alkyl;



, trong đó X_1, X_2, và X_3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -CH- và N;



, trong đó X_1, X_2, và X_3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -CH- và N;

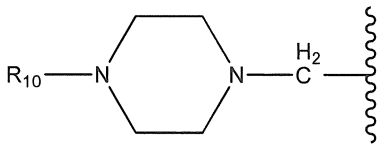


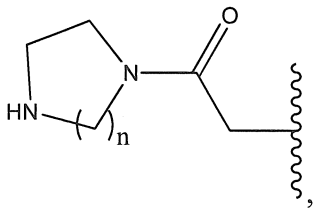
, trong đó X là N hoặc -CH- tùy ý được thế bằng $–CH_3$, F, hoặc Cl, và

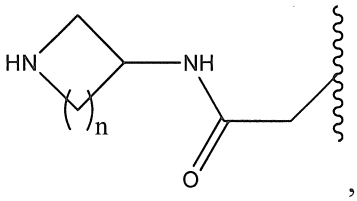
trong đó R_9 là -C(O)Z, trong đó Z là 2, 3-dihydroxypropylamin; diamin vòng có năm đến bảy cạnh được tùy ý tùy ý tạo cầu nối hoặc tùy ý được thế ở nguyên tử cacbon bằng hydrocacbon no, mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng có từ một đến bốn nguyên tử cacbon; bixyclodiamin có bảy đến mười cạnh; spirodiamin có bảy đến mười một cạnh; -NH được thế bằng amin vòng có bốn đến bảy cạnh tùy ý được thế bằng $-NH_2$; -OH; $-CH_2NHR$, trong đó R là H hoặc các hydrocacbon no, mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng có từ một đến bốn nguyên tử cacbon; -NH được thế bằng spiroalkan có bảy đến mười một cạnh tùy ý được thế bằng $–NH_2$; hoặc

R_9 là $CH_3NHC(O)-$, và nguyên tử cacbon trên vòng aryl mà R_9 được gắn vào được thế bằng một trong số các gốc $–CH_3$, F, hoặc Cl; R_9 là $(CH_3)_2CHNHC(O)-$, và

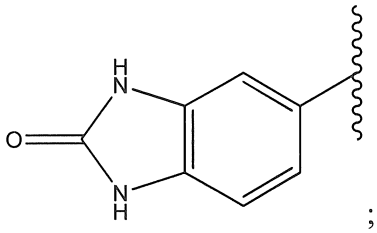
nguyên tử cacbon trên vòng aryl mà R_9 được gắn vào được thế bằng một trong số các gốc $–CH_3$, F, hoặc Cl; hoặc R_9 là $(CH_3)_3CNHC(O)$- và nguyên tử cacbon trên vòng aryl mà R_9 được gắn vào được thế bằng một trong số các gốc $–CH_3$, F, hoặc Cl; hoặc

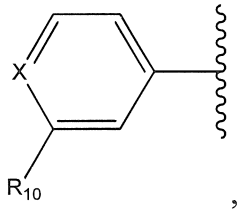
R_9 là  trong đó piperazin được tùy ý tạo cầu nối hoặc được thế bằng các hydrocacbon no, mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng có từ một đến bốn nguyên tử cacbon và R_{10} là H hoặc $–CH_3$; hoặc

R_9 là  , trong đó n là 1-3 và diamin vòng được tùy ý tạo cầu nối hoặc được thế bằng các hydrocacbon no, mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng có từ một đến bốn nguyên tử cacbon; hoặc

R_9 là  , trong đó n là 1-4; hoặc

R_9 là $–NHC(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH$- trong đó nguyên tử nitơ được thế bằng amin vòng có bốn đến bảy cạnh; $-CH_2$-C(O)- trong đó cacbonyl được thế bằng bixyclodiamin có bảy đến mười cạnh; và amin vòng có bốn đến bảy cạnh được thế bằng $–CH_2C(O)NH_2$; hoặc

 ; hoặc

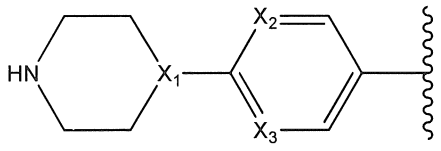


, trong đó X là N hoặc -CH- trong đó C tùy ý được thế bằng $–CH_3$, F, hoặc Cl, và trong đó:

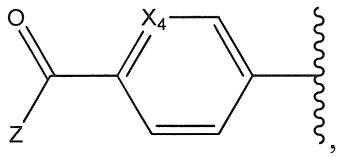
R_{10} là –C(O)NH- trong đó nguyên tử nitơ được thế bằng amin vòng có bốn đến bảy cạnh; -C(O)- được thế bằng bixyclodiamin có bảy đến mười cạnh; -C(O)- được thế bằng spirodiamin có bảy đến mười một cạnh; pyrazol; [1,2,4]oxadiazol tùy ý được thế bằng $-CH_3$ trên nguyên tử cacbon của oxadiazol; $-NHC(O)CH_3$; $-CH_2-$ được thế bằng piperazin; $-CH_2-$ được thế bằng piperazin bao gồm phần tử thế metyl; -C(O)- được thế bằng diamin vòng có năm đến bảy cạnh; $-C(O)NHCH_2-$ trong đó $-CH_2-$ được thế bằng azetidin; hoặc -C(O)- được thế bằng amin vòng có năm đến bảy cạnh trong đó amin bao gồm phần tử thế $–NH_2$; hoặc

xyanophenyl; isoquinolin; xyclohexen được thế bằng $–NH_2$ ở vị trí 4'; 1,4-dimetylindazol-5-yl; 1,6-dimetylindazol-5-yl; xyclohexen được thế bằng spiropiperidin ở vị trí 4'; 1-piperidinopyrazol; hoặc o-metoxypyridin.

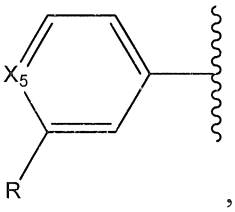
27. Hợp chất hoặc muối có tác dụng làm thuốc theo điểm 26, trong đó vòng A là:



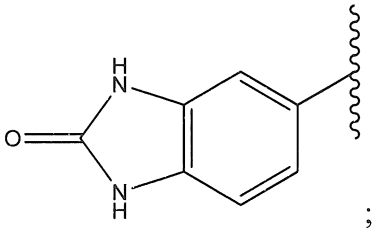
, trong đó X_1, X_2, và X_3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -CH- và N;



, trong đó X_4 là -CH- hoặc N; và trong đó Z là piperazin, được tùy ý tạo cầu nối hoặc được thế trên nguyên tử cacbon bằng $–CH_3$; hexahydropyrolo[3,4]pyrol; diamin vòng có năm đến bảy cạnh; hoặc -NH- được thế bằng amin vòng có bốn đến bảy cạnh;



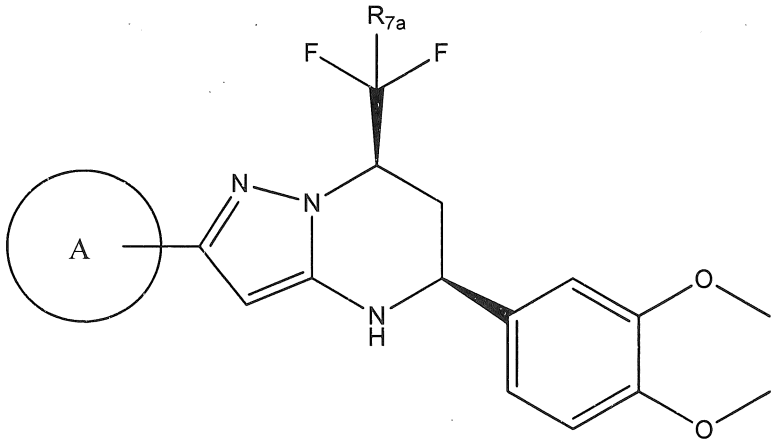
, trong đó X_5 là -CH- hoặc N; và trong đó R là pyrazol; [1,2,4]oxadiazol tùy ý được thế bằng $–CH_3$ trên nguyên tử cacbon của oxadiazol; hoặc -C(O)NH- được thế trên nguyên tử nitơ của nó bằng amin vòng có bốn đến bảy cạnh;



;

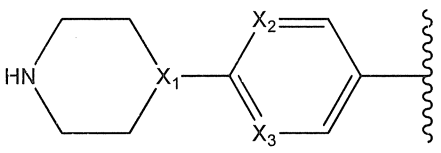
1,4-dimetylindazol-5-yl; 1,6-dimetylindazol-5-yl; 1-piperidinopyrazol; xyclohexen được thế bằng $–NH_2$ ở vị trí 4'; xyclohexen được thế bằng spiropiperidin ở vị trí 4'; hoặc 2-metoxypyridin-4-yl.

28. Hợp chất theo điểm 26 có cấu trúc hóa học lập thể tuyệt đối được thể hiện trong công thức (V):

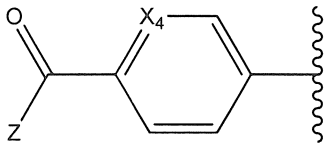


công thức (V)

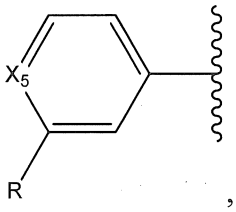
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó: R_{7a} là H hoặc F; trong đó vòng A là:



, trong đó X_1, X_2, và X_3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -CH- và N;

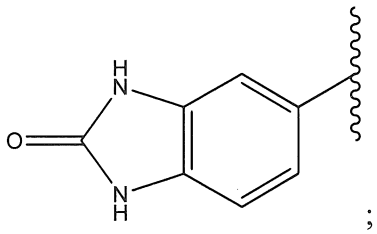


, trong đó X_4 là -CH- hoặc N; và trong đó Z là piperazin, được tùy ý tạo cầu nối hoặc được thế trên nguyên tử cacbon bằng $–CH_3$; hexahydropyrolo[3,4]pyrol; diamin vòng có năm đến bảy cạnh; hoặc -NH- được thế bằng amin vòng có bốn đến bảy cạnh;



, trong đó X_5 là -CH- hoặc N; và trong đó R là pyrazol; [1,2,4]oxadiazol tùy ý được thế bằng $–CH_3$ trên nguyên tử cacbon của oxadiazol; hoặc -C(O)NH- được thế trên nguyên tử nitơ của nó bằng amin vòng có bốn đến bảy cạnh;

1,4-dimetylindazol-5-yl; 1,6-dimetylindazol-5-yl;



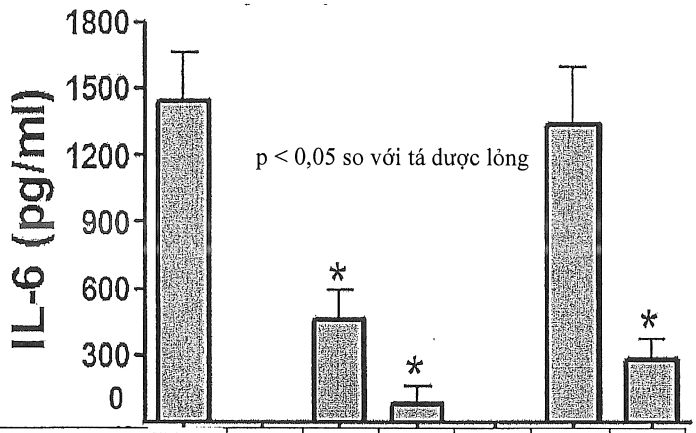
;

1-piperidinopyrazol; xyclohexen được thế bằng $–NH_2$ ở vị trí 4'; xyclohexen được thế bằng spiropiperidin ở vị trí 4'; hoặc 2-metoxypyridin-4-yl.

29. Dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 26 đến 28 và ít nhất một chất mang dược dụng.

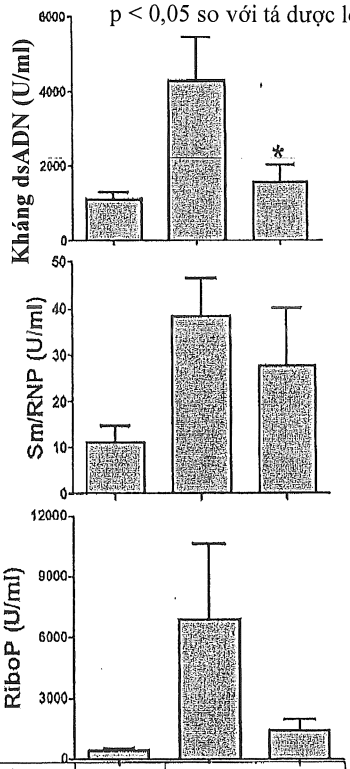
FIG. 1

Sự ức chế in vivo của con đường TLR7
bằng hợp chất ER-892887



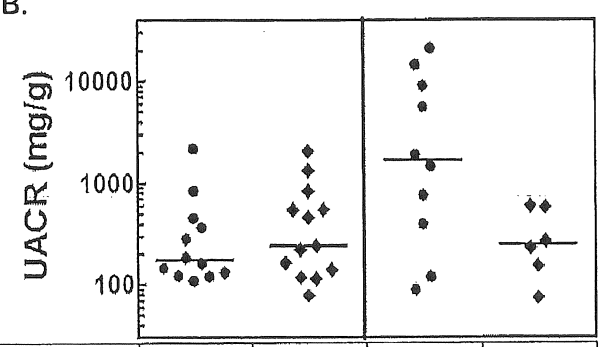
Điều trị:	Tá dược lỏng		-887	-887		-887	-887
Liều lượng (mpk):	---		100	300		100	300
Thời gian thách thức (giờ):	13		13	13		24	24
% ức chế IL-6 so với tá dược lỏng	---		68%	94%		7%	81%

FIG. 2A.



Điều trị:	---	Tá dược lỏng	-887
Liều lượng (mpk):	---	---	300
khoảng thời gian (tuần):	---	14	14
Tuổi (tuần):	6	26	26

FIG. 2B.



Điều trị:	Tá dược lỏng	-887	Tá dược lỏng	-887
Liều lượng (mpk):	---	300	---	300
khoảng thời gian (tuần)	---	---	13	13
Tuổi (tuần):	12	12	25	25

FIG. 2C.

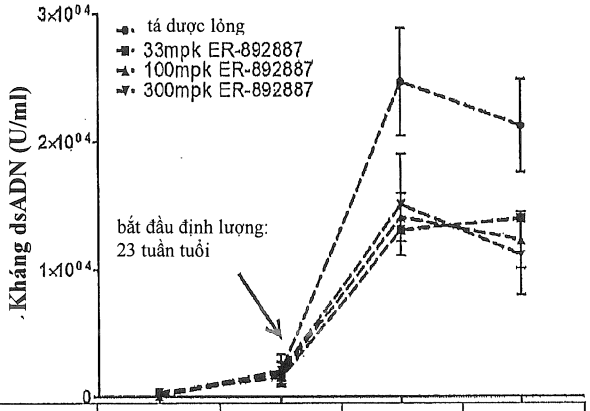
Đánh giá viêm thận - tiểu cầu (GN) trong chủng BXSB-Yaa			
		Tá dược lỏng	ER-892887 (300mpk)
Tổng các con chuột được kiểm tra:		10	7
	Điểm GN		
	0/1	1	2
	2	1	5
	3	6	0
	4	2	0
Phần trăm tỷ lệ trường hợp mắc bệnh kết hợp của mức 3 và 4		80%	0%

Mức 0/1: trong giới hạn bình thường; Mức 2: nhẹ; Mức 3: trung bình; Mức 4: nặng

FIG. 2D.

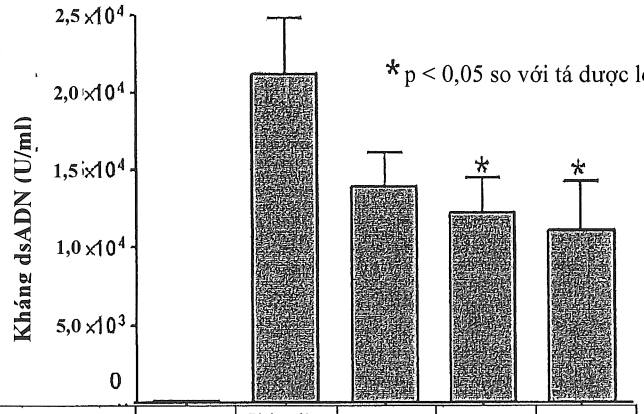
Điều trị nghiên cứu BXSB-	Tá dược lỏng	ER-892887
Tỷ lệ chết (#chết)/tổng cộng nhóm #):	3/13	6/13
Khoảng thời gian định lượng khi chết	24, 31, 56	4, 10, 14, 32, 47, >81d

FIG. 3A.



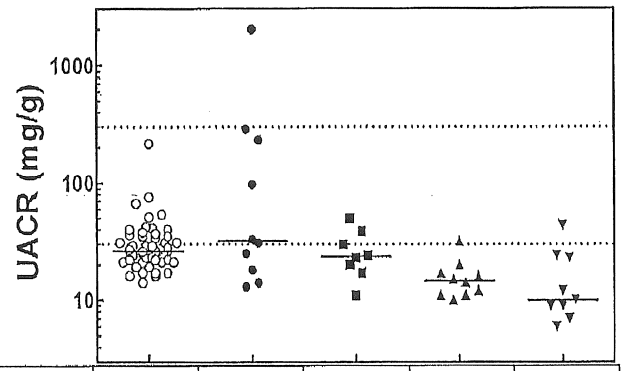
Điều trị:				
khoảng thời gian (tuần):	---	---	12	22
Tuổi (tuần):	6	20	35	45

FIG. 3B.



Điều trị:		Tá dược lỏng	-887	-887	-887
Liều lượng (mpk):	---	---	33	100	300
khoảng thời gian (tuần)	---	22	22	22	22
Tuổi (tuần):	6	45	45	45	45

FIG. 3C.



Điều trị:		Tá dược lỏng	-887	-887	-887
Liều lượng (mpk):	---	---	33	100	300
khoảng thời gian (tuần)	---	22	22	22	22
Tuổi (tuần):	6	45	45	45	45

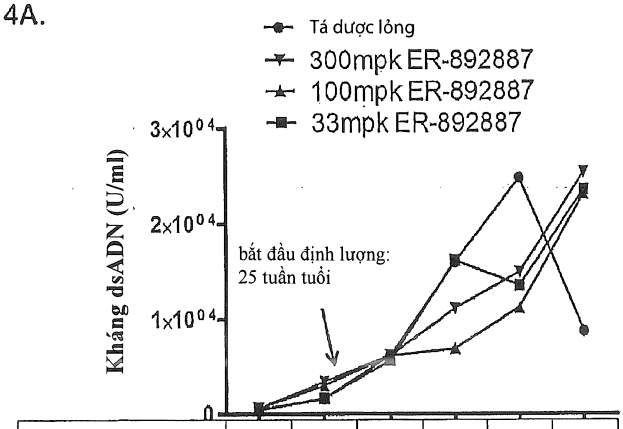
FIG. 3D.

