



(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)



1-0024330

(51)⁷ C07D 401/14; C07D 491/10; A61K (13) B
31/4436; A61K 31/4439; A61K 31/4545;
A61K 31/496; C07D 401/04; C07D
405/14; C07D 413/14; C07D 417/14;
C07D 471/08; C07D 487/06; C07D
487/10; A61K 31/443; A61K 31/4433

(21) 1-2015-04040

(22) 26/03/2014

(86) PCT/US2014/031918 26/03/2014

(87) WO2014/160810 02/10/2014

(30) 61/806,806 29/03/2013 US; 61/916,715 16/12/2013 US

(45) 27/07/2020 388

(43) 25/01/2016 334A

(73) Takeda Pharmaceutical Company Limited (JP)

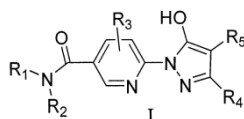
1-1 Doshomachi 4-chome, Chuo-Ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan

(72) BROWN, Jason, W. (US); DAVIS, Melinda (US); IVETAC, Anthony (GB); JONES, Benjamin (US); KIRYANOV, Andre, A. (US); KUEHLER, Jon (US); LANIER, Marion (US); MIURA, Joanne (US); MURPHY, Sean (US); WANG, Xiaolun (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT 6-(5-HYDROXY-1H-PYRAZOL-1-YL)NICOTINAMIT LÀM CHẤT ỨC CHẾ PROLYL HYDROXYLAZA (PHD) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



Hợp chất này hữu ích làm chất ức chế PHD. Hợp chất này cũng hữu ích để điều trị tình trạng bệnh đi kèm với tác nhân cảm giảm oxy-huyết (Hypoxia Inducible Factor - HIF). Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất này.

LĨNH VỰC KỸ THUẬT ĐƯỢC ĐỀ CẬP

Sáng chế liên quan đến lĩnh vực hóa dược, dược lý, và dược phẩm. Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất 6-(5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinamit làm chất ức chế prolyl hydroxylaza (PHD) và dược phẩm chứa hợp chất này.

TÌNH TRẠNG KỸ THUẬT CỦA SÁNG CHẾ

Sáng chế đề cập đến các hợp chất và chế phẩm có khả năng làm giảm hoạt tính của enzym HIF prolyl hydroxylaza (PHD), nhờ đó gia tăng độ ổn định và/hoặc hoạt tính và/hoặc các mức độ của tác nhân cảm giảm oxy-huyết (Hypoxia Inducible Factor - HIF).

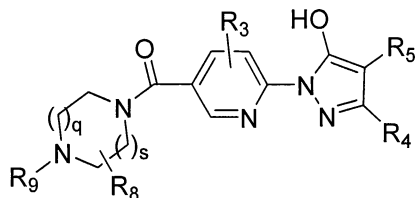
HIF trung hòa các thay đổi trong biểu hiện gen đáp ứng lại các thay đổi trong nồng độ oxy tế bào. HIF là dime khác loại có đơn vị con điều hòa oxy (HIF- α) và đơn vị con được biểu hiện cơ bản (HIF- β). Trong các tế bào có oxy thích hợp, HIF- α được hydroxyl hóa ở các phần dư prolin dự trữ bởi propyl-hydroxylazas (PHD) gây ra sự suy thoái nhanh chóng của nó. Các prolyl hydroxylaza, PHD, tồn tại ở dạng các đồng đẳng và hoạt động như là các cảm biến oxy và trong sự điều chỉnh sự trao đổi chất của tế bào đáp ứng lại hàm lượng oxy trong các tế bào. Do vai trò trung tâm của PHD trong việc cảm oxy, các chất ức chế PHD là hữu ích trong điều trị rối loạn tim mạch, chẳng hạn hiện tượng thiếu máu cục bộ, rối loạn huyết, chẳng hạn thiếu máu, rối loạn phổi, rối loạn não, và rối loạn thận. Có nhu cầu đối với việc điều trị các trạng thái này và các trạng thái khác được mô tả ở đây bởi các hợp chất là các chất ức chế PHD. Sáng chế đề xuất các chất ức chế PHD.

Một số chất ức chế của calpain được mô tả trong WO2008/080969, các chất ức chế lipooxyaza được bộc lộ trong US4698344 và microicidal hoạt tính được bộc lộ trong US4663327, các chất ức chế MtSK được bộc lộ trong WO2007/020426, và các chất ức chế PHD được mô tả trong US2010/035906 và US2010/0093803.

BẢN CHẤT KỸ THUẬT CỦA SÁNG CHẾ

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất và chế phẩm có khả năng làm giảm hoạt tính của enzyme HIF prolyl hydroxylaza (PHD), nhờ đó gia tăng độ ổn định và/hoặc hoạt tính và/hoặc các mức độ của tác nhân cảm giảm oxy-huyết (HIF).

Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 3:



hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

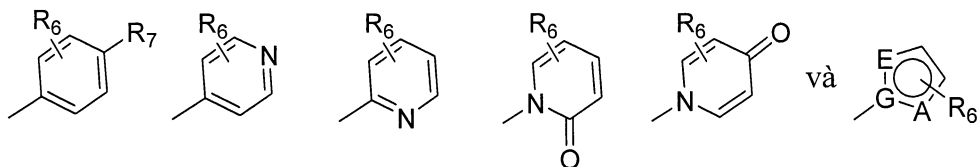
q là 0, 1, hoặc 2;

s là 0, 1, hoặc 2;

R₃, trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, amin, C₁₋₈ alkylamin, xyano, halo, C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế, và C₁₋₄ alkoxy;

R₄ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, halo, metyl, etyl, metoxy, và triflometyl;

R₅ được chọn từ nhóm bao gồm:



G là cacbon;

A được chọn từ nhóm bao gồm N, O, S, CR₆ và NR₆;

E được chọn từ nhóm bao gồm N, O, S, và CR₆;

với điều kiện chỉ một trong số A và E có thể là O hoặc S;

hoặc G là N, và A và E là CR₆;

hoặc G và A là N, và E là CR₆;

hoặc G, A, và E là N;

R₆, trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, halo, C₃₋₈ xycloalkyl, C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế, C₁₋₄ alkoxy, và triflometyl; và

R₇ được chọn từ nhóm bao gồm xyano và xyanometyl;

R₈, trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, và triflometyl;

R₉ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bởi 1 đến 3 flo, và C₃₋₈ xycloalkyl.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức nêu trên hoặc muối được dụng của nó và tá được dụng.