Điều trị:	Tá dược lỏng	ER-892887		
Liều lượng (mpk):		33	100	300
Tỷ lệ chết (#chết)/tổng cộng nhóm #):	1/12	0/11	1/12	2/12
Khoảng thời gian định lượng khi chết (ngày)	54		85	17, 53

FIG. 3E.

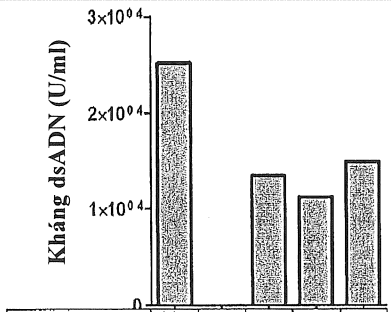
Đánh giá viêm thận - tiểu cầu (GN) trong NZB/W - Thử nghiệm #1				
	Tá dược lỏng	ER-892887		
Liều lượng:	----	33mpk	100mpk	300mpk
Tổng các con chuột được kiểm tra:	10	12	10	9
Điểm GN				
0/1+	4	8	9	5
2+	1	4	1	4
3+	1	0	0	0
4+	4	0	0	0
Phần trăm tỷ lệ trường hợp mắc bệnh kết hợp của mức 3 và 4	50%	0%	0%	0%
Mức 0/1: trong giới hạn bình thường; Mức 2: nhẹ; Mức 3: trung bình; Mức 4: nặng				

FIG. 4A.



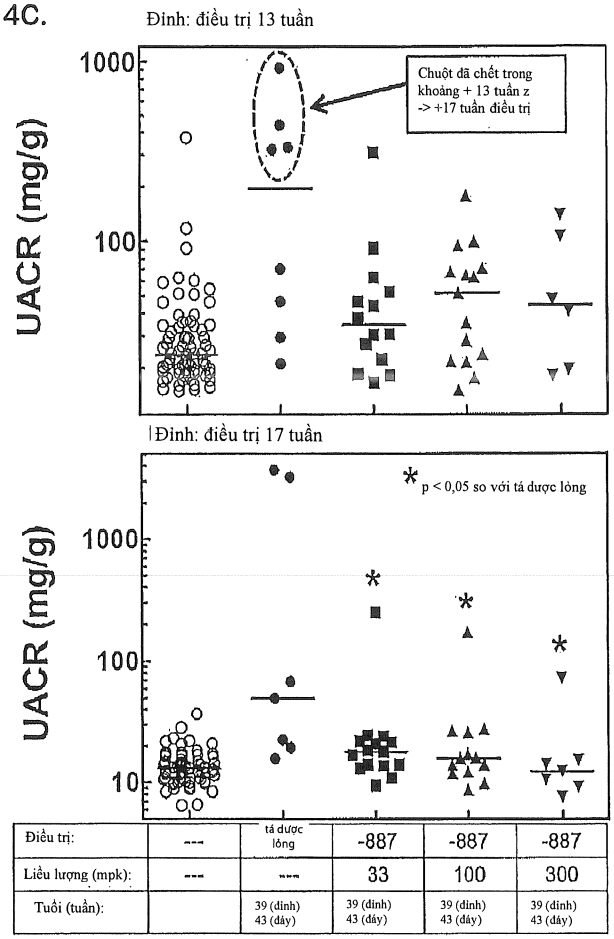
khoảng thời gian điều trị (tuần):	---	---	4	8	13	17
Tuổi (tuần):	10	24	30	34	39	43

FIG. 4B.



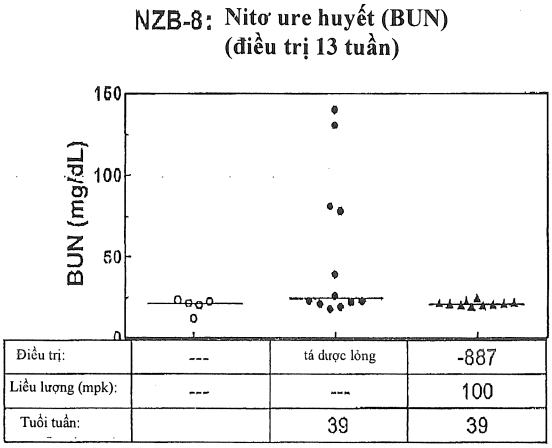
Điều trị:	tá dược lỏng		-887	-887	-887
Liều lượng (mpk):	---		33	100	300
khoảng thời gian điều trị (tuần):	13		13	13	13

FIG. 4C.



Điều trị:	---	tá dược lỏng	-887	-887	-887
Liều lượng (mpk):	---	---	33	100	300
Tuổi (tuần):		39 (đỉnh) 43 (đáy)	39 (đỉnh) 43 (đáy)	39 (đỉnh) 43 (đáy)	39 (đỉnh) 43 (đáy)

FIG. 4D.



Điều trị:	---	tá dược lỏng	-887
Liều lượng (mpk):	---	---	100
Tuổi tuần:		39	39

FIG. 4E.

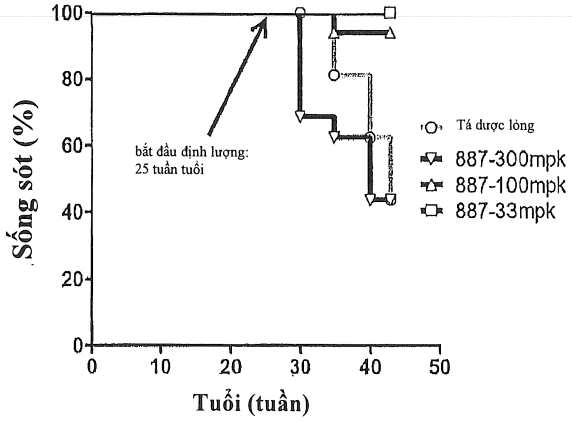
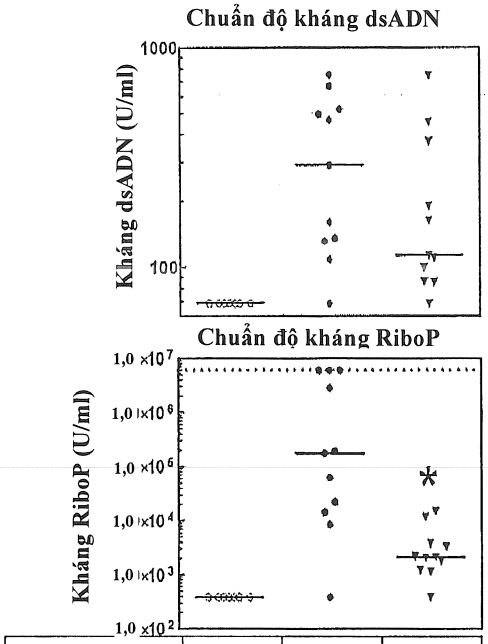


FIG. 4F.

Điều trị:	Tá dược lỏng	ER-892887		
Liều lượng (mpk):		33	100	300
Tỷ lệ chết: (#chết)/tổng cộng nhóm #):	9/16	0/16	1/16	9/16
Khoảng thời gian định lượng khi chết (ngày)	67, 67, 82, 84, 96, 102, 104, 104, 113		63	8, 19, 25, 26, 29, 60, 92, 92, 96

FIG. 5A.



Mồi:	PBS	Prist	Prist
Điều trị:	---	Veh	-887
Liều lượng (mpk):	---	---	300
khoảng thời gian điều trị (tuần):	---	12	12

* $p < 0,05$ so với tá dược lỏng

FIG. 5B.

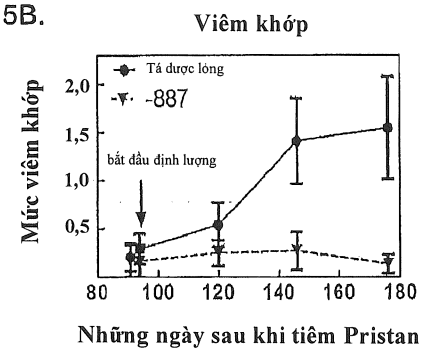

Viêm khớp
Tá dược lỏng
-887
bắt đầu định lượng
Mức viêm khớp
2,0
1,5
1,0
0,5
80
100
120
140
160
180
Những ngày sau khi tiêm Pristan

FIG. 5C.

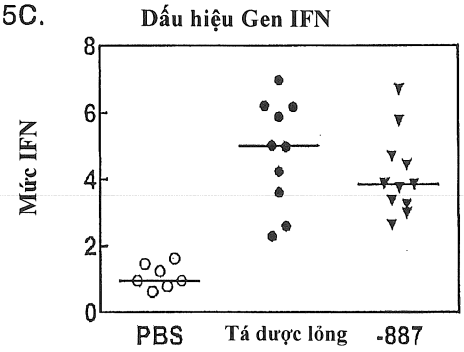
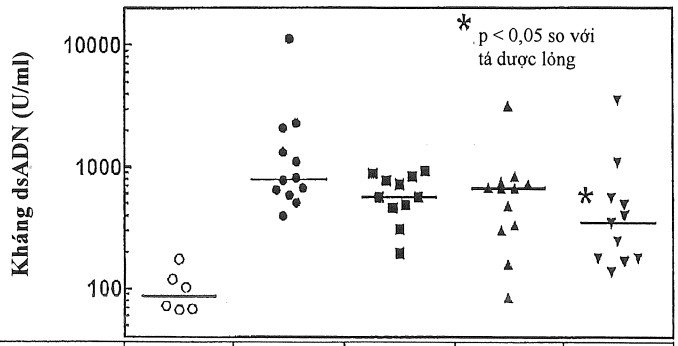

Dấu hiệu Gen IFN
Mức IFN
8
6
4
2
0
PBS
Tá dược lỏng
-887

FIG. 5D.

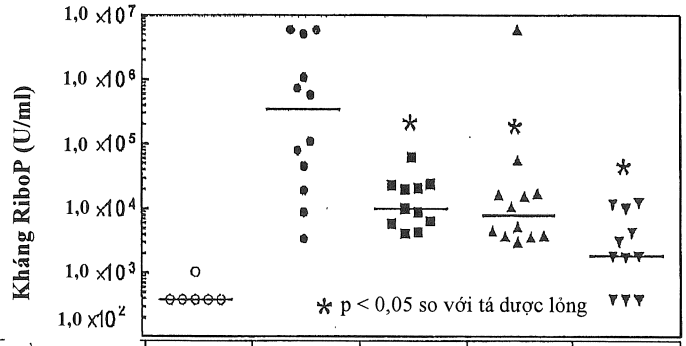
Gen #:	Tên Gen:
1	*Mx1* *
2	*Ifi44* *
3	Irf7
4	Ifit1
5	Isg15
6	Usp18
7	Ifi204
8	Oas3
9	Fcgr1
10	Oasl2
11	Xaf1
12	Mmp8
13	Ifi202b
14	Mmp9
15	Fpr1
16	C3
17	Ms4a6c
18	Stat1
19	Epsti1
20	Ifi35
21	Bst2
Hai mươi mốt (21) gen được điều tiết tăng một cách đáng kể giữa tá dược lỏng + Pristan so với đối chứng PBS	
*Giảm đáng kể bởi ER-892887 (2 gen)	

FIG. 6A.



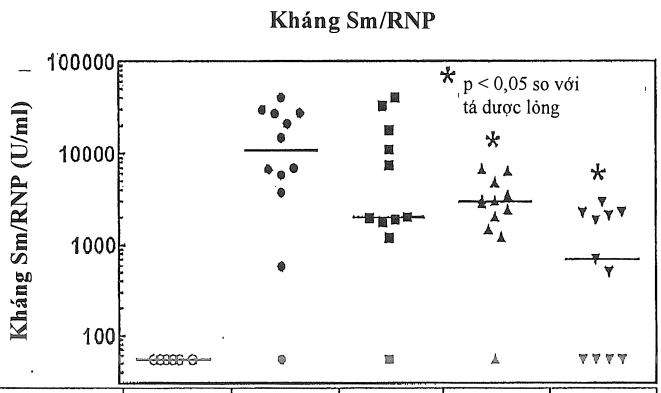
Mồi:	PBS	Prist	Prist	Prist	Prist
Điều trị:	---	Tá dược lỏng	-887	-887	-887
Liều lượng (mpk):	---	---	33	100	300
khoảng thời gian điều trị (tuần):	---	12	12	12	12

FIG. 6B.



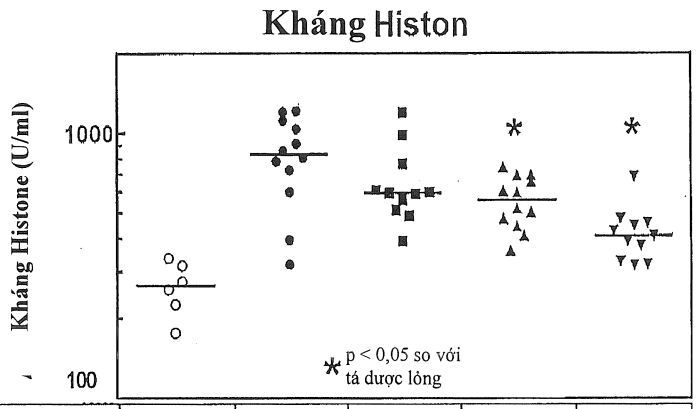
Mồi:	PBS	Prist	Prist	Prist	Prist
Điều trị:	---	Tá dược lỏng	-887	-887	-887
Liều lượng (mpk):	---	---	33	100	300
khoảng thời gian điều trị (tuần):	---	12	12	12	12

FIG. 6C.



Mồi:	PBS	Prist	Prist	Prist	Prist
Điều trị:	---	Tá dược lỏng	-887	-887	-887
Liều lượng (mpk):	---	---	33	100	300
khoảng thời gian điều trị (tuần):	---	12	12	12	12

FIG. 6D.



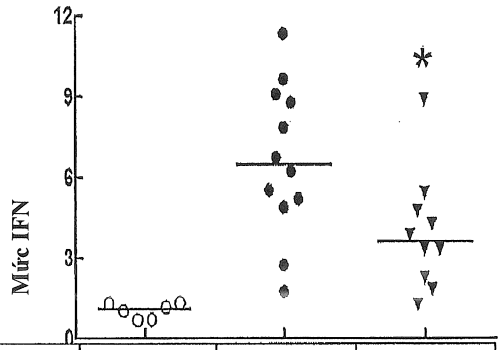
Mồi:	PBS	Prist	Prist	Prist	Prist
Điều trị:	----	Tá dược lỏng	-887	-887	-887
Liều lượng (mpk):	---	---	33	100	300
khoảng thời gian điều trị (tuần):	---	12	12	12	12

FIG. 6E.

Điều trị:	Tá dược lỏng	ER-892887		
Liều lượng (mpk):		33	100	300
Tỷ lệ chết (#chết)/tổng cộng nhóm #):	0/12	1/12	0/12	1/12
Khoảng thời gian định lượng khi chết (ngày)		1		51

* $p < 0,05$ so với tá dược lỏng

FIG. 6F.

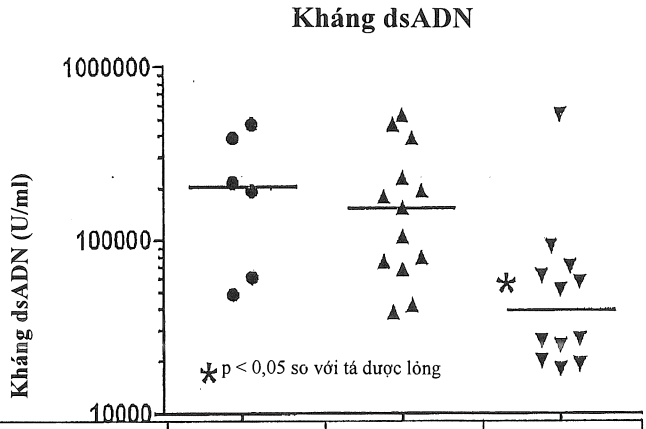


Mồi:	PBS	Prist	Prist
Điều trị:	---	Tá dược lỏng	-887
Liều lượng (mpk):	---	---	300
khoảng thời gian điều trị (tuần):	---	12	12

FIG. 6G.

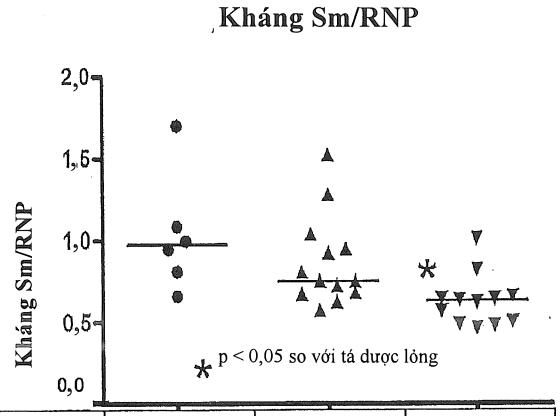
Gen #:	Tên Gen:
1	Bst2 *
2	Herc6 *
3	Ifi204 *
4	Ifi44 *
5	Irf7
6	Ifi27l2a
7	Oas3
8	Oasl2
9	Usp18
10	Mmp8
11	Fcgr1
12	Ifit3
13	Isg15
14	Xaf1
15	Ifit1
16	Ifih1
17	Tnfsf13b
18	Cmpk2
19	Ms4a6c
20	Ccr2
21	Fpr1
22	Mmp9
Hai mươi mốt (21) gen được điều tiết tăng một cách đáng kể giữa tá dược lỏng + Pristan so với đối chứng PBS	
***Giảm đáng kể bởi ER-892887 (4 gen)**	

FIG. 7A.



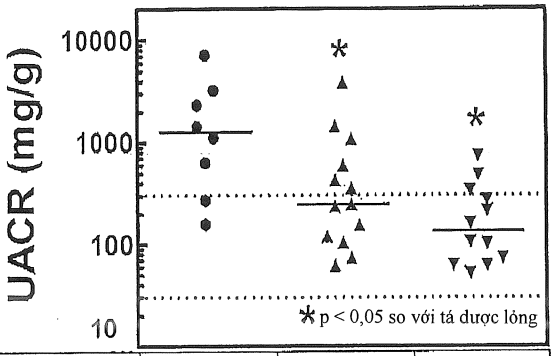
Điều trị:	Tá dược lỏng	-454	-454
Liều lượng (mpk):	---	100	300
khoảng thời gian(tuần)	15	15	15
Tuổi (tuần):	24	24	24

FIG. 7B.



Điều trị:	tá dược lỏng	-454	-454
Liều lượng (mpk):	---	100	300
khoảng thời gian(tuần)	15	15	15
Tuổi (tuần):	24	24	24

FIG. 7C.