Các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế PHD, chúng hữu ích để điều trị của các tình trạng liên quan đến HIF, bao gồm rối loạn tim mạch. Do đó, phần mô tả bộc lộ các hợp chất theo sáng chế để dùng làm được phẩm.

Phần mô tả cũng bộc lộ các quy trình sản xuất các chất ức chế PHD và các chất trung gian của chúng.

MÔ TẢ CHI TIẾT SÁNG CHẾ

Thuật ngữ “C₁₋₃ alkyl” đề cập đến mạch alkyl nhánh hoặc thẳng của một đến ba nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “C₁₋₄ alkyl” đề cập đến mạch alkyl nhánh hoặc thẳng của một đến bốn nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế” đề cập đến C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế bởi 1 đến 6 chất thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế, C₁₋₄ thioalkoxy, C₁₋₉ amit, C₁₋₇ amido, amin, C₁₋₈ alkylamin, C₁₋₅ oxycarbonyl, C₁₋₅ carbonyloxy, C₁₋₈ sulfonyl, xyano, C₃₋₈ xycloalkyl tùy ý được thế, C₃₋₈ xycloalkoxy, halo, hydroxy, nitro, oxo, C₃₋₆ heteroxyclyl tùy ý được thế, C₁₋₁₀ heteroaryl tùy ý được thế, và C₅₋₁₀ aryl tùy ý được thế.

Cụ thể hơn là “C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế” đề cập đến C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế bởi 1 đến 6 chất thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₉ amit, amin, C₁₋₈ alkylamin, C₁₋₅ oxycarbonyl, xyano, C₃₋₈ xycloalkyl, halo, hydroxy, C₃₋₆ heteroxyclyl tùy ý được thế trên nguyên tử nitơ vòng bất kỳ bởi C₁₋₄ alkyl, C₁₋₁₀ heteroaryl, và phenyl tùy ý được thế.

Cụ thể hơn nữa là “C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế” đề cập đến C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế bởi 1 đến 6 chất thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkoxy, xyano, C₃₋₈ xycloalkyl, halo, hydroxy, C₃₋₆ heteroxyclyl tùy ý được thế trên nguyên tử nitơ vòng bất kỳ bởi C₁₋₄ alkyl, và phenyl tùy ý được thế.

Thuật ngữ “C₁₋₆ alkyl” đề cập đến mạch alkyl nhánh hoặc thẳng của một đến sáu nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế” đề cập đến C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bởi 1 đến 7 chất thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm amin, C₁₋₈ alkylamin, C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế, C₁₋₄ thioalkoxy, C₁₋₉ amit, C₁₋₇ amido, C₁₋₅ oxycarbonyl, C₁₋₅ carbonyloxy, C₁₋₈ sulfonyl, xyano, C₃₋₈ xycloalkyl tùy ý được thế, halo, hydroxy, oxo, C₁₋₁₀ heteroaryl tùy ý được thế, C₃₋₆ heteroxyclyl tùy ý được thế, và C₅₋₁₀ aryl tùy ý được thế.

Cụ thể hơn là “C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế” đề cập đến C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bởi 1 đến 7 chất thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₉ amit, amin, C₁₋₈ alkylamin, C₁₋₅ oxycarbonyl, xyano, C₃₋₈ xycloalkyl, halo, hydroxy, C₃₋₆ heteroxyclyl tùy ý được thế trên nguyên tử nitơ vòng bất kỳ bởi C₁₋₄ alkyl, C₁₋₁₀ heteroaryl, và phenyl tùy ý được thế.

Cụ thể hơn nữa là “C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế” đề cập đến C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bởi 1 đến 7 chất thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkoxy, xyano, C₃₋₈ xycloalkyl, halo, hydroxy, C₃₋₆ heteroxyclyl tùy ý được thế trên nguyên tử nitơ vòng bất kỳ bởi C₁₋₄ alkyl, và phenyl tùy ý được thế.

Thuật ngữ “C₁₋₈ sulfonyl” đề cập đến sulfonyl được liên kết với nhóm C₁₋₆ alkyl, C₃₋₈ xycloalkyl, hoặc phenyl tùy ý được thế.

Thuật ngữ “C₁₋₂ alkoxy” đề cập đến C₁₋₂ alkyl, chất này là metyl và etyl, được gắn bởi nguyên tử oxy.

Thuật ngữ “C₁₋₄ alkoxy” đề cập đến C₁₋₄ alkyl được gắn bởi nguyên tử oxy.

Thuật ngữ “C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế” đề cập đến C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế bởi 1 đến 6 chất thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₉ amit, C₁₋₅ oxycarbonyl, xyano, C₃₋₈ xycloalkyl tùy ý được thế, halo, hydroxy, C₁₋₁₀ heteroaryl tùy ý được thế, và C₅₋₁₀ aryl tùy ý được thế. Mặc dù hiểu rằng trong trường hợp chất thế tùy ý là C₁₋₄ alkoxy hoặc hydroxy thì chất thế thông thường không thế alpha vào vị trí gắn alkoxy, thuật ngữ “C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế” bao gồm các gốc ổn định và cụ thể là, bao gồm triflometoxy, diflometoxy, và flometoxy.

Cụ thể hơn là “C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế” đề cập đến C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế bởi 1 đến 6 chất thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkoxy, xyano, C₃₋₈ xycloalkyl, halo, hydroxy, và phenyl tùy ý được thế. Cụ thể hơn nữa là “C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế” đề cập đến triflometoxy, diflometoxy, và flometoxy.

Thuật ngữ “C₁₋₉ amit” đề cập đến nhóm -C(O)NR_aR_b trong đó R_a được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C₁₋₄ alkyl, và R_b được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₃ alkyl, và phenyl tùy ý được thế.

Thuật ngữ “C₁₋₇ amido” đề cập đến -NHC(O)R_c nhóm trong đó R_c được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₆ alkyl, và phenyl tùy ý được thế.

Thuật ngữ “C₁₋₅ carbamoyl” đề cập đến O- hoặc N-được liên kết cacbamat được thế bởi C₁₋₄ alkyl cuối.

Thuật ngữ “C₁₋₅ ureido” đề cập đến urê tùy ý được thế bởi C₁₋₄ alkyl.

Thuật ngữ “C₁₋₈ alkylamin” đề cập đến nhóm -NR_dR_e trong đó R_d là C₁₋₄ alkyl và R_e được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C₁₋₄ alkyl.

Thuật ngữ “C₅₋₁₀ aryl” đề cập đến đơn vòng và đa vòng chưa bão hòa, được ghép đôi hydrocacbon có năm đến mười nguyên tử cacbon, và bao gồm xyclopentyldienyl, phenyl, và naphthyl.