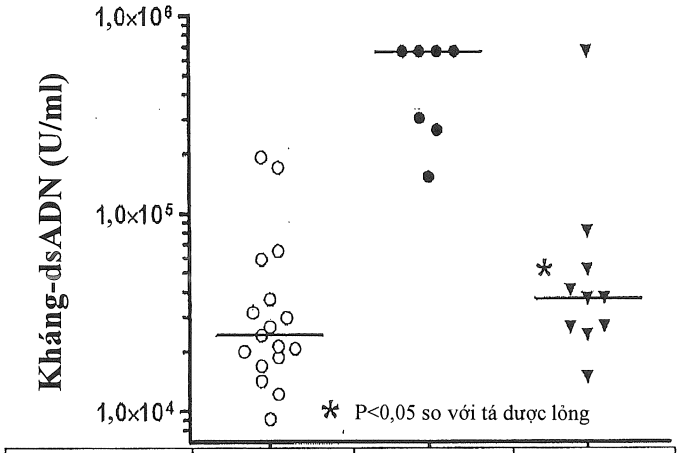


Điều trị:	Tá dược lỏng	-454	-454
Liều lượng (mpk):	---	100	300
khoảng thời gian(tuần)	15	15	15
Tuổi (tuần):	24	24	24

FIG. 7D.

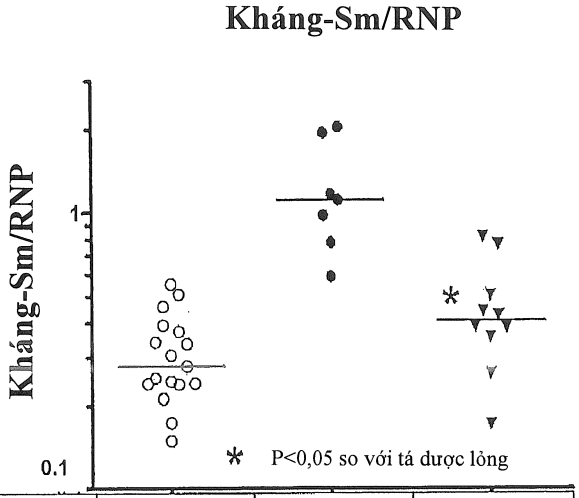
Đánh giá viêm thận - tiểu cầu (GN) trong chủng BXSB-Yaa				
		Tá dược lỏng	ER-885454 (100mpk)	ER-885454 (300mpk)
Tổng các con chuột được kiểm tra:		6	12	13
	Điểm GN			
	0/1	2	11	10
	2	1	1	3
	3	2	0	0
	4	1	0	0
Phần trăm tỷ lệ trường hợp mắc bệnh kết hợp của mức 3 và 4		50%	0%	0%
Mức 0/1: trong giới hạn bình thường; Mức 2: nhẹ; Mức 3: trung bình; Mức 4: nặng				

FIG. 8A.



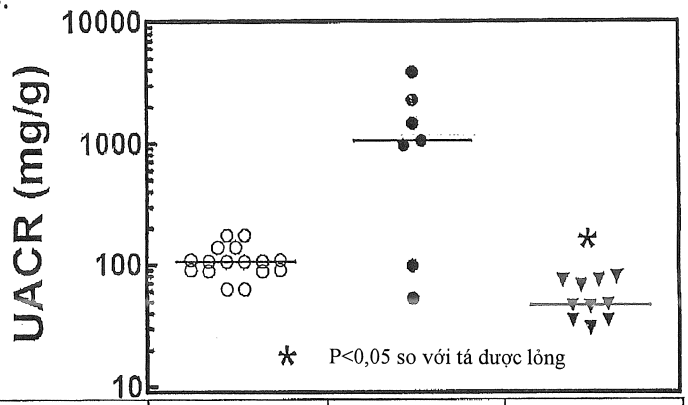
Điều trị:	---	Tá dược lỏng	-454
Liều lượng (mpk):	---	---	300
Khoảng thời gian (tuần)	---	13	13
Tuổi (tuần):	7	30	30

FIG. 8B.



Điều trị:	---	Tá dược lỏng	-454
Liều lượng (mpk):	---	---	300
Khoảng thời gian (tuần)	---	13	13
Tuổi (tuần):	7	30	30

FIG. 8C.

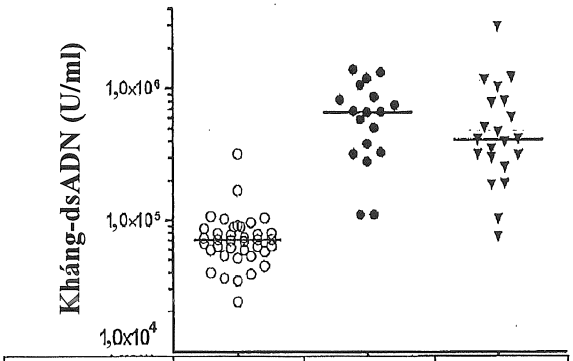


Điều trị:	---	Tá dược lỏng	-454
Liều lượng (mpk):	---	---	300
Khoảng thời gian (tuần):	---	12	12
Tuổi (tuần):	8	29	29

FIG. 8D.

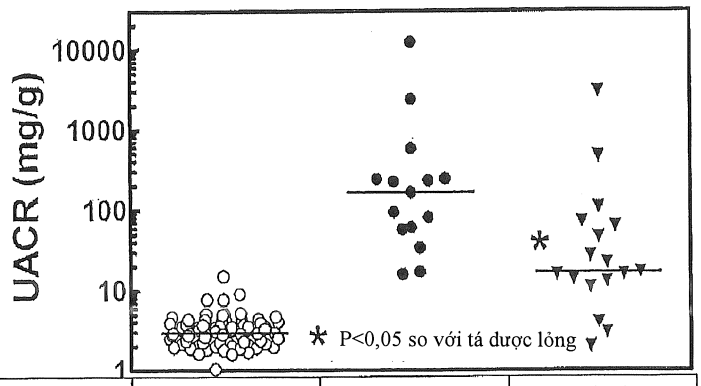
Đánh giá viêm thận-tiểu cầu (GN) trong chủng BXSB-Yaa			
		Tá dược lỏng	ER-885454 (300mpk)
Tổng các con chuột được kiểm tra		7	10
	Điểm GN		
	0/1	2	10
	2	0	0
	3	3	0
	4	2	0
Phần trăm tỷ lệ trường hợp mắc bệnh kết hợp của mức 3 và 4		71%	0%
Mức 0/1: trong giới hạn bình thường; Mức 2: Nhẹ; Mức 3: Trung bình; Mức 4: Nặng			

FIG. 9A.



Điều trị:	---	Tá dược lỏng	-454
Liều lượng (mpk):	---	---	300
Khoảng thời gian (tuần)	---	23	23
Tuổi (tuần):	6	47	47

FIG. 9B.



Điều trị:	---	Tá dược lỏng	-454
Liều lượng (mpk):	---	---	300
Khoảng thời gian (tuần)	---	23	23
Tuổi (tuần):	6	47	47

FIG. 9C.

Đánh giá viêm thận-tiểu cầu (GN) trong chủng NZBxNZW			
		Tá dược lỏng	ER-885454 (300mpk)
Tổng các con chuột được kiểm tra		17	21
	Điểm GN		
	0	12/17	21
	1	4/17	0
	2	0	0
	3	1/17	0
	4	0	0
Phần trăm tỷ lệ trường hợp mắc bệnh kết hợp của mức 3 và 4		6%	0%
Mức 0/1: trong giới hạn bình thường; Mức 2: Nhẹ; Mức 3: Trung bình; Mức 4: Nặng			

FIG. 10

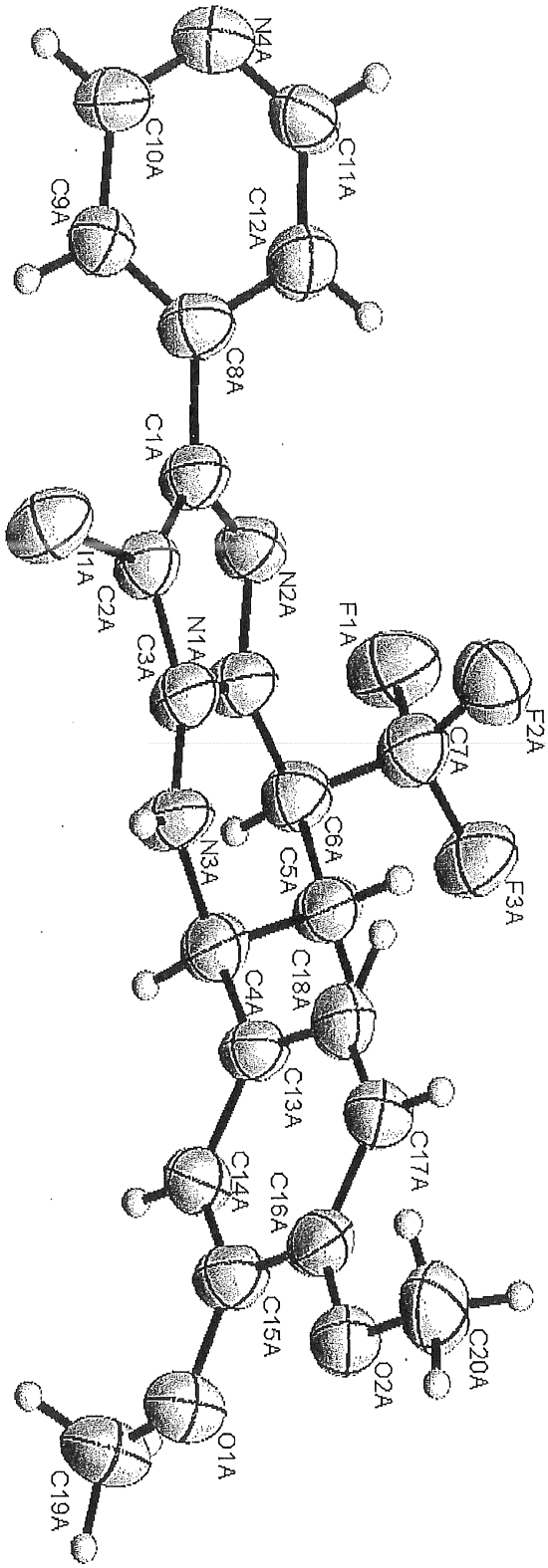

N4A
C10A
C11A
C9A
C12A
C8A
C1A
I1A
C2A
N2A
N1A
C3A
F1A
F2A
C7A
C6A
N3A
C5A
F3A
C18A
C4A
C13A
C17A
C14A
C16A
C15A
O2A
C20A
O1A
C19A

FIG. 11A

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (µM)	HEK/ TLR9 IC50 (µM)	1H NMR	MS
ER-885454	$C_{20}H_{19}F_3N_4O_2$	(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl-2-(pyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,050	> 10	1H NMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 2,29 - 2,46 (m, 2 H) 2,47 - 2,60 (m, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 4,36 (s, 1 H) 4,45 (d, J=9,96 Hz, 1 H) 4,93 (dt, J=11,28, 5,79 Hz, 2 H) 5,85 (s, 1 H) 6,85 - 6,93 (m, 1 H) 6,93 - 7,04 (m, 2 H) 7,59 - 7,70 (m, 2 H) 8,56 - 8,66 (m, 2 H)	405,2
ER-885690	$C_{22}H_{19}F_3N_4O_2$	4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzonitril	0,050	> 10	xem ER -885484	
ER-886434	$C_{21}H_{21}F_3N_4O_3$	5-(3,4 -dimetoxyphenyl- 2-(2- metoxypyridin-4-yl)-7-(triflometyl)- 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,090	> 10	1H NMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 2,36 - 2,47 (m, 1 H) 2,54 (q, J=6,14 Hz, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 4,00 (s, 3 H) 4,34 (s, 1 H) 4,47 (dd, J=11,73, 2,08 Hz, 1 H) 4,89 - 5,01 (m, 1 H) 5,84 (s, 1 H) 6,89 - 6,95 (m, 1 H) 6,99 - 7,04 (m, 2 H) 7,09 - 7,13 (m, 1 H) 7,35 (dd, J=5,36, 1,39 Hz, 1 H) 8,20 (dd, J=5,36, 0,51 Hz, 1 H)	435,6
ER-886622	$C_{21}H_{21}F_3N_4O_3$	(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl) -2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-(triflometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,020	> 10	xem ER -886434	
ER-887238	$C_{22}H_{19}F_3N_4O_2$	3-(5-(3,4- dimetoxyphenyl)-7- (triflometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzonitril	0,070	> 10		

FIG. 11B

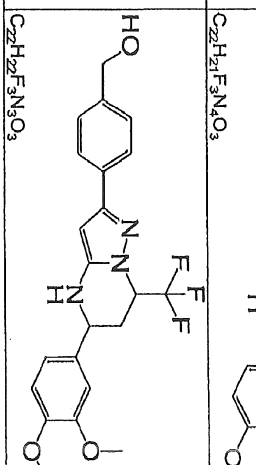
ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (μM)	HEK/ TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-887734	 $C_{25}H_{23}F_3N_4O_3$	N-(3-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl) -7-(triflometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl) axetamit	0,100	> 10		461,3
ER-887738	$C_{23}H_{21}F_3N_4O_2$	(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl) -2-(1H-indol-6-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,090	> 10		443
ER-889862	$C_{21}H_{19}F_3N_6$	5-(5-(1,3- dimetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)isoquinolin	0,040	> 10		413
ER-889871	$C_{22}H_{21}F_3N_4O_3$	4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl) benzamit	0,020	> 10		447,5
ER-889874	$C_{22}H_{22}F_3N_3O_3$	(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl) metanol	0,060	> 10		434

FIG. 11C

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (μM)	HEK/ TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-889925	$C_{24}H_{21}F_3N_4O_2$	5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)- 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)isoquinolin	0,030	> 10		455,1
ER-890007	$C_{22}H_{21}F_3N_6$	5-(5-(1,3 -dimetyl- 1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)- 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-8-metylquinolin	0,050	> 10		427
ER-890017	$C_{22}H_{20}F_4N_4O_3$	4-(5-(3,4 -dimetoxyphenyl)-7-triflometyl- 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flobenzamit	0,070	> 10	xem ER -892892	465
ER-890019	$C_{22}H_{20}F_4N_4O_3$	4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)- 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flobenzamit	0,020	> 10		465
ER-890020	$C_{22}H_{20}ClF_3N_4O_3$	2-clo- 4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)- 7-(triflometyl)- 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl) benzamit	0,030	> 10		481

FIG. 11D

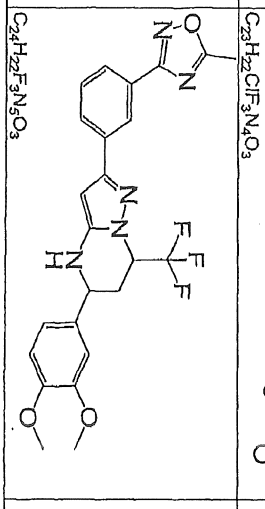
ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (μM)	HEK/ TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-890024	 $C_{25}H_{27}F_3N_4O_4$	4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-(3-hydroxypropyl) benzamit	0,050	> 10	xem ER -892893	505
ER-890027	$C_{29}H_{26}ClF_3N_4O_3$	N-benzyl-2-clo- 4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl) -7-(triflometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl) benzamit	0,030	> 10		571
ER-890028	$C_{25}H_{26}ClF_3N_4O_3$	2-clo- 4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl) -7-(triflometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-isopropyl benzamit	0,030	> 10		523
ER-890029	$C_{23}H_{22}ClF_3N_4O_3$	2-clo- 4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl) -7-(triflometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-metylbenzamit	0,030	> 10	xem ER -892889	495
ER-890035	$C_{24}H_{22}F_3N_5O_3$	3-(3-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)-5-metyl-1,2,4-oxadiazol	0,002	> 10		486

FIG. 11E

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (μM)	HEK/ TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-890043	$C_{22}H_{20}F_3N_5O_3$	5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on	0,010	> 10	1H NMR (400 MHz, METANOL -d_4) δ ppm 2,23 (dt, J=13,30, 11,35 Hz, 1 H) 2,54 (ddd, J=13,38, 6,28, 2,46 Hz, 1 H) 2,82 (br. s., 2 H) 2,90 (br. s., 2 H) 3,66 - 3,79 (m, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 4,46 (dd, J=11,70, 2,30 Hz, 1 H) 5,01 - 5,16 (m, 1 H) 5,86 (s, 1 H) 6,99 (d, J=8,33 Hz, 1 H) 7,06 (dd, J=8,33, 1,92 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=1,92 Hz, 1 H) 7,39 - 7,49 (m, 2 H) 7,80 - 7,90 (m, 2 H)	460
ER-890044	$C_{26}H_{28}F_3N_5O_3$	(4-(5-(3,4 -dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon	0,005	> 10		516,6
ER-890050	$C_{24}H_{22}F_3N_5O_2$	2-(3-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-5-(3,4 -dimetoxyphenyl)- 7-(triflometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,005	> 10		470
ER-890978	$C_{20}H_{18}ClF_3N_4O_2$	2-(2-clopyridin-4-yl)-5-(3,4 -dimetoxyphenyl)- 7-(triflometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,040	> 10		
ER-891029	$C_{22}H_{22}F_3N_5O_3$	5-(5-(3,4 -dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)- 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-metylpicolinamit	0,050	> 10	1H NMR (400 MHz, METANOL - d4 -) δ ppm 2,23 (dt, J=13,32, 11,42 Hz, 1 H) 2,53 (ddd, J=13,36, 6,04, 2,31 Hz, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,87 (s, 4 H) 4,47 (dd, J=11,60, 2,21 Hz, 1 H) 5,07 - 5,17 (m, 1 H) 5,96 (s, 1 H) 6,96 - 7,00 (m, 1 H) 7,03 - 7,07 (m, 1 H) 7,10 (d, J=1,87 Hz, 1 H) 7,70 (dd, J=5,26, 1,41 Hz, 1 H) 7,75 - 7,80 (m, 1 H) 8,33 (dd, J=5,25, 0,55 Hz, 1 H)	439,5

FIG. 11F

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (µM)	HEK/ TLR9 IC50 (µM)	1H NMR	MS
ER-891043	$C_{24}H_{24}F_3N_5O_2$	5-(3,4 -dimetoxyphenyl)- 2-(1,7- dimetyl -1H-indazol-5-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,004	> 10		472
ER-891044	$C_{24}H_{24}F_3N_5O_2$	5-(3,4 -dimetoxyphenyl)- 2-(1,4- dimetyl -1H-indazol-5-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetranyaropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,010	> 10		472
ER-891047	$C_{24}H_{24}F_3N_5O_2$	5-(3,4 -dimetoxyphenyl)-2-(1,6- dimetyl -1H-indazol-5-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,008	> 10		472
ER-891058	$C_{25}H_{24}F_4N_4O_3$	N-cyclopropyl-4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flobenzamit	0,050	> 10		505
ER-892887	$C_{26}H_{28}F_3N_5O_3$	(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon	0,006	6,02	1H NMR (400 MHz, METANOL- d4) δ ppm 1,15 (d, J=6,15 Hz, 1 H) 2,23 (dt, J=13,27, 11,34 Hz, 1 H) 2,54 (ddd, J=13,38, 6,28, 2,49 Hz, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,87 (s, 4 H) 4,46 (dd, J=11,57, 2,16 Hz, 1 H) 5,09 (dd, J=10,93, 6,06 Hz, 1 H) 5,88 (s, 1 H) 6,96 - 7,01 (m, 1 H) 7,03 - 7,08 (m, 1 H) 7,11 (d, J=1,94 Hz, 1 H) 7,47 - 7,56 (m, 2 H) 7,81 - 7,95 (m, 2 H)	516,6

FIG. 11G

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (μM)	HEK/ TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-892887	Abs $C_{26}H_{29}ClF_3N_5O_3$	4-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoyl)piperazin-1-ium clorua	0,010	> 10	xem ER-890044	516,6
ER-892889	Abs $C_{23}H_{22}ClF_3N_4O_3$	2-clo-4- ((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-metylbenzamit	0,020	> 10	1H NMR (400 MHz, METANOL- d4) δ ppm 2,23 (dt, J=13,29, 11,38 Hz, 1 H) 2,53 (ddd, J=13,34, 6,19, 2,44 Hz, 1 H) 2,86 - 2,96 (m, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,45 (dd, J=11,62, 2,23 Hz, 1 H) 5,03 - 5,16 (m, 1 H) 5,86 (s, 1 H) 6,98 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 7,05 (dd, J=8,34, 1,93 Hz, 1 H) 7,11 (d, J=1,91 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=7,97 Hz, 1 H) 7,72 (dd, J=7,97, 1,56 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=1,45 Hz, 1 H)	496
ER-892890	Abs $C_{22}H_{20}ClF_3N_4O_3$	2-clo-4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl))-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl) benzamit	0,040	> 10	1H NMR (400 MHz, METANOL- d4) δ ppm 2,20 - 2,29 (m, 1 H) 2,50 - 2,58 (m, 1 H) 3,83 - 3,86 (m, 3 H) 3,86 - 3,90 (m, 3 H) 4,46 (dd, J=11,65, 2,12 Hz, 1 H) 5,10 - 5,11 (m, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 6,99 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 7,06 (dd, J=8,32, 2,02 Hz, 1 H) 7,11 (d, J=1,91 Hz, 1 H) 7,51 - 7,55 (m, 1 H) 7,70 - 7,75 (m, 1 H) 7,84 (d, J=1,49 Hz, 1 H)	482,2
ER-892892	Abs $C_{22}H_{20}F_4N_4O_3$	4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flobenzamit	0,040	> 10	1H NMR (400 MHz, METANOL- d4) δ ppm 2,20 (dt, J=13,26, 11,41 Hz, 1 H) 2,50 (ddd, J=13,36, 6,20, 2,45 Hz, 1 H) 3,27 (dt, J=3,31, 1,64 Hz, 1 H) 3,80 (s, 4 H) 3,83 (s, 5 H) 4,42 (dd, J=11,57, 2,20 Hz, 1 H) 5,02 - 5,12 (m, 1 H) 5,92 (d, J=4,21 Hz, 1 H) 6,94 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,02 (dd, J=8,39, 1,90 Hz, 1 H) 7,08 (d, J=1,98 Hz, 1 H) 7,58 - 7,72 (m, 2 H) 8,00 (t, J=7,84 Hz, 1 H)	465,5
ER-892900	$C_{21}H_{22}F_3N_7$	2-(1,4- dimetyl -1H-indazol-5-yl)-5-(1,3- dimetyl - 1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl l)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,100	> 10		430,1

FIG. 11H

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (µM)	HEK/ TLR9 IC50 (µM)	1H NMR	MS
ER-892908	$C_{26}H_{28}F_4N_4O_3$	N-(tert-butyl)-4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(trifluorometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flobenzamit	0,050	> 10		521
ER-892930	$C_{25}H_{27}F_3N_4O_5$	N-(2,3-dihydroxypropyl)-4-(5-(3,4- -dimetoxyphenyl)-7-(trifluorometyl) -4,5,6,7-tetranyatropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl) benzamit	0,030	> 10		
ER-892931	$C_{22}H_{20}F_3N_5O_2$	5-(3,4- -dimetoxyphenyl)-2 (1H-indazol-4-yl)-7-(trifluorometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,040	> 10		444
ER-893888	$C_{19}H_{20}F_3N_7O$	1-(4-(5-(1,3- dimetyl -1H-pyrazol-4-yl)-7-(trifluorometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)ure	0,020	> 10	δ 2,04, (m, 1H), 2,12, (s, 3H), 2,36, (m, 1H), 3,69, (s, 3H), 4,35, (m, 1H), 5,24, (m, 1H), 5,56, (s, 1H), 5,79, (s, 2H), 6,44, (s, 1H), 7,31, (d, 2H), 7,49, (d, 2H), 7,55, (s, 1H), 8,52, (s, 1H)	
ER-893961	$C_{24}H_{24}F_3N_5O_2$	(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2- (1,6-dimetyl -1H-indazol-5-yl)-7-(trifluorometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,040	> 10	1H NMR (400 MHz, METANOL- d4) δ ppm 2,24 (dt, J=13,17, 11,38 Hz, 2 H) 2,48 - 2,55 (m, 1 H) 2,56 (s, 4 H) 3,84 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,05 (s, 3 H) 4,47 (dd, J=11,58, 2,08 Hz, 1 H) 5,02 - 5,16 (m, 1 H) 5,62 (s, 1 H) 6,98 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 7,03 - 7,10 (m, 1 H) 7,12 (d, J=1,87 Hz, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,91 - 7,99 (m, 1 H)	472,5

FIG. 11 I

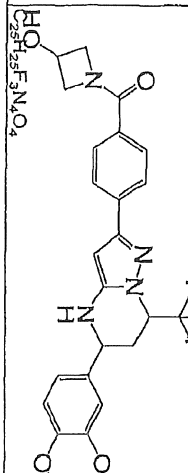
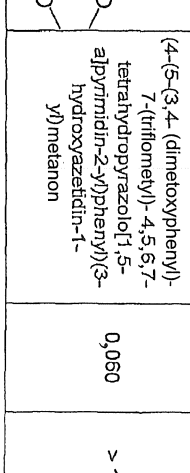
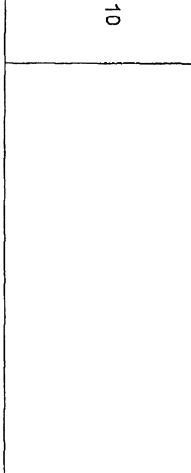
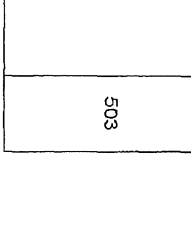
ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (µM)	HEK/ TLR9 IC50 (µM)	1H NMR	MS
ER-893969	 $C_{22}H_{20}F_3N_5O_3$	5-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(trifluorometyl) -4,5,6,7-tetranyaropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on	0,020	> 10	1H NMR (400 MHz, METANOL- d4) δ ppm 2,15 - 2,28 (m, 1 H) 2,47 - 2,56 (m, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,44 (dd, J=11,62, 2,12 Hz, 1 H) 5,04 (dd, J=11,37, 5,46 Hz, 1 H) 5,77 (s, 1 H) 6,95 - 7,01 (m, 1 H) 7,02 - 7,08 (m, 1 H) 7,09 - 7,14 (m, 1 H) 7,40 - 7,49 (m, 1 H) 7,52 - 7,60 (m, 2 H) 7,60 - 7,70 (m, 2 H)	460,5
ER-893972	 $C_{24}H_{24}F_3N_5O_2$	(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(1,4-dimetyl -1H-indazol-5-yl)-7-(trifluorometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,010	> 10	1H NMR (400 MHz, METANOL- d4) δ ppm 2,21 (dt, J=13,06, 11,42 Hz, 1 H) 2,47 - 2,55 (m, 1 H) 2,65 (s, 3 H) 3,78 - 3,82 (overlapping signals, 5 H) 3,83 (s, 4 H) 3,87 - 3,91 (m, 1 H) 4,03 (s, 3 H) 4,45 (dd, J=11,63, 2,22 Hz, 1 H) 5,07 (m, J=4,70 Hz, 1 H) 5,61 (s, 1 H) 6,95 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,04 (dd, J=8,37, 1,81 Hz, 1 H) 7,10 (d, J=1,98 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=8,68 Hz, 1 H) 8,06 (d, J=0,88 Hz, 1 H)	472,3
ER-893987	 $C_{21}H_{22}F_3N_7$	(5R,7S)-2-(1,4- dimetyl -1H-indazol-5-yl)-5-(1,3- dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(trifluorometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,090	> 10	δ 2,05, (m, 1H), 2,14, (s, 3H), 2,36, (m, 1H), 2,62, (s, 3H), 3,70, (s, 3H), 3,97, (s, 3H), 4,38, (m, 1H), 5,22, (m, 1H), 5,51, (s, 1H), 6,44, (s, 1H), 7,38, (d, 1H), 7,49, (d, 1H), 7,63, (s, 1H), 8,08, (s, 1H)	
ER-893990	 $C_{20}H_{20}F_3N_7$	(5S,7R)-5-(1,3- dimetyl -1H-pyrazol-4-yl)-2-(2- metyl -2H-indazol-5-yl)-7-(trifluorometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,080	> 10	δ 2,03, (m, 1H), 2,11, (s, 3H), 2,33, (m, 1H), 3,69, (s, 3H), 4,09, (s, 3H), 4,33, (m, 1H), 5,19, (m, 1H), 5,67, (s, 1H), 6,48, (s, 1H), 7,50, (d, 1H), 7,62, (d, 1H), 7,65, (s, 1H), 7,91, (s, 1H), 8,26, (s, 1H)	
ER-894462	$C_{25}H_{25}F_3N_4O_4$	(4-(5-(3,4- (dimetoxyphenyl)-7-(trifluorometyl)- 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(3-hydroxyazetidin-1-yl)metanon	0,060	> 10		503

FIG. 11J

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (µM)	HEK/ TLR9 IC50 (µM)	1H NMR	MS
ER-894463	$C_{28}H_{29}ClF_3N_5O_3$ H-Cl	4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-(pyrolidin-3-yl) benzamit hydroclorua	0,050	6,09		
ER-894464	$C_{28}H_{29}ClF_3N_5O_3$ H-Cl	(3-aminopyrolidin-1-yl)(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl) metanon hydroclorua	0,006	> 10	1H NMR (400 MHz, METANOL- d4) δ ppm 1,82 (dd, 1 H) 2,17 - 2,32 (m, 2 H) 2,54 (dd, 1 H) 3,38(m, 1H) 3,47 - 3,60 (m,1 H) 3,60 - 3,74 (m, 2 H) 3,74 - 3,83 (m, 1 H) 3,85 (m, 3 H) 3,87(m, 3 H) 4,46 (d, 1 H) 5,00 - 5,14 (m, 1 H) 6,91 - 7,02(m, 2 H) 7,02 - 7,16 (m, 2 H) 7,57 (t, 2 H) 7,84 (d, 2 H)	516,6
ER-894465	$C_{28}H_{27}F_3N_4O_4$	(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl) -7-(triflometyl)- 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(3-hydroxypyrrolidin-1-yl) metanon	0,009	> 10	1H NMR (400 MHz, METANOL- d4) δ ppm 1,89 - 2,16 (m, tín hiệu chồng lấp ls, 3 H) 2,23 (dt, 1 H) 2,52 (ddd, 1 H) 3,39 (d,1 H) 3,46 - 3,62 (m, 1 H) 3,62 - 3,81 (m, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,28 - 4,54 (m, 2 H) 4,98 - 5,17 (m, 1 H) 6,91 - 7,20 (m, 4 H) 7,48 - 7,65 (m, 2 H) 7,77 - 7,94 (m, 2 H)	518,6
ER-894466	$C_{29}H_{28}F_5N_5O_3$	(4-(7-(diflometyl)- 5-(3,4-dimetoxyphenyl)- 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(piperazin-1-yl) metanon	0,010	10,00	1H NMR (400 MHz, METANOL- d4) δ ppm 2,21 - 2,37 (m, 1 H) 2,89-2,92(M,4h) 2,99-3,02(m, tín hiệu chồng lấp , 1h)3,46-3,50(m, 2H) 3,67-3,75(m, 2h) 3,85(s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,47(dd, 1 H) 4,65 - 4,80 (m, 1 H) 6,49(d), 6,63(tr, 1H)7,05 (m, 4 H) 7,36 - 7,49 (m, 2 H) 7,79 - 7,89 (m, 2 H)	498,6
ER-894595	$C_{19}H_{20}F_3N_7O$	1-(4-((5S,7R)-5-(1,3-dimetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)ure	0,060	> 10	δ 2,04, (m, 1H), 2,12, (s, 3H), 2,36, (m, 1H), 3,69, (s, 3H), 4,35, (m, 1H), 5,24, (m, 1H), 5,56, (s, 1H), 5,79, (s, 2H), 6,44, (s, 1H), 7,31, (d, 2H), 7,49, (d, 2H), 7,65, (s, 1H), 8,52, (s, 1H)	

FIG. 11K

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (µM)	HEK/ TLR9 IC50 (µM)	1H NMR	MS
ER-894646	Abs $C_{23}H_{22}F_3N_5O_2$	(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(6-metyl-1H-indazol-5-yl)-7-(trifluorometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,030	> 10	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 2,33 - 2,45 (m, 1 H) 2,50 (m, 1 H) 2,56 (s, 3 H, tín hiệu chồng lập s) 3,91 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 4,34 (s, 1 H) 4,41 - 4,50 (m, 1 H) 4,94 (dt, J=11,27, 5,77 Hz, 1 H) 5,63 (s, 1 H) 6,89 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 6,96 - 7,05 (m, 2 H) 7,30 (s, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H)	458,3
ER-894647	Abs $C_{23}H_{22}F_3N_5O_2$	(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(5-metyl-1H-indazol-6-yl)-7-(trifluorometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,050	> 10	1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 2,36 - 2,49 (m, 1 H) 2,49 - 2,55 (m, 1 H) 2,55 (s, 3 H, tín hiệu chồng lập) 3,91 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 4,32 (s, 1 H) 4,48 (d, J=9,92 Hz, 1 H) 4,95 (dt, J=11,37, 5,76 Hz, 1 H) 5,67 (s, 1 H) 6,85 - 6,94 (m, 1 H) 6,95 - 7,05 (m, 2 H) 7,59 (s, 1 H) 7,63 - 7,68 (m, 2 H)	
ER-894680	Abs $C_{23}H_{22}F_3N_5O_2$	(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(4-metyl-1H-indazol-5-yl)-7-(trifluorometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,040	> 10	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2,18 - 2,29 (m, 2 H) 2,47 - 2,55 (m, 1 H) 2,66 (s, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 4,45 (dd, J=11,55, 2,18 Hz, 1 H) 5,61 (s, 1 H) 6,89 - 6,98 (m, 2 H) 7,01 - 7,06 (m, 1 H) 7,10 (d, J=1,94 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=8,64 Hz, 1 H) 7,48 (d, J=8,64 Hz, 1 H) 8,05 - 8,15 (m, 1 H)	458,6
ER-895077	$C_{25}H_{27}ClF_3N_5O_3$ H–Cl	N-(azetidin-3-yl)-4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(trifluorometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl) benzamit hydroclorua	0,050	> 10		
ER-895078	$C_{23}H_{22}ClF_3N_5O_3$ H–Cl	(3-aminoazetidin-1-yl)(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(trifluorometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl) metanon hydroclorua	0,020	> 10	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2,12 - 2,33 (m, 1 H) 2,54 (td, 1 H) 2,95-3,12(m, 1H) 3,85 (s, 3 H) 3,86 - 3,92 (m,3 H) 3,92 - 4,00 (m,2 H) 4,00 - 4,08 (m, 2 H) 4,46 (d, 2 H) 5,04 - 5,15 (m, 1 H) 6,94 - 7,17 (m, 4 H) 7,78 - 7,91 (m, 4 H)	502,5

FIG. 11L

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (µM)	HEK/ TLR9 IC50 (µM)	1H NMR	MS
ER-895080	$C_{30}H_{31}F_6N_5O_5$	(4-(5-(3,4 -dimetoxyphenyl)-7-(trifluorometyl)-4,5,6,7-tetranyaropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl]phenyl)(2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-yl) metanon 2,2,2-trifloaxetat	0,050	> 10	1H NMR (400 MHz, METANOL- d4) δ ppm 1,77 - 1,97 (m, 1 H) 2,06 - 2,18 (m, 1 H) 2,18 - 2,31 (m, 1 H) 2,89 (d, 2 H) 2,96 - 3,09 (m,2 H) 3,11 - 3,21 (m, 2 H)3,85 (s, 3 H) 3,87(s, 3 H) 4,14 (br. s., 2 H) 4,37 (br. s., 2 H) 4,46 (d, 1 H) 6,90 - 7,17 (m, 4 H) 7,59 - 7,76 (m, 2 H) 7,80 - 7,90 (m, 2 H)	542,6
ER-895081	$C_{31}H_{33}F_6N_5O_5$	N-(6-aminospiro[3.3]heptan-2-yl)-4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(trifluorometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl) benzamit 2,2,2- trifloaxetat	0,050	> 10		556
ER-895082	$C_{31}H_{33}F_6N_5O_5$	(4-(5-(3,4 -dimetoxyphenyl)-7-(trifluorometyl)- 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl]phenyl)(2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-yl) metanon 2,2,2-trifloaxetat	0,070	> 10	1H NMR (400 MHz, METANOL- d4) δ ppm 1,94 - 2,19 (m, 3 H) 2,21 - 2,26 (t, tín hiệu chồng lập 1 H) 2,54 (ddd, 1 H) 3,06 - 3,19 (m, 2 H) 3,24 (d, 1 H) 3,39 (t, 1 H) 3,59 (d,1 H) 3,62 - 3,78 (m, tín hiệu chồng lập ; 4 H) 3,85 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,46 (dd,1 H) 5,00 - 5,15 (m, 1 H) 6,93 - 7,15 (m, 4 H) 7,51 - 7,65 (m, 2 H) 7,79 - 7,91 (m, 2 H)	556,6
ER-895083	$C_{29}H_{31}F_6N_5O_5$	(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(trifluorometyl) -4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl]phenyl)(3-((metylamino)metyl)azetid in-1-yl) metanon 2,2,2-trifloaxetat	0,070	> 10	1H NMR (400 MHz, METANOL- d4) δ ppm 1,23 - 1,38 (m, 1 H) 2,17 - 2,33 (m, 1 H) 2,37 - 2,46 (m, 2 H) 2,53 (ddd, 1 H)2,77 (q, 1 H) 2,82 - 2,92 (m, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 3,87 (m, 3 H) 4,10 (dd, 1 H) 4,28 (t, 1 H) 4,42 - 4,54(m, 2 H) 5,00 - 5,14 (m, 1 H) 6,96 - 7,20 (m, 4 H) 7,61 - 7,73 (m, 2 H) 7,76 - 7,91 (m, 2 H)	530,6