Cụ thể hơn là “C₅₋₁₀ aryl” đề cập đến phenyl.

Thuật ngữ “C₅₋₁₀ aryl tùy ý được thế” đề cập đến C₅₋₁₀ aryl tùy ý được thế bởi 1 đến 5 chất thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế, C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế, C₁₋₄ thioalkoxy, amin, C₁₋₈ alkylamin, C₁₋₉ amit, C₁₋₇ amido, C₁₋₅ oxycarbonyl, C₁₋₅ carbonyloxy, C₁₋₈ sulfonyl, C₁₋₅ carbamoyl, C₁₋₆ sulfonylamido, aminosulfonyl, C₁₋₁₀ aminosulfonyl, C₁₋₅ ureido, xyano, halo, và hydroxyl.

Cụ thể hơn là “C₅₋₁₀ aryl tùy ý được thế” đề cập đến C₅₋₁₀ aryl tùy ý được thế bởi 1 đến 5 chất thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, xyano, halo, hydroxy, amin, triflometyl, và triflometoxy.

Cụ thể hơn nữa là “C₅₋₁₀ aryl tùy ý được thế” đề cập đến phenyl tùy ý được thế bởi 1 đến 5 chất thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, xyano, halo, triflometyl, và triflometoxy.

Thuật ngữ “C₁₋₅ oxycarbonyl” đề cập đến nhóm oxycarbonyl (-CO₂H) và C₁₋₄ alkyl este của nó.

Thuật ngữ “C₁₋₅ carbonyloxy” đề cập đến nhóm carbonyloxy (-O₂CR_f), trong đó R_f được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C₁₋₄ alkyl, ví dụ, axetoxyl.

Thuật ngữ “C₃₋₈ xycloalkyl” đề cập đến vòng alkyl đơn vòng hoặc vòng kép, bão hòa hoặc chưa bão hòa một phần (nhưng không hoàn toàn) của ba đến tám nguyên tử

cacbon, và bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và các chất tương tự. Thuật ngữ được hiểu là bao gồm xyclopentyl và xyclohexyl nối benzo.

Thuật ngữ “C₃₋₈ xycloalkyl tùy ý được thế” đề cập đến C₃₋₈ xycloalkyl tùy ý được thế bởi 1 đến 6 chất thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế, C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế, C₁₋₉ amit, C₁₋₇ amido, amin, C₁₋₈ alkylamin, C₁₋₅ oxycarbonyl, xyano, C₃₋₈ xycloalkyl, C₃₋₈ xycloalkoxy, halo, hydroxy, nitro, oxo, C₁₋₁₀ heteroaryl tùy ý được thế, và phenyl tùy ý được thế.

Cụ thể hơn là “C₃₋₈ xycloalkyl tùy ý được thế” đề cập đến C₃₋₈ xycloalkyl tùy ý được thế bởi 1 đến 3 chất thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkoxy, halo, hydroxy, và C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế bởi C₁₋₄ alkoxy, halo, và hydroxy.

Thuật ngữ “C₃₋₈ xycloalkoxy” đề cập đến C₃₋₈ xycloalkyl được gắn bởi và oxy.

Các thuật ngữ “halogen” và “halo” đề cập đến nguyên tử clo, flo, bromo hoặc iodo.

Thuật ngữ “C₃₋₆ heteroxyclyl” đề cập đến 4 đến 8 vòng phần tử đơn vòng hoặc vòng kép, bão hòa hoặc chưa bão hòa một phần (nhưng không hoàn toàn) có ba đến sáu cacbon và một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, và lưu huỳnh và vòng tùy ý bao gồm carbonyl để tạo ra lactam hoặc lacton. Nên được hiểu rằng trong trường hợp lưu huỳnh được bao gồm thì lưu huỳnh này có thể là một trong -S-, -SO-, và -SO₂-. Cũng nên hiểu rằng thuật ngữ này bao gồm các hệ vòng kép nối spiro. Ví dụ, nhưng không làm giới hạn, thuật ngữ này bao gồm azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, oxetany, dioxolany, tetrahydropyrany, tetrahydrothiopyrany, tetrahydrofuryl, hexahydropyrimidiny, tetrahydropyrimidiny, dihydroimidazolyl, và các chất tương tự. Nên được hiểu rằng C₃₋₆ heteroxyclyl có thể được gắn làm chất thế thông qua nguyên tử cacbon vòng hoặc nguyên tử nitơ vòng.

Cụ thể hơn là “C₃₋₆ heteroxyclyl” được chọn từ nhóm bao gồm azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, oxetany, tetrahydropyrany, tetrahydrothiopyrany, và tetrahydrofuryl.

Thuật ngữ “C₃₋₆ heteroxyclyl tùy ý được thế” đề cập đến C₃₋₆ heteroxyclyl tùy ý được thế trên các nguyên tử cacbon vòng bởi 1 đến 4 chất thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế, C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế, C₁₋₉ amit, C₁₋₇ amido, amin, C₁₋₈ alkylamin, C₁₋₅ oxycarbonyl, xyano, C₃₋₈ xycloalkyl tùy ý được thế,

C₃₋₈ xycloalkoxy, halo, hydroxy, nitro, oxo, và phenyl tùy ý được thế; và tùy ý được thế trên nguyên tử nitơ vòng bất kỳ bởi chất thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế, C₃₋₈ xycloalkyl, C₃₋₆ heteroxyclyl tùy ý được thế, C₁₋₁₀ heteroaryl tùy ý được thế, và phenyl tùy ý được thế.

Cụ thể hơn là “C₃₋₆ heteroxyclyl tùy ý được thế” đề cập đến C₃₋₆ heteroxyclyl tùy ý được thế trên các nguyên tử cacbon vòng bởi 1 đến 4 chất thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, halo, và hydroxy và tùy ý được thế trên nguyên tử nitơ vòng bất kỳ bởi C₁₋₄ alkyl.