FIG. 11M

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (µM)	HEK/ TLR9 IC50 (µM)	1H NMR	MS
ER-895088	Abs $C_{27}H_{32}ClF_2N_5O_3$ H–Cl	(4-(7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl- 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)((S)-2-metylpiperazin-1-yl) metanon hydroclorua	0,020	8,99	1H NMR (400 MHz, METANOL- d4) δ ppm 1,18 - 1,30 (m, 1 H) 1,36 (d, 3 H) 2,21 - 2,41 (m, 2 H) 2,63 - 2,77 (m, 2 H) 2,84(m, 2H) 2,93 (dd, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,47 (dd, 1 H) 6,93 - 7,02 (m, 1 H) 7,02 - 7,18 (m, 2 H) 7,41 (d, 2H) 7,76 - 7,89 (m, 4H)	512,7
ER-895089	Abs $C_{26}H_{30}ClF_2N_5O_3$ H–Cl	((S)-3-aminopyrolidin-1-yl)(4-(7-difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a] pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon hydroclorua	0,020	7,73		498
ER-895090	Abs $C_{27}H_{30}ClF_2N_5O_3$ H–Cl	(1S,4S)-2,5-diazabixyclo [2.2.1]heptan-2-yl(4-(7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a] pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon hydroclorua	0,010	4,57	1H NMR (400 MHz, METANOL- d4) δ ppm 2,20 - 2,40 (m, 1 H) 2,98 - 3,09 (m, 7 H) 3,10 - 3,20 (m, 1 H) 4,47(M, 1H) 3,61 - 3,73 (m, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,38 - 4,52 (m, 2 H) 6,93 - 7,02 (m, 1 H) 7,02 - 7,17 (m, 2 H) 7,48 - 7,62 (m, 2 H) 7,77 - 7,90 (m, 2 H)	510,6
ER-895091	$C_{26}H_{29}ClF_3N_5O_3$ H–Cl	(4-(7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)- 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flophenyl)(piperazin-1-yl) metanon hydroclorua	0,080	8,40		516
ER-895092	$C_{27}H_{31}ClF_3N_5O_3$	4-(7-(difluorometyl)- 5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2- flo-N-(piperidin-4-yl) benzamit hydroclorua	0,010	4,34		530

FIG. 11N

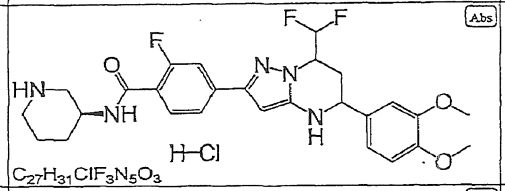
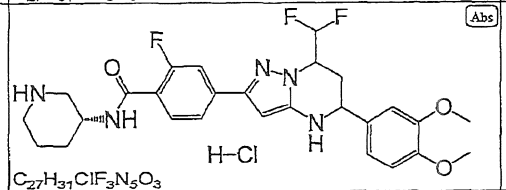
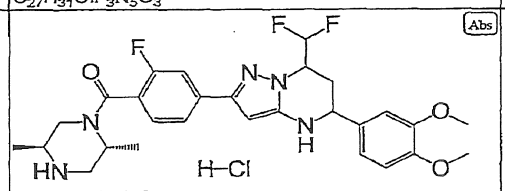
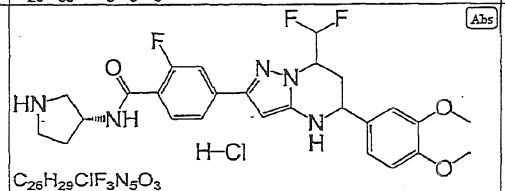
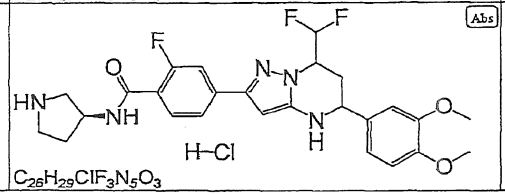
ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (µM)	HEK/ TLR9 IC50 (µM)	1H NMR	MS
ER-895093	 $C_{27}H_{31}ClF_3N_5O_3$	(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2- flo -N-((S)-piperidin-3-yl) benzamit hydroclorua	0,040	10,00		530
ER-895094	 $C_{27}H_{31}ClF_3N_5O_3$	(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2- flo -N-((R)-piperidin-3-yl) benzamit hydroclorua	0,030	8,46		530
ER-895096	 $C_{28}H_{33}ClF_3N_5O_3$	(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flophenyl ((2R,5S)-2,5-dimetylpiperazin -1-yl) met dimetoxyphenyl)-4, 5, 6, 7-	0,030	9,35	1H NMR (400 MHz, METANOL -d4) δ ppm 1,12 - 1,38 (br. m., 6 H) 2,31 (m, 2 H) 2,59 (m, 1 H) 2,74 (m, 1 H) 2,94 (m, 1 H) 3,12 (m, 1 H) 3,22 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 4,46 (d, 1 H) 4,74 (m, 1 H) 6,62 (t, 1 H) 6,95 - 7,11 (m, 4 H) 7,32 - 7,38 (m, 1 H) 7,53 - 7,67 (m, 2 H)	544
ER-895097	 $C_{26}H_{29}ClF_3N_5O_3$	(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2- flo -N-((R)-pyrolidin-3-yl benzamit hydroclorua	0,050	4,27		516
ER-895098	 $C_{26}H_{29}ClF_3N_5O_3$	(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4, 5, 6, 7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2- flo -N-((S)-pyrolidin-3-yl benzamit hydroclorua	0,020	4,03	1H NMR (400 MHz, METANOL -d4) δ ppm 1,76 - 1,96 (m, 1 H) 2,12 - 2,39 (m, 2 H) 3,34 (br. s., 2 H) 3,53 - 3,81 (m,overlapping signals, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 3,93 (br. s., 1 H) 4,47 (dd, 1 H) 4,63 - 4,83 (m, 1 H) 6,63 (t, 1 H) 6,92 - 7,02 (m, 1 H) 7,02 - 7,18 (m, 3H) 7,51 - 7,65 (m, 2 H) 7,74 - 7,90 (m, 2 H)	498,6

FIG. 110

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (μM)	HEK/ TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-895099	$C_{27}H_{27}F_8N_5O_5$	N-(azetidin-3-yl)-4-(7-(difluoromethyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flobenzamit trifloaxetat	0,030	4,48	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2,31 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 3,93 (m, 3 H) 4,04 (m, 2 H) 4,46 (d, 1 H) 4,72 (m, 1 H) 6,63 (t, 1 H) 6,93 - 7,12 (m, 4 H) 7,53 - 7,58 (m, 2 H) 7,74 (t, 1 H)	502
ER-895101	$C_{27}H_{29}ClF_3N_5O_3$	(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl(4-(7-(difluoromethyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flophenyl)metanon hydroclorua	0,030	10,00	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,80 (dd, 2 H) 2,20 - 2,39 (m, 2 H) 2,91 (m, 1 H) 3,04 (m, 1 H)3,23 (m, 1 H) 3,47 (m, 1 H) 3,61 (m, 1 H) 3,77 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 4,46 (d, 1 H) 4,72 (m, 1 H) 6,63 (t, 1 H) 6,95 - 7,12 (m, 4 H) 7,39 - 7,49 (m, 2 H) 7,55 - 7,69 (m, 1 H)	528
ER-895102	$C_{26}H_{29}ClF_3N_5O_3$	(4-(7-(difluoromethyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flophenyl)(piperazin-1-yl) metanon hydroclorua	0,080	10,00		516
ER-895104	$C_{27}H_{31}ClF_3N_5O_3$	(4-(7-(difluoromethyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flo -N-((S)-piperidin-3-yl) benzamit hydroclorua	0,090	10,00		530
ER-895105	$C_{27}H_{31}ClF_3N_5O_3$	(4-(7-(difluoromethyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flo -N-((R)-piperidin-3-yl) benzamit hydroclorua	0,080	10,00		530

FIG. 11P

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (µM)	HEK/ TLR9 IC50 (µM)	1H NMR	MS
ER-895106	Abs $C_{27}H_{31}ClF_8N_5O_3$	(4-(7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flophenyl)((S)-2-metylpiperazin -1-yl) metanon hydroclorua	0,060	10,00		530
ER-895107	Abs $C_{28}H_{33}ClF_8N_5O_3$	(4-(7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flophenyl)((2R,5S)-2,5-dimetylpiperazin -1-yl) metanon hydroclorua	0,020	10,00		544
ER-895109	Abs $C_{28}H_{29}ClF_8N_5O_3$	(4-(7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flo -N-((S)-pyrolidin-3-yl)benzamit hydroclorua	0,100	10,00		516
ER-895111	$C_{29}H_{29}F_6N_5O_5$	(4-(7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl-4,5,6,7 tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flophenyl (2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl) metanon 2,2,2-trifloaxetat	0,090	10,00		528
ER-895112	Abs $C_{27}H_{29}ClF_8N_5O_3$	(1S,4S)-2,5-diazabixyclo [2.2.1]heptan-2-yl(4-(7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-flophenyl)metanol hydroclorua	0,050	10,00		528

FIG. 11Q

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (µM)	HEK/ TLR9 IC50 (µM)	1H NMR	MS
ER-895115	$C_{26}H_{30}ClF_2N_5O_3$	(4-(7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((S)-pyrolidin-3-yl)benzamit hydroclorua	0,050	10,00	1H NMR (400 MHz, METANOL -d4) δ ppm 2,15 - 2,24 (m, 1 H) 2,27 (d, 1 H) 2,29 - 2,46 (m, 1 H) 3,11 - 3,25 (m, 3 H) 3,33 - 3,43 (m, 1 H) 3,43 - 3,65 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,42 - 4,53 (m, 1 H) 4,55 - 4,66 (m, 1 H) 6,63 (s, 1 H) 6,90 - 7,18 (m, 4 H) 7,79 - 7,93 (m, 2H) 8,53 (s, 1 H)	498,6
ER-895116	$C_{26}H_{30}ClF_2N_5O_3$ H-Cl	((R)-3-aminopyrolidin-1-yl) (4-(7-difluorometyl)-5-(3,4-(dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a] pyrimidin-2-yl)phenyl) metanon hydroclorua	0,030	10,00	1H NMR (400 MHz, METANOL -d4) δ ppm 1,67 - 1,92 (m, 1 H) 2,07 - 2,17 (m, 1 H) 2,17 - 2,42 (m, 1 H) 3,40 (dd, 1 H) 3,44 -3,59 (m, 1 H) 3,62 - 3,75 (m, 2 H) 3,75 - 3,82 (m, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,47 (dd, 1 H) 4,62 - 4,80 (m, 1H) 6,63 (t, 1 H) 6,94 - 7,02 (m, 1 H) 7,02 - 7,18 (m, 3 H) 7,57 (t, 2 H) 7,79 - 7,89 (m, 2 H)	498,7
ER-895302	$C_{26}H_{29}F_2N_5O_3$	(4-((5S,7R)-7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl) metanon	0,020	10,00		
ER-895303	$C_{26}H_{29}F_2N_5O_3$	(4-((5R,7S)-7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(piperazin-1-yl) metanon	0,030	6,39		
ER-895396	$C_{26}H_{29}ClF_3N_5O_3$	1-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-trifluorometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a] pyrimidin-2-yl)benzoyl) pyrolidin-3-amini clorua	0,020	> 10		

FIG. 11R

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (μM)	HEK/ TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-895436	$C_{27}H_{32}ClF_2N_5O_3$	2-(4-(7-(difluoromethyl)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)-1-(piperazin-1-yl) ethanon hydroclorua	0,020	10,00	(DMSO-d6) δ 2,03, (m, 1H), 2,18, (m, 1H), 2,98, (m, 4H), 3,52, (s, 2H), 3,65, (m, 4H), 3,68, (s, 3H), 3,72, (s, 3H), 4,21, (m, 1H), 4,75, (m, 1H), 5,66, (s, 1H), 6,62, (s, 1H), 6,64, (br t, 1H), 6,92, (dd, 2H), 7,00, (s, 1H), 7,18, (d, 2H), 7,62, (d, 2H), 8,97, (s, 1H)	
ER-895437	$C_{26}H_{30}ClF_2N_5O_3$	N-(azetidin-3-yl)-2-(4-(7-(difluoromethyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl) axetamit hydroclorua	0,080	10,00	(DMSO-d6) δ 2,03, (m, 1H), 2,18, (m, 1H), 3,40, (s, 2H), 3,68, (s, 3H), 3,72, (s, 3H), 4,01 (m, 5H), 4,40, (m, 1H), 4,75, (m, 1H), 5,65, (s, 1H), 6,62, (s, 1H), 6,64, (br t, 1H), 6,92, (m, 2H), 7,00, (s, 1H), 7,18, (d, 2H), 7,62, (d, 2H), 8,22, (br s, 1H), 8,32, (br s, 1H)	
ER-895438	$C_{26}H_{30}ClF_2N_5O_3$	1-(3-aminoazetidin-1-yl)-2-(4-(7-(difluoromethyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl) etanon hydroclorua	0,070	10,00	(DMSO-d6) δ 2,03, (m, 1H), 2,18, (m, 1H), 3,40, (s, 2H), 3,68, (s, 3H), 3,72, (s, 3H), 3,86, (m, 2H), 4,03, (m, 2H), 3,91, (m, 1H), 4,40, (m, 1H), 4,75, (m, 1H), 5,65, (s, 1H), 6,62, (s, 1H), 6,64, (br t, 1H), 6,92, (m, 2H), 7,00, (s, 1H), 7,18, (d, 2H), 7,62, (d, 2H), 8,84, (d, 2H)	
ER-895496	$C_{25}H_{27}ClF_3ClN_5O_3$	1-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzoyl)azetidin-3-amini clorua	0,030	> 10	NMR đối với raxemat được báo cáo	
ER-895498	$C_{25}H_{27}ClF_3N_5O_3$	3-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzamido)azetidin-1-i clorua	0,020	> 10		

FIG. 11S

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (μM)	HEK/ TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-895548	$C_{28}H_{34}ClF_2N_5O_3$	(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)((2R,5S)-2,5-dimetylpiperazin-1-yl)metanon hydroclorua	0,008	10,00		
ER-895550	$C_{27}H_{32}ClF_2N_5O_3$	(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)benzamit hydroclorua	0,030	5,97		
ER-895577	$C_{27}H_{32}ClF_2N_5O_3$	(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((S)-piperidin-3-yl)benzamit hydroclorua	0,020	7,82		
ER-895676	$C_{28}H_{29}ClF_3N_5O_3$	(R)-3-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzamido)pyrolidin-1-i clorua	0,030	7,20	NMR đối với raxemat được báo cáo	
ER-895678	$C_{26}H_{28}ClF_3N_5O_3$	(S)-3-(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzamido)pyrolidin-1-i clorua	0,020	8,60	NMR đối với raxemat ưu tiên	

FIG. 11T

ER-Số -	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (μM)	HEK/ TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-895718	$C_{28}H_{34}ClF_2N_5O_3$ H–Cl	(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)–4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3- metyl-N-(piperidin-4-yl)benzamit hydroclorua	0,040	10,00		526
ER-895719	$C_{28}H_{34}ClF_2N_5O_3$ H–Cl	(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)–4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3- metyl-N-((S)-piperidin-3-yl)benzamit hydroclorua	0,030	5,24		526
ER-895720	$C_{28}H_{34}ClF_2N_5O_3$ H–Cl	(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)–4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3- metyl-N-((R)-piperidin-3-yl)benzamit hydroclorua	0,030	4,96		526
ER-895721	$C_{28}H_{34}ClF_2N_5O_3$ H–Cl	(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)–4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3- metylphenyl)((S)-2-metylpiperazin-1-yl)metanon hydroclorua	0,050	10,00		526
ER-895722	$C_{28}H_{34}ClF_2N_5O_3$ H–Cl	(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)–4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3- metylphenyl)((R)-2-metylpiperazin-1-yl)metanon hydroclorua	0,070	10,00		526

FIG. 11U

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (μM)	HEK/ TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-895723	$C_{29}H_{35}ClF_2N_5O_3$ H–Cl	(4-(7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)–4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metyl]phenyl)((2R,5S)-2,5-dimetylpiperazin-1-yl)metanon hydroclorua	0,030	10,00		540
ER-895725	$C_{27}H_{32}ClF_2N_5O_3$ H–Cl	(4-(7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)–4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3- metyl]-N-((S)-pyrolidin-3-yl)benzamit hydroclorua	0,030	2,91		512
ER-895726	$C_{27}H_{32}ClF_2N_5O_3$ H–Cl	(4-(7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)–4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3- metyl]-N-((R)-pyrolidin-3-yl)benzamit hydroclorua	0,030	1,29		512
ER-895727	$C_{28}H_{30}F_5N_5O_5$	N-(azetidin-3-yl)-4-(7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)–4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metyl benzamit- 2,2,2-trifloaxetat	0,030	5,50		498
ER-895729	$C_{28}H_{32}ClF_2N_5O_3$ H–Cl	(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl(4-(7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metylphenyl)metanon hydroclorua	0,040	10,00		524

FIG. 11V

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (μM)	HEK/ TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-895730	$C_{29}H_{34}ClF_2N_5O_3$	(4-(7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metylphenyl)(hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua	0,020	8,54	1H NMR (400 MHz, METANOL -d4) ppm 2,46 (s, 3 H) 2,57 (m, 1 H) 2,72 (m, 1 H) 2,87 (m, 3 H) 2,99(m, 2 H) 3,08 (m, 2 H) 3,54 (m, 2 H) 3,71 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 4,45 (d, 1 H) 4,70 (m, 1 H) 6,54 (t, 1 H) 6,95 (d, 1 H) 7,03 (d, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,35 (m, 2 H) 7,52 (d, 1 H)	538
ER-895731	$C_{26}H_{30}ClF_2N_5O_3$	(3-(7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon hydroclorua	0,060	10,00	1H NMR (400 MHz, METANOL -d4) δ ppm 2,31 (m, 2 H) 2,79 (br. m., 4 H) 3,46 (br. m., 4 H) 3,83 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 4,46 (d, 1 H) 4,72 (br. m., 1 H) 6,51 (t, 1 H) 6,96 - 7,11 (m, 4 H) 7,32 (d, 1 H) 7,47 (t, 1 H) 7,75 - 7,85 (m, 2 H)	498
ER-895732	$C_{27}H_{32}ClF_2N_5O_3$	(3-(7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-(piperidin-4-yl)benzamit hydroclorua	0,020	10,00	1H NMR (400 MHz, METANOL -d4) δ ppm 1,51 - 1,66 (m, 2 H) 1,98 (d, 2 H) 2,23 - 2,40 (m, 2 H) 2,69 - 2,80 (m, 2 H) 3,13 (d, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 4,47 (d, 1 H) 4,72 (br. m., 1 H) 6,63 (t, 1 H) 6,94 - 7,11 (m, 4 H) 7,46 (t, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,89 (d, 1 H) 8,17 (s, 1 H)	512
ER-895733	$C_{27}H_{32}ClF_2N_5O_3$	(3-(7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((S)-piperidin-3-yl)benzamit hydroclorua	0,010	10,00		512
ER-895734	$C_{27}H_{32}ClF_2N_5O_3$	(3-(7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)benzamit hydroclorua	0,009	10,00		512

FIG. 11W

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (μM)	HEK/ TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-895739	$C_{28}H_{30}ClF_2N_5O_3$	(3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((S)-pyrrolidin-3-yl)benzamit hydroclorua	0,010	0,31		498
ER-895740	$C_{28}H_{30}ClF_2N_5O_3$	(3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((R)-pyrolidin-3-yl)benzamit hydroclorua	0,020	1,38		498
ER-895741	$C_{27}H_{28}F_5N_5O_5$	N-(azetidin-3-yl)-3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl) benzamit, 2,2,2-trifloaxetat	0,070	7,95		484
ER-895744	$C_{28}H_{32}ClF_2N_5O_3$	(3-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(hexylhydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua	0,040	0,15	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2,20 - 2,44 (m, 1 H) 2,70 (br. s., 1) 2,83 (d, 1 H) 2,95 (br. s., 1 H) 3,03 - 3,14 (m, 1 H)3,18 (dd, 1 H) 3,33 - 3,36 (m, 1 H) 3,41 (d, 1 H) 3,60 (d, 1 H) 3,70 - 3,81 (m, 1 H) 3,85 (s, 3 H)3,87 (s, 3 H) 4,47 (dd, 1 H) 4,66 - 4,80 (m, 1 H) 6,53 (t, 1 H) 6,92 - 7,02 (m, 1 H) 7,02 - 7,17 (m, 3 H) 7,49 -7,61 (m, 2 H) 7,76 - 7,89 (m, 2 H)	524,7

FIG. 11X

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK TLR7 IC50 (μM)	HEK TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-895745	$C_{28}H_{32}ClF_2N_5O_3$	(4-(7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl]phenyl)(hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrol-2-(1H)-yl)metanon hydroclorua	0,080	3,86		524
ER-895746	$C_{28}H_{31}ClF_3N_5O_3$	(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(trifluorometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl]phenyl)(hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)metanon hydroclorua	0,020	3,51		542
ER-895748	$C_{27}H_{31}ClF_3N_5O_3$	4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(trifluorometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((S)-piperidin-3-yl)benzamit hydroclorua	0,030	> 10	1H NMR (400 MHz, METANOL -d4) δ ppm 1,57 - 1,72 (m, 2 H) 1,77 - 1,89 (m, 1 H) 2,04 (d,1 H) 2,23 (dt, 1 H) 2,48 - 2,71 (m, 3 H) 3,00 (d, 1 H) 3,21 (dd,1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,87 (m, 3 H) 3,99 - 4,13 (m, 1 H) 4,46 (dd,1 H) 5,02 - 5,16 (m, 1 H) 6,91 - 7,16 (m, 4 H) 7,78 - 7,92 (m, 4 H)	530,7
ER-895749	$C_{27}H_{31}ClF_3N_5O_3$	4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(trifluorometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)benzamit hydroclorua	0,030	> 10	1H NMR (400 MHz, METANOL -d4) δ ppm 1,56 - 1,71 (m, 2 H) 1,82 (d, 1 H) 2,05 (br. s., 1 H) 2,23 (dt, 1 H) 2,54(ddd, 1 H) 2,58 - 2,70 (m, 2 H) 3,00 (d, 1 H) 3,21 (dd, 1 H) 3,85 (s,3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,01 - 4,11 (m, 1 H) 4,46 (dd, 1 H) 5,03 - 5,14 (m, 1 H) 6,99 (d, 1 H) 7,06 (dd, 1 H) 7,12 (d 2H) 7,79 - 7,90 (m, 4 H)	530,6

FIG. 11Y

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (μM)	HEK/ TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-895750	$C_{27}H_{31}ClF_3N_5O_3$ H-Cl	(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)((S)-2-metylpiperazin-1-yl)metanon hydroclorua	0,040	> 10		530
ER-895751	$C_{27}H_{31}ClF_3N_5O_3$ H-Cl	(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)((R)-2-metylpiperazin-1-yl)metanon hydroclorua	0,030	> 10	1H NMR (400 MHz,METANOL -d4) δ ppm 2,12 - 2,31 (m, 2H) 2,54 (ddd, 2 H) 2,63 - 2,78 (m, 2 H) 2,78 - 2,88 (m, 2 H) 2,94 (dd, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,46 (dd, 1 H) 5,09 (dt, 1 H) 6,90 - 7,02 (m, 1 H) 7,02 - 7,16 (m, 3 H) 7,42 (d, 2 H) 7,85 (d, 4 H)	530,7
ER-895752	$C_{28}H_{33}ClF_3N_5O_3$ H-Cl	(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)((2R,5S)-2,5-dimetylpiperazin-1-yl)metanon hydroclorua	0,009	> 10	1H NMR (400 MHz, METANOL -d4) δ ppm 1,20(m, 3H) 1,35 (d, 3 H) 2,09 - 2,31 (m, 1 H) 2,45 - 2,62 (m, 2 H) 2,94 (m, 1H) 3,15 (br. s., 1 H) 3,22 (dd, 1 H) 3,43 (dd, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,46 (dd, 1 H) 5,09 (dt, 1 H) 6,92 - 7,02 (m, 2 H) 7,02 - 7,16 (m, 2 H) 7,40 (d, 2 H) 7,85 (d, 2 H)	544,6
ER-895753	$C_{28}H_{33}ClF_3N_5O_3$ H-Cl	(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)((2R,5R)-2,5-dimetylpiperazin-1-yl)metanon hydroclorua	0,070	> 10	1H NMR (400 MHz, METANOL -d4) δ ppm 1,00 (br. s., 1 H) 1,09 - 1,26 (m, 4 H) 1,26 - 1,42 (m, 3 H) 2,23 (dt, 1 H) 2,54 (dtd, 1 H) 2,95 (br. s., 1 H) 3,20 (m, 1H) 3,24(dd, 1H) 3,39 - 3,51 (m, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 3,87(m, 3 H) 4,46 (dd, 1 H)4,99 - 5,17 (m, 1 H) 6,93 - 7,02 (m, 1 H) 7,02 - 7,18 (m, 3 H) 7,40 (d,2 H) 7,85 (d, 2 H)	544,6

FIG. 11Z

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (μM)	HEK/ TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-895754	$C_{27}H_{29}ClF_3N_5O_3$	(1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon hydroclorua	0,020	5,95		528
ER-895755	$C_{27}H_{32}ClF_2N_5O_3$	(4-(7-(diflometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-3-metylphenyl)(piperazin-1-yl)metanon hydroclorua	0,040	10,00		512
ER-895809	$C_{28}H_{28}ClF_3N_6O_3$	5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((S)-pyrrolidin-3-yl)picolinamit hydroclorua	0,030	3,83		517,5
ER-895810	$C_{28}H_{28}ClF_3N_6O_3$	5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((R)-pyrrolidin-3-yl)picolinamit hydroclorua	0,030	2,83		517,5

FIG. 11AA

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (μM)	HEK/ TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-895811	$C_{25}H_{29}ClF_3N_5O_3$ HCl	3-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((S)-pyrrolidin-3-yl)benzamit hydroclorua	0,040	5,31	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2,04 (m, 1H), 2,12 (dd, 1H), 2,20-2,33 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 3,17-3,27 (m, 2H), 3,33-3,43 (m,2H), 3,76 and 3,79 (2s, 6H), 4,46 (d, 1H), 4,53 (m, 1H), 5,27-5,28 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,96-7,01 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).	516,5
ER-896059	$C_{28}H_{34}ClF_2N_5O_3$ H–Cl	2-(4-(7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)-N-(piperidin-4-yl)axetamit hydroclorua	0,090	0,19		526
ER-896060	$C_{28}H_{34}ClF_2N_5O_3$ H–Cl	2-(4-(7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)-N-((S)-piperidin-3-yl)axetamit hydroclorua	0,030	10,00		526
ER-896061	$C_{28}H_{34}ClF_2N_5O_3$ H–Cl	2-(4-(7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)-N-((R)-piperidin-3-yl)axetamit hydroclorua	0,030	9,41		526

FIG. 11BB

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (μM)	HEK/ TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-896062	$C_{28}H_{34}ClF_2N_5O_3$	2-(4-(7-(difiometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)-1-((S)-2- metylpiperazin-1-yl)etanon hydroclorua	0,030	6,93		526
ER-896063	$C_{28}H_{34}ClF_2N_5O_3$	2-(4-(7-(difiometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)-1-((R)-2- metylpiperazin-1-yl)etanon hydroclorua	0,070	9,62		526
ER-896064	$C_{29}H_{36}ClF_2N_5O_3$	2-(4-(7-(difiometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)-1-((2R,5S)-2,5-dimetylpiperazin-1-yl)etanon hydroclorua	0,050	6,95		540
ER-896067	$C_{28}H_{32}ClF_2N_5O_3$	1-((1S,4S)-2,5-diazabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl-2-(4-(7-difiometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)etanon hydroclorua	0,040	9,64		524
ER-896068	$C_{29}H_{34}ClF_2N_5O_3$	2-(4-(7-(difiometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)-1-(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-yl)etanol hydroclorua	0,040	7,80		538

FIG. 11CC

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (μM)	HEK/ TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-896071	$C_{28}H_{30}F_5N_5O_5$	N-(azetidin-3-ylmetyl)-3-(7-(difluorometyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)benzamit 2,2,2-trifluoaxetat	0,090	10,00		498
ER-896072	$C_{26}H_{32}Cl_2F_3N_5O_2$	5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(3-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl)-7-(trifluorometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin dihydroclorua	0,090	> 10		
ER-896073	$C_{27}H_{34}Cl_2F_3N_5O_2$	5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(4-((4-metylpiperazin-1-yl) metyl)phenyl)-7-(trifluorometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin dihydroclorua	0,050	8,64		
ER-896133	$C_{25}H_{29}Cl_2F_3N_6O_3$	(5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(trifluorometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)(piperazin-1-yl)metanon dihydroclorua	0,020	> 10	1H NMR (400 MHz, Metanol -d4) δ ppm: 2,25 (dd, 1H), 2,53-2,58 (m, 1H); 3,35 (m, 4H), 3,85 and 3,88 (2s, 6H), 3,91-4,03 (m, 4H), 4,49 (dd, 1H), 5,11-5,17 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 9,01 (d, 1H).	517,5
ER-896134	$C_{26}H_{31}Cl_2F_3N_6O_3$	5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(trifluorometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-(piperidin-4-yl)picolinamit dihydroclorua	0,020	> 10	1H NMR (400 MHz, Metanol -d4) δ ppm: 1,57-1,63 (m, 2H), 1,89-2,03 (m, 2H), 2,23 (dd, 1H), 2,56-2,58 (m, 1H), 2,74 (t, 2H), 3,12 (d, 2H), 3,85 and 3,88 (2s, 6H), 4,03-4,07 (m, 1H), 4,48 (d, 1H), 5,10-5,16 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 9,03 (s, 1H).	531,5

FIG. 11DD

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (μM)	HEK/ TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-896135	$C_{26}H_{31}Cl_2F_3N_6O_3$	5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((S)-piperidin-3-yl)picolinamit dihydroclorua	0,030	7,94	1H NMR (400 MHz, Metanol -d4) δ ppm: 1,84-1,89 (m, 2H), 2,08-2,10 (m, 2H), 2,24 (dd, 1H), 2,52-2,57 (m, 1H), 3,01-3,13 (m, 2H), 3,34-3,50 (m, 2H), 3,85 and 3,87 (2s, 6H), 4,30 (m, 1H), 4,48 (d, 1H), 5,10-5,16 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 9,03 (s, 1H).	531,5
ER-896136	$C_{26}H_{31}Cl_2F_3N_6O_3$	5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)picolinamit dihydroclorua	0,030	6,38	1H NMR (400 MHz, Metanol -d4) δ ppm: 1,84-1,89 (m, 2H), 2,08-2,10 (m, 2H), 2,24 (dd, 1H), 2,52-2,57 (m, 1H), 3,01-3,14 (m, 2H), 3,34-3,52 (m, 2H), 3,85 and 3,88 (2s, 6H), 4,28-4,31 (m, 1H), 4,48 (d, 1H), 5,10-5,15 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 9,03 (s, 1H)	531,5
ER-896386	$C_{28}H_{31}ClF_3N_5O_3$	(3-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-(1H)-yl)metanon hydroclorua	0,030	0,36	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,23-1,28 (m, 2H), 2,07-2,16 (dd, 1H), 2,42-2,46 (m, 1H), 3,00-4,00 (m, 8H), 3,76 and 3,79 (2s, 6H), 4,45 (dd, 1H), 5,24-5,30 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,96-7,01 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,79-7,82 (m, 2H).	542,4
ER-896387	$C_{28}H_{31}ClF_3N_5O_3$	(3-((5R,7S)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2-(1H)-yl)metanon hydroclorua	0,080	0,39	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,23-1,28 (m, 2H), 2,07-2,16 (dd, 1H), 2,42-2,46 (m, 1H), 3,00-4,00 (m, 8H), 3,76 and 3,79 (2s, 6H), 4,45 (dd, 1H), 5,24-5,30 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,96-7,01 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,79-7,82 (m, 2H).	542,4

FIG. 11EE

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (μM)	HEK/ TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-896388	$C_{26}H_{29}ClF_3N_5O_3$	(3-(5-(3,4-dimetoxyphenyl) -7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(piperazin-1-yl)metanon hydroclorua	0,030	> 10		515,2
ER-896389	$C_{28}H_{33}ClF_3N_5O_3$	((3R,5S)-3-amino-5-metylpiperidin-1-yl)(3-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)metanon hydroclorua	0,090	13,37		544,4
ER-896452	$C_{20}H_{25}ClF_3N_5O_3$	(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)(piperazin-1-yl)metanon hydroclorua	0,185	10,00	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 2,10 (dd, 1H), 2,42-2,47 (m, 1H), 3,15-3,23 (m, 4H), 3,67-3,86 (m, 2H), 3,76 and 3,78 (2s, 6H), 4,12-4,26 (m, 2H), 4,45 (d, 1H), 5,26-5,33 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 9,13 (br, 2H).	440,3
ER-896453	$C_{21}H_{25}F_3N_5O_3$	5-(3,4-dimetoxyphenyl)-N-((S)-piperidin-3-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a] pyrimidin]-cacboxamit	0,224	10,00	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1,62-1,71 (m, 2H), 1,84-1,87 (m, 2H), 2,11 (dd, 1H), 2,42-2,47 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,89-2,91 (m, 1H), 3,17-3,22 (m, 2H), 3,75 and 3,78 (2s, 6H), 4,14-4,16 (m, 1H), 4,40 (dd, 1H), 5,29 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,84 (br, 1H), 9,05 (br, 2H).	454,3

FIG. 11FF

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (μM)	HEK/ TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-896993	$C_{21}H_{26}ClF_3N_4O_2$	5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(6-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7-(trifluorometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a] pyrimidin hydroclorua	0,065	10,00		
ER-896997	$C_{26}H_{28}ClF_3N_4O_2$	5-(3,4 dimetoxyphenyl)-2-(6-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7-(trifluorometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin dihydroclorua	0,130	7,60		
ER-897034	$C_{25}H_{29}Cl_2F_3N_8O_3$	(4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(trifluorometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)(piperazin-1-yl)metanon dihydroclorua	0,110	> 10	1H NMR (400 MHz, Metanol -d4) δ ppm: 2,25 (dd, 1H), 2,53-2,58 (m, 1H), 3,31 (m, 4H), 3,85 and 3,87 (2s, 6H), 3,80-4,20 (m, 4H), 4,49 (dd, 1H), 5,14-5,20 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,66 (d, 1H).	517,4
ER-897036	$C_{25}H_{31}Cl_2F_3N_6O_3$	4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(trifluorometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-((S)-piperidin-3-yl)picolinamit dihydroclorua	0,010	5,06	1H NMR (400 MHz, Metanol -d4) δ ppm: 1,83-1,90 (m, 2H), 2,09-2,12 (m, 2H), 2,25 (dd, 1H), 2,53-2,59 (m, 1H), 3,01-3,12 (m, 2H), 3,30-3,54 (m, 2H), 3,85 and 3,88 (2s, 6H), 4,31-4,36 (m, 1H), 4,50 (d, 1H), 5,14-5,20 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,67 (d, 1H).	531,4

FIG. 11GG

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (μM)	HEK/ TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-897037	$C_{26}H_{31}Cl_2F_3N_6O_3$	4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-N-(piperidin-4-yl)picolinamit dihydroclorua	0,010	6,17	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm: 1,90-2,00 (m, 2H), 2,21-2,30 (m, 3H), 2,53-2,59 (m, 1H), 3,13-3,21 (m, 2H), 3,49-3,52 (m, 2H), 3,85 and 3,87 (2s, 6H), 4,21-4,27 (m, 1H), 4,50 (d, 1H), 5,15-5,21 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (d, 1H).	531,5
ER-897077	$C_{28}H_{31}F_2N_5O_3$	(3-((5S,7R)-7-diflometyl)--5-(3,4-dimetoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)phenyl)(hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)metanon	0,090	> 10		
ER-897090	$C_{21}H_{25}F_3N_4O_2$	5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,030	10,00	NMR của từng chất đồng phân có sẵn	423,06
ER-897097	$C_{20}H_{23}F_3N_4O_2$	5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,058	10,00	NMR của từng chất đồng phân có sẵn	409,08

FIG. 11HH

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (μM)	HEK/ TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-897105	$C_{23}H_{27}F_3N_6O_2$	5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-7-(trifluorometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin.	0,010	3,25	NMR của từng chất đồng phân có sẵn	477,09
ER-897130	$C_{19}H_{21}F_3N_4O_2$	2-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(trifluorometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin.	0,059	10,00	1H NMR (400 MHz, METANOL -d4) δ ppm 2,08 - 2,26 (m, 1 H) 2,50 (ddd, 1 H) 3,76 - 3,91 (m, 8 H) 4,00 (d, 2 H) 4,36 - 4,44 (m, 1 H) 4,94 - 5,05 (m, 1 H) 5,51 (s, 1 H) 6,16 (t, 1 H) 6,90 - 7,14 (m, 3 H),	395,03
ER-897142	$C_{21}H_{25}F_3N_4O_2$	4-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(trifluorometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)xyclohex-3-enamin	0,009	10,00	NMR của từng chất đồng phân có sẵn	423,06
ER-897178	$C_{23}H_{30}ClF_3N_4O_2$	5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(2-isopropyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7-(trifluorometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin dihydroclorua :	0,060	6,87		
ER-897212	$C_{21}H_{25}F_3N_4O_2$	(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl)-7-(trifluorometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,030	6,29	(400 MHz, METANOL -d4) δ ppm 1,67 - 1,81 (m, 2 H) 2,07 - 2,19 (m, 1 H) 2,43 (ddd, 1 H) 2,71 - 2,80 (m, 2 H) 2,99 - 3,09 (m, 2 H) 3,40 (d, 2 H) 3,77 - 3,84 (m, 6 H) 4,26 - 4,38 (m, 1 H) 4,87 - 4,96 (m, 1 H) 5,50 (s, 1 H) 6,29 (t, 1 H) 6,86 - 7,08 (m, 3 H),	423,44