Thuật ngữ “C₁₋₁₀ heteroaryl” đề cập đến năm đến mười ba vòng hoặc hệ vòng phần tử, đơn vòng hoặc đa vòng chưa bão hòa hoàn toàn có một đến mười nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều, thông thường là một đến bốn, nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Ví dụ, nhưng không làm giới hạn, thuật ngữ này bao gồm furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, azepinyl, diazepinyl, benzazepinyl, benzodiazepinyl, benzofuryl, benzothienyl, indolyl, isoindolyl, benzimidazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzoxadiazolyl, benzoxazolyl, benzopyrazinyl, benzopyrazolyl, imidazopyridyl, pyrazolopyridyl, pyrolopyridyl, quinazolyl, thienopyridyl, imidazopyridyl, quinolyl, isoquinolyl benzothiazolyl, và các chất tương tự. Nên được hiểu rằng C₁₋₁₀ heteroaryl có thể được gắn làm chất thế thông qua nguyên tử cacbon vòng hoặc nguyên tử nitơ vòng trong trường hợp hình thức gắn này là có thể, ví dụ đối với pyrrolyl, indolyl, imidazolyl, pyrazolyl, azepinyl, triazolyl, pyrazinyl, v.v.

Cụ thể hơn là “C₁₋₁₀ heteroaryl” được chọn từ nhóm bao gồm furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridyl, và pyrimidyl.

Thuật ngữ “C₁₋₁₀ heteroaryl tùy ý được thế” đề cập đến C₁₋₁₀ heteroaryl tùy ý được thế bởi 1 đến 5 chất thế trên cacbon độc lập được chọn từ nhóm bao gồm amin, C₁₋₈ alkylamin, C₁₋₉ amit, C₁₋₇ amido, C₁₋₅ carbamoyl, C₁₋₆ sulfonylamido, aminosulfonyl, C₁₋₁₀ aminosulfonyl, C₁₋₅ ureido, C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế, C₁₋₄ alkoxy tùy ý được thế, xyano, halo, hydroxyl, oxo, nitro, C₁₋₅ carbonyloxy, C₁₋₅ oxycarbonyl, và C₁₋₈ sulfonyl và tùy ý được thế bởi chất thế trên mỗi nitơ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế, C₁₋₈ sulfonyl, C₃₋₆ heteroxyclyl tùy ý được thế, và phenyl tùy ý được thế.

Cụ thể hơn là “C₁₋₁₀ heteroaryl tùy ý được thế” đề cập đến C₁₋₁₀ heteroaryl tùy ý được thế bởi 1 đến 3 chất thế trên cacbon độc lập được chọn từ nhóm bao gồm amin, C₁₋₈ alkylamin, C₁₋₉ amit, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, xyano, halo, hydroxyl, oxo, triflometyl, và triflometoxy và tùy ý được thế trên nguyên tử nitơ vòng bởi C₁₋₄ alkyl.

Cụ thể hơn nữa là “C₁₋₁₀ heteroaryl tùy ý được thế” đề cập đến C₁₋₁₀ heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, diazolyl, pyridyl, pyrimidyl, và triazolyl, mỗi chất tùy ý được thế bởi 1 đến 3 chất thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, xyano, halo, triflometyl, và triflometoxy và tùy ý được thế trên nguyên tử nitơ vòng bởi metyl.

Thuật ngữ “oxo” đề cập đến nguyên tử oxy liên kết đôi với cacbon, nguyên tử oxy này được gắn vào đó để tạo ra carbonyl của keton hoặc aldehyt. Ví dụ, gốc pyridone được coi là oxo được thế C₁₋₁₀ heteroaryl.

Thuật ngữ “phenyl tùy ý được thế” đề cập đến nhóm phenyl tùy ý được thế bởi 1 đến 5 chất thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₉ amit, amin, C₁₋₈ alkylamin, C₁₋₅ oxycarbonyl, xyano, halo, hydroxyl, nitro, C₁₋₈ sulfonyl, và triflometyl.

Cụ thể hơn là “phenyl tùy ý được thế” đề cập đến nhóm phenyl tùy ý được thế bởi 1 đến 5 chất thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₉ amin, C₁₋₈ alkylamin, C₁₋₅ oxycarbonyl, xyano, halo, hydroxyl, nitro, và triflometyl.

Thuật ngữ “C₁₋₆ sulfonylamido” đề cập đến nhóm -NHS(O)₂-R_g trong đó R_g được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl và phenyl tùy ý được thế.

Thuật ngữ “aminosulfonyl” đề cập đến -S(O)₂NH₂.

Thuật ngữ “C₁₋₁₀ aminosulfonyl” đề cập đến nhóm -S(O)₂NR_hR_i nhóm R_h được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C₁₋₄ alkyl và R_i được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl, và phenyl tùy ý được thế.

Thuật ngữ “C₁₋₁₂ được thế amin” đề cập đến nhóm -NR_jR_k trong đó R_j được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế và R_k được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄ alkyl tùy ý được thế, và C₃₋₈ xycloalkyl.

Thuật ngữ “C₁₋₄ thioalkoxy” đề cập đến C₁₋₄ alkyl được gắn bởi nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ “muối được dụng” đề cập đến các muối của các axit và bazơ hữu cơ hoặc axit và bazơ vô cơ được chấp nhận y được. Các muối này là đã biết trong lĩnh vực

kỹ thuật này và bao gồm các muối được mô tả trong tập san Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977). Một ví dụ là muối hydroclorit.

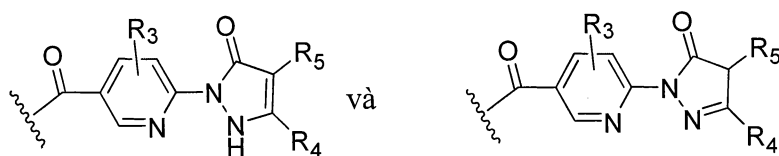
Thuật ngữ “được thế,” kể cả khi được sử dụng trong cụm “tùy ý được thế” đề cập đến một hoặc nhiều gốc hydro của nhóm được thay thế bởi gốc không phải hydro ((các) chất thế). Nên được hiểu rằng các chất thế có thể giống hoặc khác ở mỗi vị trí được thế. Các sự kết hợp của các nhóm và các chất thế được đề xuất bởi sáng chế là chất ổn định hoặc khả thi về mặt hóa học.

Thuật ngữ “ổn định” đề cập đến các hợp chất gần như không biến đổi khi trải qua các điều kiện để cho phép sự sản xuất của chúng. Theo một ví dụ không để giới hạn, hợp chất ổn định hoặc hợp chất khả thi về mặt hóa học là chất gần như không biến đổi khi được giữ tại nhiệt độ 40 °C hoặc thấp hơn, khi không có hơi ẩm hoặc các điều kiện phản ứng hóa học khác, trong khoảng một tuần.

Nên được hiểu rằng, trong trường hợp các thuật ngữ được định nghĩa ở đây đề cập đến số lượng của nguyên tử cacbon, số lượng được đề cập để chỉ nhóm được đề cập và không bao gồm các cacbon bất kỳ có thể có mặt trong (các) chất thế tùy ý trên đó.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rõ rằng hợp chất nhất định trong các hợp chất theo sáng chế tồn tại như là các chất đồng phân. Tất cả các chất đồng phân lập thể của các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các chất đồng phân hình học, chất đồng phân đối hình, và chất đồng phân phi đối hình, theo tỷ lệ bất kỳ, được coi là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rõ rằng hợp chất nhất định trong các hợp chất theo sáng chế tồn tại như là các chất hỗn biến. Tất cả các dạng hỗn biến của các hợp chất theo sáng chế được coi là nằm trong phạm vi của sáng chế. Cụ thể, nên được hiểu rằng các hợp chất có công thức 3 và các phương án được đề cập đến công thức này có thể tồn tại dưới dạng hydroxy được thể hiện trong công thức 3 hoặc các dạng keto được thể hiện dưới đây:

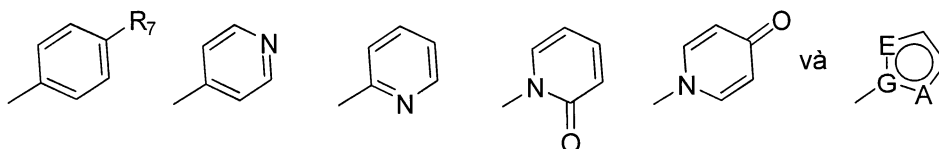


Các hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm tất cả các biến thể đồng vị được chấp nhận y dược, trong đó ít nhất một nguyên tử được thay thế bởi nguyên tử có cùng nguyên

tử số, nhưng khối lượng nguyên tử khác với khối lượng nguyên tử trội. Các đồng vị thích hợp để có trong các hợp chất có công thức I bao gồm, ví dụ, các đồng vị của hydro, chẳng hạn ^2H và ^3H ; các đồng vị của cacbon, chẳng hạn ^{11}C , ^{13}C và ^{14}C ; các đồng vị của nitơ, chẳng hạn ^{13}N và ^{15}N ; các đồng vị của oxy, chẳng hạn ^{15}O , ^{17}O và ^{18}O ; các đồng vị của lưu huỳnh, chẳng hạn ^{35}S ; các đồng vị của flo, chẳng hạn ^{18}F ; và các đồng vị của iốt, chẳng hạn ^{123}I và ^{125}I . Việc sử dụng các biến thể đồng vị (ví dụ, đơteri, ^2H) có thể tạo ra độ ổn định chuyển hóa cao hơn. Ngoài ra, các biến thể đồng vị nhất định của các hợp chất theo sáng chế có thể kết hợp đồng vị phóng xạ (ví dụ, triti, ^3H , hoặc ^{14}C), mà có thể hữu ích trong thuốc và/hoặc các nghiên cứu phân phối mô cơ chất. Việc thế với các đồng vị phát xạ positron, chẳng hạn ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O và ^{13}N , có thể hữu ích trong các nghiên cứu Trắc đồ phát xạ positron (PET) để kiểm tra chiếm hữu thụ thể cơ chất. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có thể được điều chế bởi các quy trình tương tự với các quy trình được mô tả ở vị trí khác trong phần mô tả bằng cách sử dụng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu.

Các thuật ngữ “các hợp chất theo sáng chế” và “hợp chất theo sáng chế” và các thuật ngữ tương tự bao gồm phương án theo công thức 3 và các phương án khác cụ thể hơn được bao gồm bởi công thức 3 được mô tả ở đây và các hợp chất ví dụ được mô tả ở đây và muối được dùng của mỗi hợp chất trong các phương án này.

Nên được hiểu rằng biến R_6 là mọi hóa trị mở công thức:

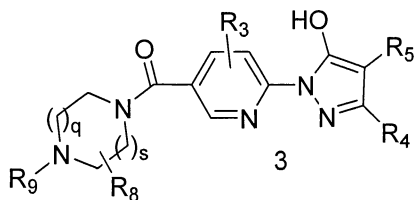


Tức là, từ trái qua phải, công thức thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư và thứ năm ở trên có 4 nhóm R_6 ; công thức cuối có 2 đến 4 nhóm R_6 phụ thuộc vào A và E.

Tương tự, đối với biến R_3 , điều này xảy ra ở mọi hóa trị mở của gốc pyridinyl được thể hiện trong công thức 3.

Theo cách tương tự, đối với biến R_8 , điều này xảy ra ở mọi hóa trị mở của vòng gốc được thể hiện trên công thức 3.

Một phương án của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 3:



trong đó:

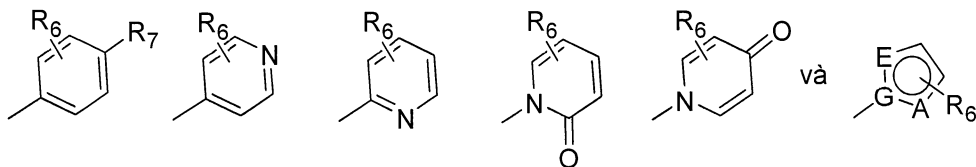
q là 0, 1, hoặc 2;

s là 0, 1, hoặc 2;

R₃, trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, amin, C₁₋₈ alkylamin, xyano, halo, C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế, và C₁₋₄ alkoxy;

R₄ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, halo, metyl, etyl, metoxy, và triflometyl;

R₅ được chọn từ nhóm bao gồm:



G là cacbon;

A được chọn từ nhóm bao gồm N, O, S, CR₆ và NR₆;

E được chọn từ nhóm bao gồm N, O, S, và CR₆;

với điều kiện chỉ một trong số A và E có thể là O hoặc S;

hoặc G là N, và A và E là CR₆;

hoặc G và A là N, và E là CR₆;

hoặc G, A, và E là N;

R₆, trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, halo, C₃₋₈ xycloalkyl, C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế, C₁₋₄ alkoxy, và triflometyl;

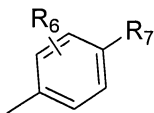
R₇ được chọn từ nhóm bao gồm xyano và xyanometyl;

R₈, trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, và triflometyl;

R₉ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bởi 1 đến 3 flo, và C₃₋₈ xycloalkyl;

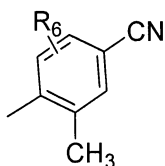
hoặc muối được dụng của nó.