FIG. 11 II

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (μM)	HEK/ TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-897214	$C_{25}H_{27}F_3N_8O_2$	(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,009	6,21	1H-NHR (400 MHz, METANOL -d4) δ ppm 1,83 - 2,01 (m, 2 H) 2,05 - 2,29 (m, 3 H) 2,46 - 2,56 (m, 1 H) 2,67 - 2,82 (m, 2 H) 3,17 (d, 2 H) 3,82 - 3,95 (m, 6 H) 4,21 - 4,35 (m, 1 H) 4,36 - 4,50 (m, 1 H) 4,95 - 5,10 (m, 1 H) 5,59 - 5,71 (m, 1 H) 6,89 - 7,19 (m, 3 H) 7,70 - 7,85 (m, 1 H) 7,93 - 8,07 (m, 1 H),	477,44
ER-897215	$C_{25}H_{27}F_3N_8O_2$	(5R,7S)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,060	3,50	1H NMR (400 MHz, METANOL -d4) δ ppm 1,82 - 2,01 (m, 2 H) 2,03 - 2,29 (m, 3 H) 2,40 - 2,58 (m, 1 H) 2,67 - 2,83 (m, 2 H) 3,17 (d, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 4,29 (ddd, 1 H) 4,41 (d, 1 H) 4,94 - 5,09 (m, 1 H) 5,60 - 5,68 (m, 1 H) 6,90 - 7,15 (m, 3 H) 7,70 - 7,81 (m, 1 H) 7,93 - 8,03 (m, 1 H)	477,44
ER-897269	$C_{20}H_{23}F_3N_4O_2$	(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,030	> 10	1H-NHR (400 MHz, METANOL -d4) δ ppm 2,04 - 2,20 (m, 1 H) 2,37 - 2,49 (m, 3 H) 2,89 - 3,02 (m, 2 H) 3,31 (s, 1 H) 3,35 - 3,43 (m, 2 H) 3,76 - 3,90 (m, 8 H) 4,26 - 4,38 (m, 1 H) 4,88 - 4,97 (m, 1 H) 5,50 (s, 1 H) 6,15 (br. s., 1 H) 6,86 - 7,11 (m, 1 H)	408,39
ER-897364	$C_{21}H_{25}F_3N_4O_2$	4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)xyclohex-3-enamin	0,040	> 10	1H NMR (400 MHz, METANOL -d4) δ ppm 1,29 (br. s., 1 H) 1,49 - 1,66 (m, 1 H) 1,92 - 2,08 (m, 2 H) 2,33 - 2,53 (m, 3 H) 2,62 (d, 1 H) 3,04 (br. s., 1 H) 3,82 - 3,88 (m, 6 H) 4,37 (d, 1 H) 4,92 - 5,00 (m, 1 H) 5,53 (d, 1 H) 6,13 (br. s., 1 H) 6,90 - 7,12 (m, 3 H),	424,44

FIG. 11JJ

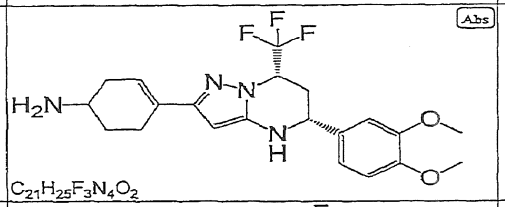
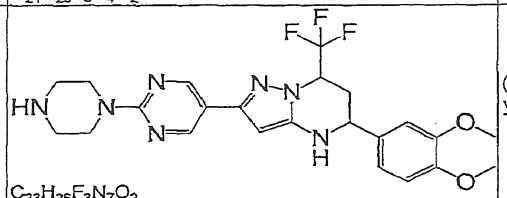
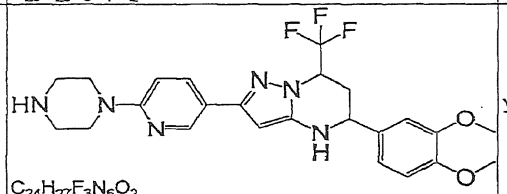
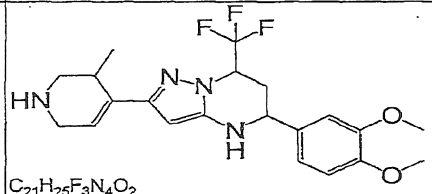
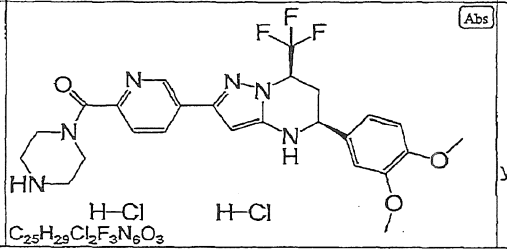
ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (µM)	HEK/ TLR9 IC50 (µM)	1H NMR	MS
ER-897365	 $C_{21}H_{25}F_3N_4O_2$	4-((5R,7S)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)xyclohex-3-enamin	0,040	> 10	1H NMR (400 MHz, METANOL -d4) ō ppm 1,29 (br. s., 1 H) 1,48 - 1,64 (m, 1 H) 1,90 - 2,05 (m, 2 H) 2,33 - 2,53 (m, 3 H) 2,61 (d, 1 H) 3,02 (d, 1 H) 3,84 (d, 6 H) 4,36 (d, 1 H) 4,92 - 5,00 (m, 1 H) 5,49 - 5,56 (m, 1 H) 6,13 (br. s., 1 H) 6,92 - 7,12 (m, 3 H),	424,44
ER-897381	 $C_{23}H_{26}F_3N_7O_2$	5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,030	4,73	NMR của từng chất đồng phân có sẵn	490,07
ER-897405	 $C_{24}H_{27}F_3N_6O_2$	5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,050	2,02	NMR của từng chất đồng phân có sẵn	489,04
ER-897547	 $C_{21}H_{25}F_3N_4O_2$	5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(3-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,070	8,78	1H NMR (400 MHz, METANOL -d4) ō ppm 1,12 - 1,21 (m, 3 H) 2,08 - 2,27 (m, 1 H) 2,42 - 2,55 (m, 1 H) 2,68 - 2,86 (m, 2 H) 3,01 (dt, 1 H) 3,35 - 3,43 (m, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 4,39 (d, 1 H) 4,98 (dd, 1 H) 5,46 - 5,53 (m, 1 H) 6,04 - 6,15 (m, 1 H) 6,91 - 7,15 (m, 3 H),	423,1
ER-897560	 $C_{25}H_{29}Cl_2F_3N_6O_3$	(5-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)(piperazin-1-yl)metanon dihydroclorua	0,050	> 10	1H NMR (400 MHz, METANOL -d4) ō ppm 2,25 (1 H), 2,32 (1 H), 2,56 (1 H), 3,38 (4 H), 3,66 (1 H), 3,86 (6 H), 3,99 (4 H), 4,50 (1 H), 5,15 (1 H), 7,05 (4 H), 7,85 (1 H), 8,40 (1H), 9,04 (1H)	518,52

FIG. 11KK

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (µM)	HEK/ TLR9 IC50 (µM)	1H NMR	MS
ER-897597	$C_{26}H_{29}F_3N_4O_2$	5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(4-(piperidin-4-yl)phenyl)-7-(trifluorometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,020	2,07	NMR của từng chất đồng phân có sẵn	486,95
ER-897714	$C_{23}H_{26}F_3N_7O_2$	(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)-7-(trifluorometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,020	2,20	1H-NHR (400 MHz, METANOL -d4) δ ppm 2,13 - 2,29 (m, 1 H) 2,52 (ddd, 1 H) 2,82 - 2,95 (m, 4 H) 3,76 - 3,94 (m, 10 H) 4,37 - 4,48 (m, 1 H) 4,99 - 5,12 (m, 1 H) 5,74 (s, 1 H) 6,91 - 7,18 (m, 3 H) 8,56 - 8,73 (m, 2 H)	490,22
ER-897715	$C_{23}H_{26}F_3N_7O_2$	(5R,7S)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(2-(piperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)-7-(trifluorometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,070	2,41	1H NMR (400 MHz, METANOL -d4) δ ppm 2,15 - 2,28 (m, 1 H) 2,44 - 2,59 (m, 1 H) 2,81 - 2,98 (m, 4 H) 3,74 - 4,06 (m, 10 H) 4,36 - 4,50 (m, 1 H) 5,05 (dt, 1 H) 5,74 (s, 1 H) 6,91 - 7,28 (m, 3 H) 8,65 (s, 2 H)	490,26
ER-897716	$C_{24}H_{27}F_3N_6O_2$	(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-7-(trifluorometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,008	4,47	1H NMR (400 MHz, METANOL -d4) δ ppm 2,14 - 2,30 (m, 1 H) 2,52 (ddd, 1 H) 2,88 - 3,02 (m, 4 H) 3,50 - 3,59 (m, 4 H) 3,84 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,35 - 4,51 (m, 1 H) 4,95 - 5,13 (m, 1 H) 5,74 (s, 1 H) 6,85 (d, 1 H) 6,94 - 7,17 (m, 3 H) 7,92 (dd, 1 H) 8,45 (d, 1 H),	489,25

FIG. 11LL

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK TLR7 IC50 (μM)	HEK TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-897717	$C_{24}H_{27}F_3N_6O_2$	(5R,7S)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,070	0,87	1H NMR (400 MHz METANOL -d4) δ ppm 2,14 - 2,30 (m, 1 H) 2,52 (ddd, 1 H) 2,90 - 3,02 (m, 4 H) 3,49 - 3,61 (m, 4 H) 3,84 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,38 - 4,48 (m, 1 H) 4,97 - 5,11 (m, 1 H) 5,74 (s, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 6,95 - 7,17 (m, 3 H) 7,93 (dd, 1 H) 8,45 (d, 1 H),	489,29
ER-897728	$C_{28}H_{31}F_3N_4O_2$	5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(3-azaspiro[5.5]undec-8-en-9-yl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,010	5,46	NMR của từng chất đồng phân có sẵn	477,13
ER-897765	$C_{25}H_{29}F_3N_6O_2$	1-(5-(5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)piperidin-4-amin	0,080	2,13	1H NMR (400 MHz, METANOL -d4) δ ppm 1,45 (qd, 2 H) 1,96 (d, 2 H) 2,14 - 2,30 (m, 1 H) 2,52 (ddd, 1 H) 2,86 - 3,10 (m, 3 H) 3,82 - 3,95 (m, 7 H) 4,29 - 4,47 (m, 3 H) 4,99 - 5,09 (m, 1 H) 5,73 (s, 1 H) 6,82 - 7,14 (m, 4 H) 7,90 (dd, 1 H) 8,43 (d, 1 H),	503,04
ER-897777	$C_{25}H_{29}Cl_2F_3N_6O_3$	(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)pyridin-2-yl)(piperazin-1-yl)metanon dihydroclorua	0,100	10,00		

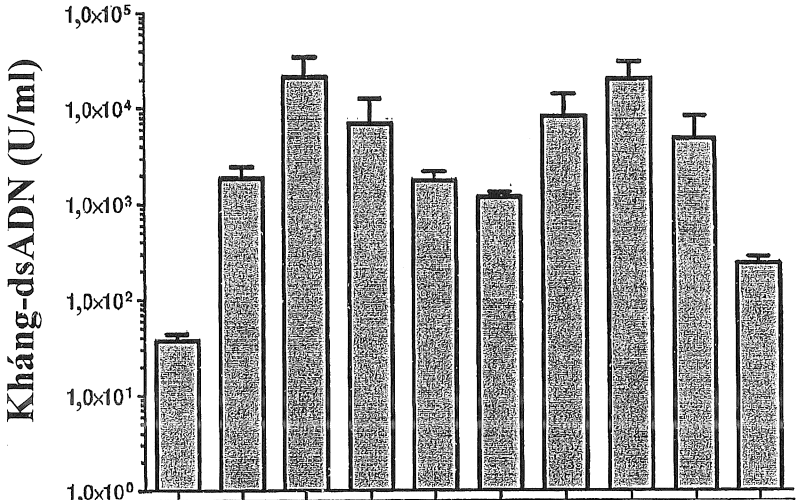
FIG. 11MM

ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (μM)	HEK/ TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-897789	$C_{28}H_{29}Cl_2F_4N_5O_3$ H–Cl	(4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flophenyl)(piperazin-1-yl)metanon dihydroclorua	0,050	10,00		
ER-897791	$C_{27}H_{31}Cl_2F_4N_5O_3$ H–Cl	4-((5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)-2-flo-N-(piperidin-4-yl)benzamit dihydroclorua	0,040	5,99		
ER-897814	$C_{26}H_{29}F_3N_4O_2$	(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(4-(piperidin-4-yl)phenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,030	1,37	1H NMR (400 MHz, METANOL -d4) δ ppm 1,61 - 1,79 (m, 2 H) 1,81 - 1,95 (m, 2 H) 2,13 - 2,31 (m, 1 H) 2,53 (ddd, 1 H) 2,64 - 2,85 (m, 3 H) 3,18 (d, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,38 - 4,49 (m, 1 H) 5,00 - 5,11 (m, 1 H) 5,76 - 5,82 (m, 1 H) 6,94 - 7,14 (m, 3 H) 7,23 - 7,30 (m, 2 H) 7,63 - 7,72 (m, 2 H),	
ER-897815	$C_{26}H_{29}F_3N_4O_2$	(5R,7S)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(4-(piperidin-4-yl)phenyl)-7-(triflometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin	0,100	2,00	1H NMR (400 MHz, METANOL -d4) δ ppm 1,63 - 1,77 (m, 2 H) 1,79 - 1,94 (m, 2 H) 2,09 - 2,31 (m, 1 H) 2,53 (ddd, 1 H) 2,63 - 2,84 (m, 3 H) 3,17 (d, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,38 - 4,49 (m, 1 H) 4,99 - 5,12 (m, 1 H) 5,79 (s, 1 H) 6,94 - 7,14 (m, 3 H) 7,26 (d, 2 H) 7,64 - 7,71 (m, 2 H),	

FIG. 11NN

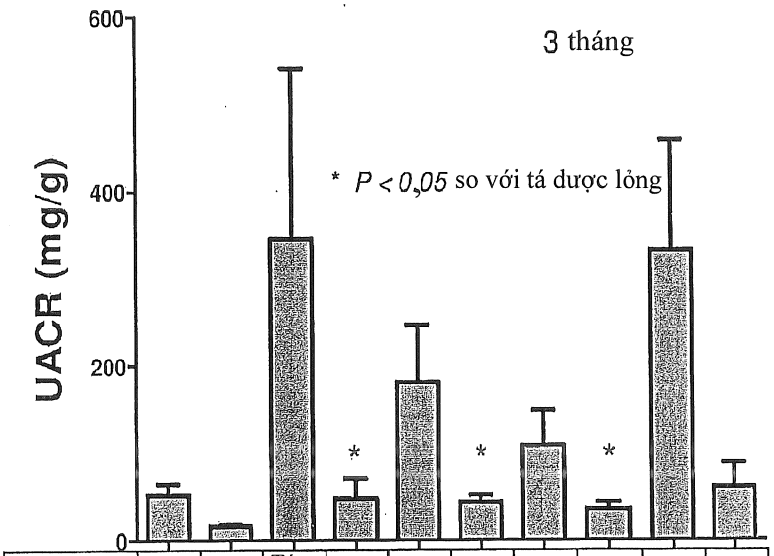
ER-Số	Công thức cấu trúc	Tên hóa học	HEK/ TLR7 IC50 (μM)	HEK/ TLR9 IC50 (μM)	1H NMR	MS
ER-897851	$C_{25}H_{31}F_3N_4O_2$	(5S,7R)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)-2-(3-azaspiro[5.5]undec-8-en-9-yl)-7-(trifluorometyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a] pyrimidin	0,041	8,63	1H NMR (400 MHz, METANOL -d4) δ ppm 1,36 - 1,48 (m, 4 H) 1,52 - 1,65 (m, 2 H) 1,97 - 2,20 (m, 3 H) 2,27 - 2,51 (m, 3 H) 2,68 - 2,89 (m, 4 H) 3,74 - 3,84 (m, 6 H) 4,24 - 4,37 (m, 1 H) 4,90 (dd, 1 H) 5,44 - 5,50 (m, 1 H) 6,02 - 6,14 (m, 1 H) 6,86 - 7,09 (m, 3 H),	477,3

FIG. 12A.



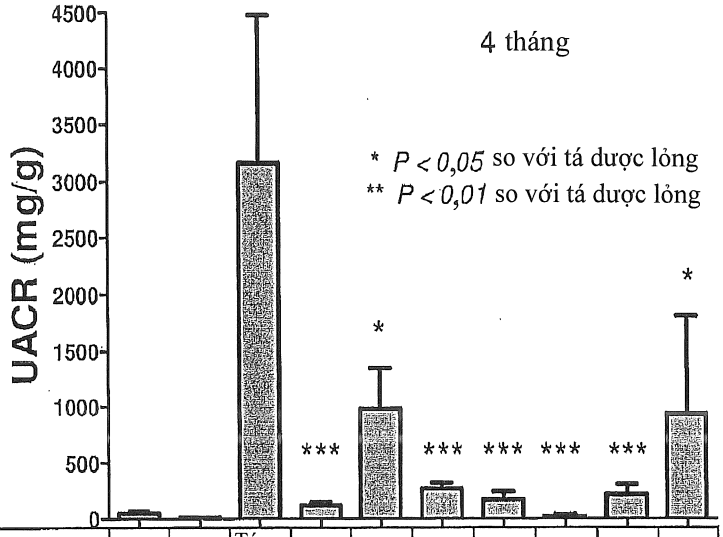
Điều trị			Tá dược lỏng	Tá dược lỏng	HCQ	-887 + HCQ	Pred	-887 + Pred	Pred	-887 + Pred
Liều lượng (mpk)	---	---	---	100	100	100 + 100	0,5	100 + 0,5	0,1	100 + 0,1
Khoảng thời gian (tuần)	---	---	19	19	19	19	19	19	19	19
Tuổi (tuần)	10	26	45	45	45	45	45	45	45	45

FIG. 12B.