(a) Một phương án đề cập đến các hợp chất có công thức 3 trong đó R₅ là

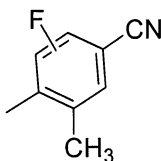


(b) Một phương án đề cập đến các hợp chất của phương án (a) trong đó R₇ là xyano.

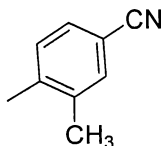
(ba) Một phương án đề cập đến các hợp chất của phương án (b) trong đó một trong số R₆ là 3-metyl và mỗi R₆ khác độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, và metyl, được thể hiện dưới đây:



(bb) Một phương án đề cập đến các hợp chất của phương án (b) trong đó một trong số R₆ là 3-metyl, một trong số R₆ là flo, và mỗi R₆ khác là hydro được thể hiện dưới đây:



(bc) Một phương án đề cập đến các hợp chất của phương án (b) trong đó một trong số R₆ là 3-metyl và mỗi R₆ khác là hydro được thể hiện dưới đây:

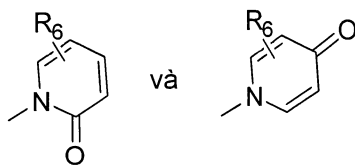


(c) Một phương án đề cập đến các hợp chất của phương án (a) trong đó R₇ là xyanometyl.

(ca) Một phương án đề cập đến các hợp chất của phương án (c) trong đó R₆, trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, halo, và C₁₋₆ alkyl.

(cb) Một phương án đề cập đến các hợp chất của phương án (c) trong đó R₆, trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, flo, và metyl.

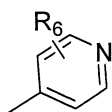
(d) Một phương án đề cập đến các hợp chất có công thức 3 trong đó R₅ được chọn từ nhóm bao gồm



(da) Một phương án đề cập đến các hợp chất của phương án (d) trong đó R_6 , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, halo, và C_{1-6} alkyl.

(db) Một phương án đề cập đến các hợp chất của phương án (d) trong đó R_6 , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, flo, và metyl.

(e) Một phương án đề cập đến các hợp chất có công thức 3 trong đó R_5 là



(ea) Một phương án đề cập đến các hợp chất của phương án (e) trong đó R_6 , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, halo, và C_{1-6} alkyl.

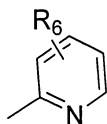
(eb) Một phương án đề cập đến các hợp chất của phương án (e) trong đó R_6 , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, flo, và metyl.

(f) Một phương án đề cập đến các hợp chất của phương án (e) trong đó ít nhất một trong số R_6 là metoxy.

(fa) Một phương án đề cập đến các hợp chất của phương án (f) trong đó R_6 , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, halo, và C_{1-6} alkyl.

(fb) Một phương án đề cập đến các hợp chất của phương án (e) trong đó R_6 , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, flo, và metyl.

(g) Một phương án đề cập đến các hợp chất có công thức 3 trong đó R_5 là



(ga) Một phương án đề cập đến các hợp chất của phương án (g) trong đó R_6 , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, halo, và C_{1-6} alkyl.

(gb) Một phương án đề cập đến các hợp chất của phương án (e) trong đó R_6 , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, flo, và metyl.

(h) Một phương án đề cập đến các hợp chất có công thức 3 trong đó R_5 là



(ja) Một phương án đề cập đến các hợp chất của phương án (h) trong đó R_6 , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, halo, và C_{1-6} alkyl.

(jb) Một phương án đề cập đến các hợp chất của phương án (h) trong đó R_6 , trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, flo, và methyl.

(u) Một phương án khác đề cập đến các hợp chất có công thức 3 và các phương án (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (ja), (jb), trong đó mỗi R_3 là hydro.

(v) Một phương án khác đề cập đến các hợp chất có công thức 3 và các phương án (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (ja), (jb) và (u) trong đó R_4 là hydro.

(ab) Một phương án khác đề cập đến các hợp chất có công thức 3 và các phương án (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (ja), (jb), (u), và (v) trong đó R_9 là C_{1-6} alkyl.

(ac) Một phương án khác đề cập đến các hợp chất có công thức 3 và các phương án (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (ja), (jb), (u), (v), và (ab) trong đó s là 1 và q là 1.

(ad) Một phương án khác đề cập đến các hợp chất có công thức 3 và các phương án (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (ja), (jb), (u), (v), (ab), và (ac) trong đó một trong số R_8 là C_{1-6} alkyl và mỗi R_8 khác là hydro.

(ae) Một phương án khác đề cập đến các hợp chất có công thức 3 và các phương án (a), (b), (ba), (bb), (bc), (c), (ca), (cb), (d), (da), (db), (e), (ea), (eb), (f), (fa), (fb), (g), (h), (ja), (jb), (u), (v), (ab), và (ac) trong đó mỗi R_8 là hydro.

(ay) Một phương án khác đề cập đến muối được dụng của mỗi chất theo các phương án trên.

(az) Một phương án khác đề cập đến muối được dụng của mỗi chất trong các hợp chất ví dụ.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bởi các quy trình khác nhau, một số quy trình được mô tả dưới đây. Tất cả các chất thể, trừ khi được chỉ ra khác, là như được định nghĩa ở trên. Các sản phẩm của mỗi bước có thể được thu hồi bởi các

phương pháp thông thường bao gồm chiết xuất, làm bay hơi, kết tủa, phương pháp sắc ký, lọc, nghiền, tinh thể hóa, và các phương pháp tương tự. Các quy trình có thể yêu cầu bảo vệ cho các nhóm nhất định, ví dụ hydroxy, amin, hoặc các nhóm carboxy để tối thiểu hóa các phản ứng không mong muốn. Việc lựa chọn, sử dụng, và loại bỏ bảo vệ các nhóm là đã biết và được hiểu rõ như là thực hành tiêu chuẩn, ví dụ T.W. Greene và P. G. M. Wuts trong *Protective Groups in Organic Chemistry* (John Wiley và Sons, 1991). Nên được hiểu rằng công thức I bao gồm công thức 3 và các quy trình dưới đây cũng phù hợp theo để điều chế các hợp chất có công thức 3. Trong công thức 1 dưới đây, R₁ và R₂ là như được xác định trong bản mô tả này đối với công thức 3.

Sơ đồ A

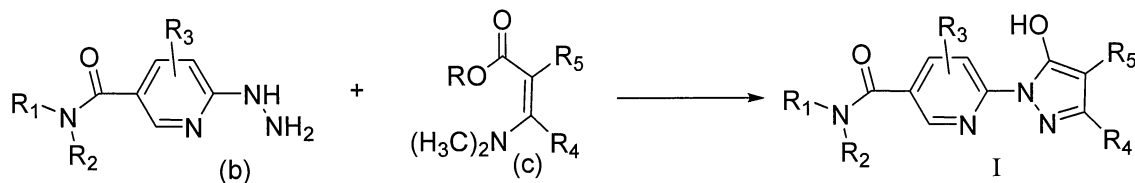


Sơ đồ A thể hiện sự amit hóa của hợp chất thích hợp theo công thức (a) để tạo ra hợp chất có công thức I. Hợp chất thích hợp theo công thức (a) là chất trong đó R₃, R₄, và R₅ được định nghĩa trong công thức I hoặc tạo điều kiện cho R₃, R₄, và R₅ như được định nghĩa trong công thức I và Q tạo điều kiện cho -NR₁R₂ thành sản phẩm cuối cùng được mong muốn theo công thức I. Các nhóm thông thường Q là hydroxyl hoặc nhóm đứt ra, chẳng hạn clo, bromo, hoặc imidazolyl, gốc hoạt hóa, anhydrit hỗn hợp của axit carboxylic khác, chẳng hạn axit formic, axit axetic, hoặc thể hiện phần còn lại của anhydrit đối xứng được tạo ra từ hai hợp chất có công thức (a). Sự điều chế các hợp chất có công thức (a) dễ dàng được hiểu rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hợp chất có công thức (a) được phản ứng trong phản ứng tạo ra amit với amin theo công thức HN(R₁)(R₂) trong đó R₁ và R₂ được định nghĩa trong công thức I hoặc tạo điều kiện cho R₁ và R₂ như được định nghĩa trong công thức I.

Ví dụ, các điều kiện tạo ra amit tiêu chuẩn có thể được sử dụng, chẳng hạn các điều kiện sử dụng các chất ghép nối, bao gồm các chất được sử dụng trong ghép nối peptit, chẳng hạn 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyl uronium hexafluorophosphat metanaminium (HATU), dicyclohexylcarbodiimide (DCC), và 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochlorit. Nếu cần hoặc mong muốn, chất phụ gia chẳng hạn 4-(dimethylamino)pyridin, 1-hydroxybenzotriazol, và các chất tương

tự có thể được sử dụng để tạo thuận lợi cho phản ứng. Các phản ứng này thông thường được thực hiện bằng cách sử dụng bazơ, chẳng hạn N-metylmorpholin hoặc trietylamin, trong nhiều loại dung môi thích hợp khác nhau chẳng hạn diclometan, dimetylformamide (DMF), N-metylpyrrolidone (NMP), dimetylacetamide (DMA), tetrahydrofuran (THF), và các chất tương tự. Phản ứng tạo ra các amit đã được hiểu rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

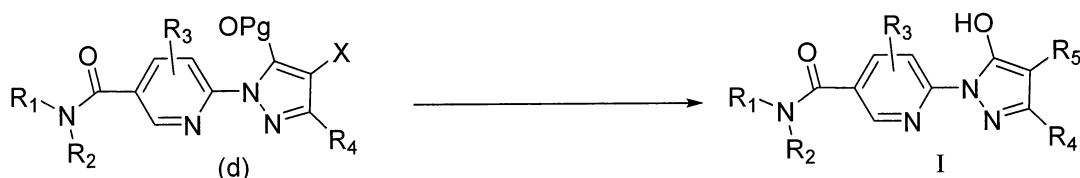
Sơ đồ B



Sơ đồ B thể hiện sự ghép nối hợp chất thích hợp theo công thức (b) và hợp chất thích hợp theo công thức (c) để tạo ra hợp chất có công thức I. Hợp chất thích hợp theo công thức (b) là chất trong đó R₁, R₂, và R₃ được định nghĩa trong công thức I hoặc tạo điều kiện cho R₁, R₂, và R₃ như được định nghĩa trong công thức I. Hợp chất thích hợp theo công thức (c) là chất trong đó R là H hoặc tốt hơn, là C₁₋₄ alkyl và R₄ và R₅ được định nghĩa trong công thức I hoặc tạo điều kiện cho R₅ như được định nghĩa trong công thức I. Để thuận tiện N,N-dimethylamino-acrylat được thể hiện nhưng nhóm đứt ra thích hợp bất kỳ trên acrylat có thể được sử dụng. Sự điều chế các hợp chất có công thức (b) và (c) dễ dàng được hiểu rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Ví dụ, hợp chất có công thức (b) và (c) được kết hợp trong dung môi, chẳng hạn cồn thấp hơn, ví dụ, metanol, ethanol, hoặc isopropanol, một cách tùy ý với sự có mặt của an axit, chẳng hạn axit hydrocloric. Thông thường, bazơ được bổ sung sau và phản ứng tiếp tục để tạo ra hợp chất có công thức I. Các bazơ thích hợp bao gồm các amin hữu cơ, chẳng hạn bazơ của Hunig, trietylamin, và các chất tương tự. Phản ứng có thể một cách tùy ý được gia nhiệt nếu cần thiết trong điều kiện axit hoặc bazơ.

Sơ đồ C



Sơ đồ C thể hiện sự ghép nối hợp chất thích hợp theo công thức (d) và axit R₅-boronic hoặc boronic este thích hợp để tạo ra hợp chất có công thức I. Hợp chất thích

hợp theo công thức (d) là chất trong đó R_1 , R_2 , R_3 , và R_4 được định nghĩa trong công thức I hoặc tạo điều kiện cho R_1 , R_2 , R_3 , và R_4 như được định nghĩa trong công thức I, X là nhóm đứt ra, chẳng hạn halo, cụ thể là clo và bromo, và Pg là nhóm bảo vệ thích hợp, chẳng hạn metyl. Việc lựa chọn và loại bỏ các nhóm bảo vệ thích hợp là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Axit R_5 -boronic hoặc boronic este thích hợp là chất trong đó R_5 như được định nghĩa trong công thức I hoặc tạo điều kiện cho R_5 như được định nghĩa trong công thức I. Các phản ứng này thông thường được biết đến là phản ứng Suzuki và là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Trong khi phản ứng Suzuki được thể hiện trên Sơ đồ C nên được hiểu rằng liên kết cacbon-cacbon khác tạo ra các phản ứng ghép nối có thể được sử dụng để tạo ra các hợp chất có công thức I. Trong một bước, không được thể hiện, sản phẩm của hợp chất (d) từ liên kết cacbon-cacbon tạo ra phản ứng được thể hiện trên Sơ đồ C được khử bảo vệ để tạo ra hợp chất có công thức I.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận thấy rằng hợp chất có công thức I có thể được tạo ra theo nhiều cách để ~~further~~ tạo ra các hợp chất có công thức I. Các phản ứng này bao gồm thủy phân, oxy hóa, khử, alkyl hóa, este hóa, amit hóa, sulfonat hóa, và các phản ứng tương tự.