Điều trị			Tá dược lỏng	-887	HCQ	-887 + HCQ	Pred	-887 + Pred	Pred	-887 + Pred
Liều lượng (mpk)	---	---	---	100	100	100 + 100	0,5	100 + 0,5	0,1	100 + 0,1
Khoảng thời gian (tuần)	---	---	15	15	15	15	15	15	15	15
Tuổi (tuần)	10	26	41	41	41	41	41	41	41	41

FIG. 12C.



Điều trị			Tá dược lỏng	-887	HCQ	-887 + HCQ	Pred	-887 + Pred	Pred	-887 + Pred
Liều lượng (mpk)	---	---	---	100	100	100 + 100	0,5	100 + 0,5	0,1	100 + 0,1
Khoảng thời gian (tuần)	---	---	19	19	19	19	19	19	19	19
Tuổi (tuần)	10	26	45	45	45	45	45	45	45	45

FIG. 12D.

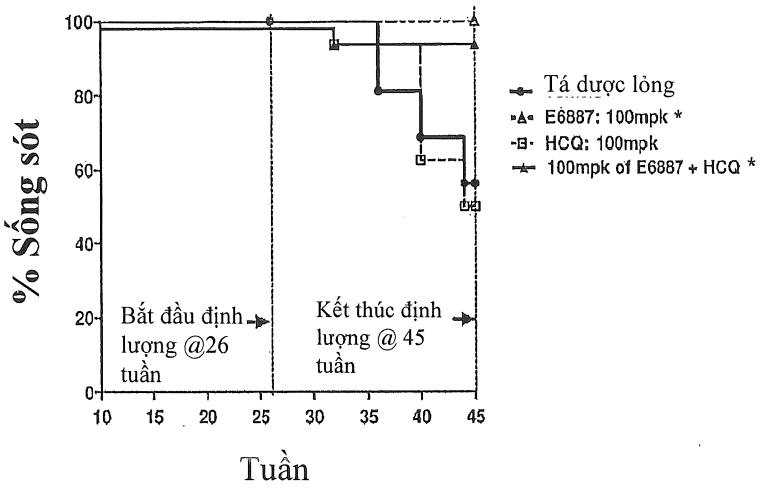


FIG. 12E.

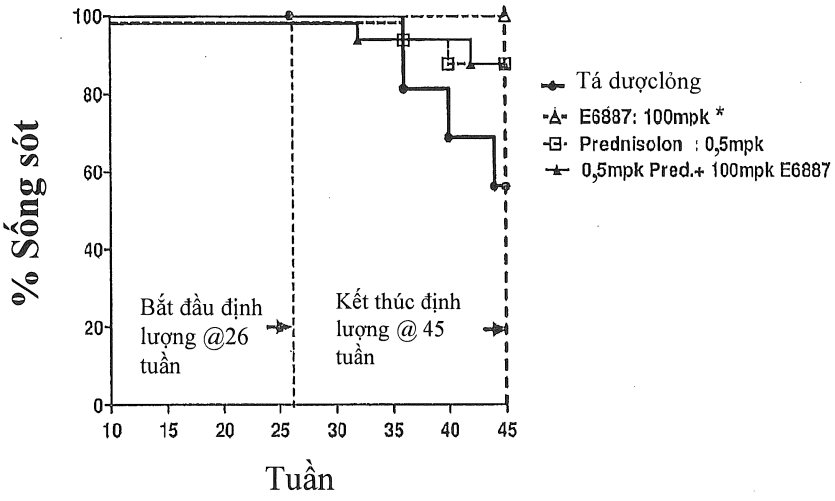


FIG. 12F.

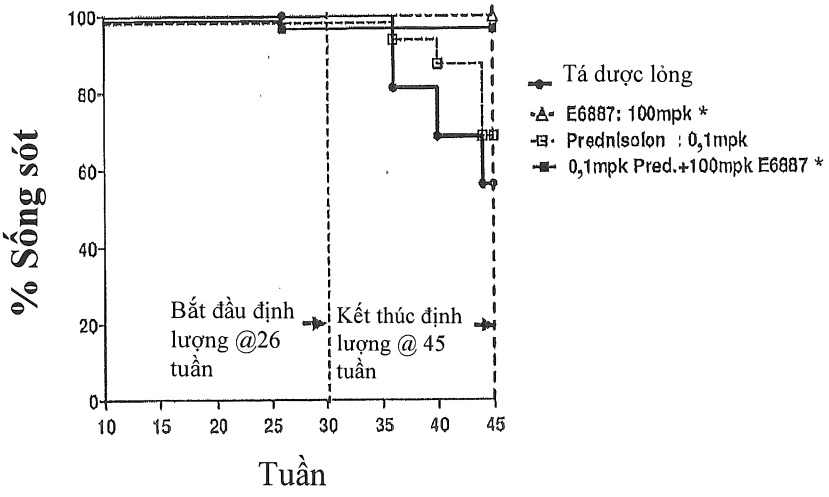
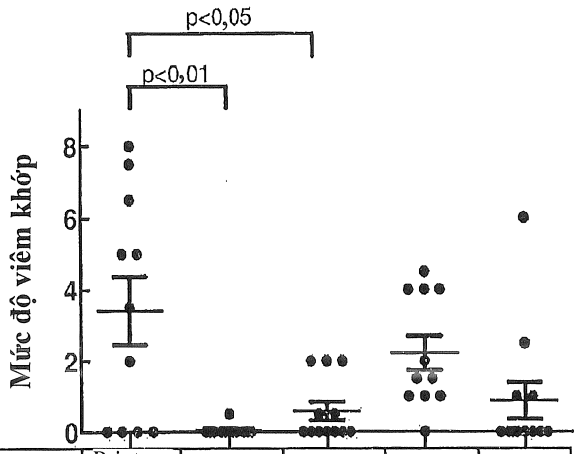
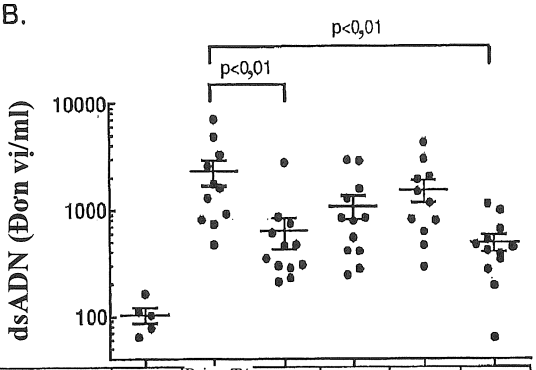

% Sống sót
100
80
60
40
20
0
10
15
20
25
30
35
40
45
Tuần
Bắt đầu định lượng @26 tuần
Kết thúc định lượng @ 45 tuần
Tá dược lỏng
E6887: 100mpk *
Prednisolon : 0,1mpk
0,1mpk Pred.+100mpk E6887 *

FIG. 13A.

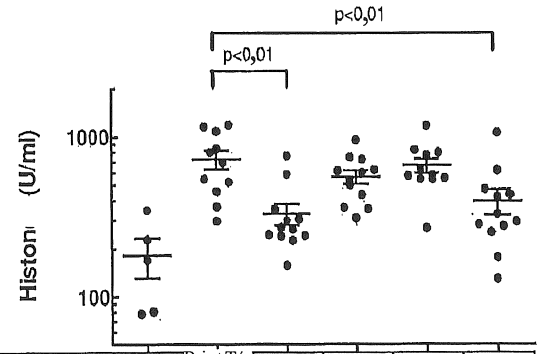


Điều trị	Pris+ Tá dược lỏng	Pris + -887	Pris + Pred	Pris + HCQ	Pris + MMF
Liều lượng (mpk)	---	300	1	100	100
Khoảng thời gian (tuần)	12	12	12	12	12
Tuổi (tuần)	30	30	30	30	30

FIG. 13B.

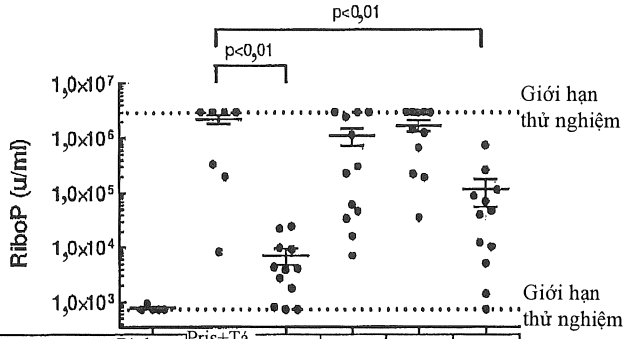


Điều trị	Bình thường	Pris+ Tá dược lỏng	Pris + -887	Pris + HCQ	Pris + Pred	Pris + MMF
Liều lượng (mpk)	---	---	300	100	1	100
Khoảng thời gian (tuần)	---	12	12	12	12	12
Tuổi (tuần)	30	30	30	30	30	30

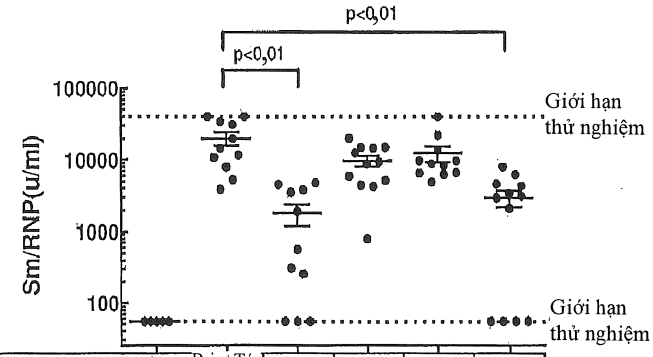


Điều trị	Bình thường	Pris+Tá dược lỏng	Pris + -887	Pris + HCQ	Pris + Pred	Pris + MMF
Liều lượng (mpk)	---	---	300	100	1	100
Khoảng thời gian (tuần)	---	12	12	12	12	12
Tuổi (tuần)	30	30	30	30	30	30

FIG. 13B. (tiếp tục)



Điều trị	Bình thường	Pris+Tá dược lỏng	Pris + -887	Pris + HCQ	Pris + Pred	Pris + MMF
Liều lượng (mpk)	---	---	300	100	1	100
Khoảng thời gian (tuần)	---	12	12	12	12	12
Tuổi (tuần)	30	30	30	30	30	30



Điều trị	Bình thường	Pris+Tá dược lỏng	Pris + -887	Pris + HCQ	Pris + Pred	Pris + MMF
Liều lượng (mpk)	---	---	300	100	1	100
Khoảng thời gian (tuần)	---	12	12	12	12	12
Tuổi (tuần)	30	30	30	30	30	30

FIG. 13C.

Gen	Tên Gen
1	Ccl2
2	Ifit1*
3	Ifit3
4	Ifi44*
5	Oasl2*
6	Isg15
7	Mmp8
8	Fcgr1*
9	Ifi27l2a*
10	Oas3*
11	Usp18*
12	C1qa*
13	Irf7
14	Ddx60*
15	Cmpk2*
16	Xaf1
17	Fpr1
18	Ifi204*
19	Cxcl10
20	Siglec1*
21	Mx1*
22	Herc6*
23	Ms4a6c
24	Ifi202b
25	Il6
26	Cd40
27	Prf1
28	Cd38
29	Irf5
30	Lta
31	Il6ra
32	Trex1

FIG. 13C. (tiếp tục)

33	Ccl5
33 gen được điều tiết tăng đáng kể giữa Pristan + Tá dược lỏng so với đối chứng chưa được kích thích (p<0,05, ít nhất thay đổi 1,5 lần)	
* Giảm đáng kể so với con chuột bị kích thích bằng pritan đã được điều trị bằng vật truyền (14 gen) (p<0,05, ít nhất thay đổi 1,5 lần)	

FIG. 13D.

Mức IFN của các gen được điều tiết bởi pristan

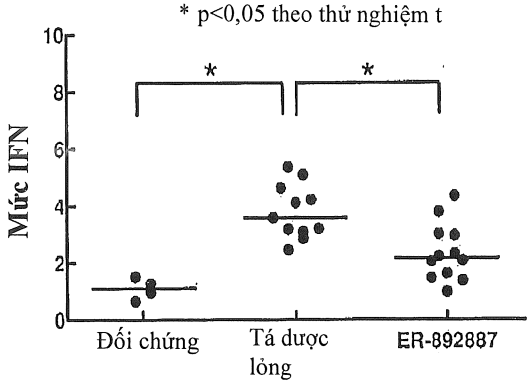


FIG. 14A.

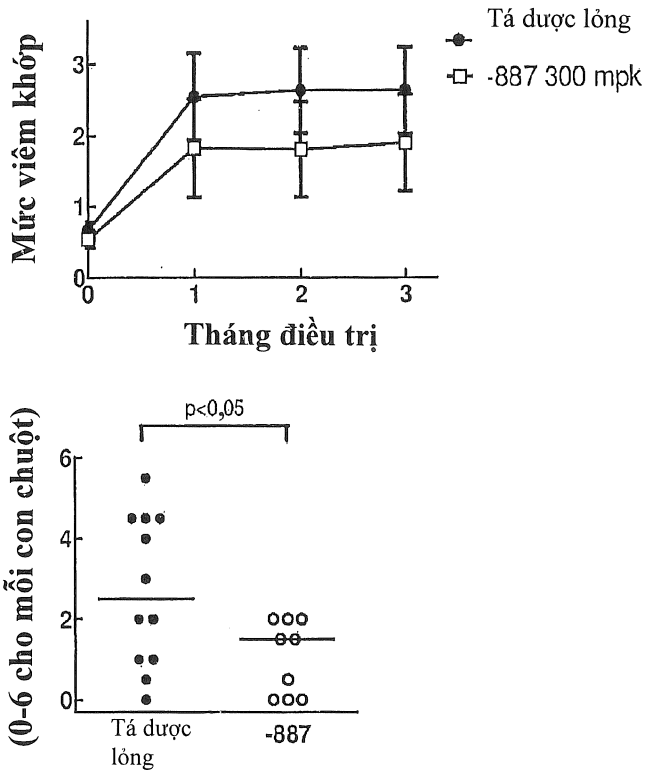
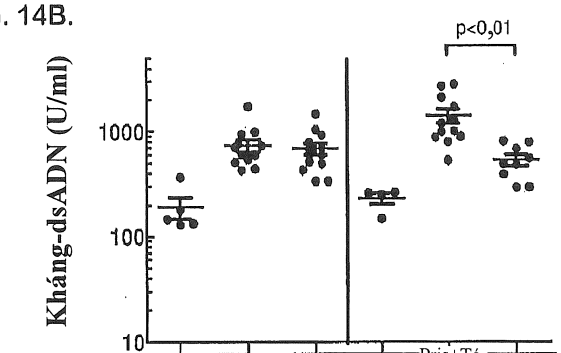
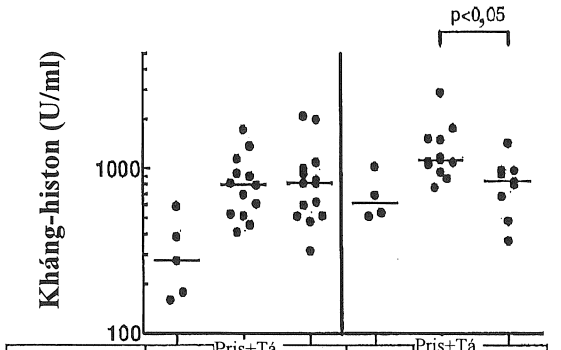

Tá dược lỏng
-887 300 mpk
Mức viêm khớp
0
1
2
3
0
1
2
3
Tháng điều trị
p<0,05
Điểm tia X
(0-6 cho mỗi con chuột)
0
2
4
6
Tá dược lỏng
-887

FIG. 14B.

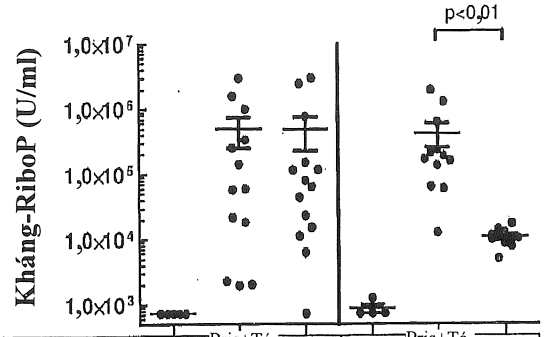


Điều trị	Bình thường	Pris+Tá dược lỏng	Pris + -887	Bình thường	Pris+Tá dược lỏng	Pris + -887
Liều lượng (mpk)	---	---	300	---	---	300
Khoảng thời gian (tuần)	---	---	---	12	12	12
Tuổi (tuần)	22	22	22	34	34	34

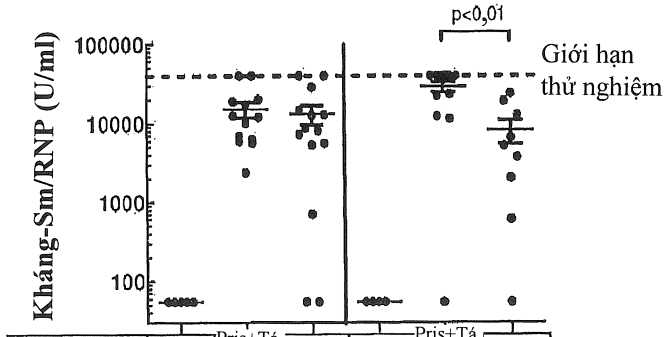


Điều trị	Bình thường	Pris+Tá dược lỏng	Pris + -887	Bình thường	Pris+Tá dược lỏng	Pris.+ -887
Liều lượng (mpk)	---	---	300	---	---	300
Khoảng thời gian (tuần)	---	---	---	12	12	12
Tuổi (tuần)	22	22	22	34	34	34

FIG. 14B. (tiếp tục)



Điều trị	Bình thường	Pris+Tá dược lỏng	Pris + -887	Bình thường	Pris+Tá dược lỏng	Pris + -887
Liều lượng (mpk)	---	---	300	---	---	300
Khoảng thời gian (tuần)	---	---	---	12	12	12
Tuổi (tuần)	22	22	22	34	34	34



Điều trị	Bình thường	Pris+Tá dược lỏng	Pris + -887	Bình thường	Pris+Tá dược lỏng	Pris + -887
Liều lượng (mpk)	---	---	300	---	---	300
Khoảng thời gian (tuần)	---	---	---	12	12	12
Tuổi (tuần)	22	22	22	34	34	34

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Boivin, Roch
Carlson, Eric
Endo, Atsushi
Hansen, Hans
Hawkins, Lynn
Ishizaka, Sally
Mackey, Matthew
Narayan, Sridhar
Satoh, Takashi
Schiller, Shawn

<120> Hợp chất Tetrahydropyrazolopyrimidin

<130> 0080171-000060

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 1
tcgtcgttaa gtcgttaagt cgtt 24

<210> 2
<211> 24
<212> ARN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 2
gggggacugc guucgcgcuu uccc 24