Cũng, theo bước tùy ý, không được thể hiện, các hợp chất có công thức I có thể được chuyển hóa thành muối được dụng bởi các phương pháp là đã biết và được hiểu rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

VÍ DỤ THỰC HIỆN SÁNG CHẾ

Các ví dụ sau nhằm để minh họa và không làm giới hạn, và thể hiện các phương án cụ thể của sáng chế.

Các phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton (Proton nuclear magnetic resonance - NMR) đã thu được đối với nhiều hợp chất trong số các hợp chất trong các ví dụ sau. Các độ dịch chuyển hóa học đặc trưng (δ) được cho ở đơn vị phần trên một triệu trường thấp từ tetrametylsilan bằng cách sử dụng các chữ viết tắt thông thường cho ký hiệu của các đỉnh chính, bao gồm s (đơn), d (đôi), t (ba), q (bốn), m (đa), và br (rộng). Các chữ viết tắt được sử dụng cho các dung môi thông thường: $CDCl_3$ (cloform-*d*), DMSO-*d*6 (đoterodimetylsulfoxit), CD_3OD (metanol-*d*4), và THF-*d*8 (đoterotetrahydrofuran). Các chữ viết tắt khác có nghĩa thông thường của chúng trừ khi được chỉ ra khác, ví dụ, HOBT là 1-hydroxybenzotriazol, EDC là 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimit,

thông thường được sử dụng làm muối hydroclorit của nó, DMSO là dimethylsulfoxit, v.v. Phổ khối, trừ khi được chỉ ra khác, được ghi bằng cách sử dụng ion hóa tia điện tử (electrospray ionization - ESI) hoặc ion hóa hóa học tại áp suất khí quyển.

Các ví dụ dưới đây được thực hiện trong các bình thích và thông thường được khuấy trộn. Trong trường hợp được chỉ ra, các sản phẩm của các quy trình điều chế nhất định và các ví dụ được tinh lọc bởi phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) kích hoạt bởi khối lượng (ví dụ, Pump: Nüracs™ 2525; MS: ZQ™; Software: MassLynx™), phương pháp sắc ký cột nhanh, hoặc phương pháp sắc ký lớp mỏng điều chế (TLC). Phương pháp sắc ký pha đảo có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các hệ thống khác nhau, bao gồm trên cột (Gemini™ 5 μ C18 110A, Axia™, ID30 x 75 mm, 5 μ) trong các điều kiện axit, rửa giải bởi các pha động axetonitril (ACN) và nước chứa lần lượt 0,035% và 0,05% axit trifloaxetic (TFA), hoặc 0,1% axit formic (FA) trong 20/80(v/v – thể tích/thể tích) nước/metanol hoặc trong các điều kiện bazơ, rửa giải bởi các pha động nước và 20/80 (v/v) nước/axetonitril, cả hai chứa 10 mM NH₄HCO₃; hoặc (XLựa chọn™ C18, 5 μ , ID30x75mm) trong các điều kiện axit, rửa giải bởi các pha động ACN và nước chứa 0,1% FA hoặc trong các điều kiện bazơ, rửa giải bởi 0,1% amoni hydroxit trong nước (pH=9,5-10) và 0,1% amoni hydroxit trong ACN (pH=9,5-10). Sau khi tách bởi phương pháp sắc ký, dung môi được loại bỏ và sản phẩm được thu nhờ làm bay hơi sản phẩm chứa các phân đoạn (ví dụ, GenVac™), máy bay hơi quay, bình bay hơi, khô lạnh hóa, v.v.

Chế phẩm 6 axit 6-hydrazinylnicotinic

Hỗn dịch của axit 6-clonicotinic (30,0 g, 189 mmol) trong 1,4-dioxan (29,0 mL) được xử lý bởi hydrazin hydrat (134 mL, 1,51 mol) và được gia nhiệt đến 90°C qua đêm. Hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ môi trường và sau đó trong đá trong 30 phút. Sự tạo thành chất kết tủa được thúc đẩy bằng cách khắc mòn phía bên của the ống nghiệm và chất kết tủa được lọc và được tái pha huyền phù trong EtOH (500 mL) bằng cách khuấy trộn mạnh. Hỗn dịch kết quả được lọc. Chất kết tủa được hòa tan trong nước (300 mL) và HCl (6N) được bổ sung cho đến khi pH = 1. Độ pH sau đó được điều chỉnh bằng 5 bởi NaOH (50%, có nước) và hỗn dịch kết quả được khuấy trộn trong 1 giờ. Các chất rắn được thu thập bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất đề mục (16,65 g, 57,7 % hiệu suất) là chất rắn trắng xám. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 6,70 (d, 1 H) 7,86 (dd, $J=8,97$, 2,15 Hz, 1 H) 8,32 (br. s, 1 H) 8,52 (d, $J=1,77$ Hz, 1 H), MS m/z $[M+H]^+$ 154,

Chế phẩm 7 axit 6-(4-(4-xyanophenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic

Trộn axit 6-hydrazinylnicotinic (6,00 g, 39,2 mmol) và etyl 2-(4-xyanophenyl)-3-(dimethylamino)acrylat (10,05 g, 41,1 mmol) và 2-propanol (80 mL) và được xử lý bởi 1,85% axit hydrocloric (77 mL, 39,2 mmol). Phản ứng được khuấy trộn tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ, sau đó bazơ Hunig (34,1 mL, 196 mmol) được bổ sung vào hỗn dịch, thể này trở nên đồng nhất. Hỗn hợp này được khuấy trộn trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bởi isopropyl axetat (2×150 mL). Các lớp hữu cơ được trộn được chiết xuất nhờ nước (40 mL) và các lớp nước được trộn được cô đặc trong chân không để tạo ra chất rắn. Chất rắn được tán bột với 1N HCl (300 mL), được lọc và được rửa nhờ nước (20 mL), sau đó được pha quánh trong ethanol (350 mL) và tạo hạt qua đêm. Chất rắn được thu thập bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất đề mục (9,20 g, 77 % hiệu suất) là chất rắn nâu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,79 (d, $J=8,34$ Hz, 2 H) 8,14 (br. s, 2 H) 8,47 (d, $J=7,07$ Hz, 1 H) 8,71 (br. s, 2 H) 8,97 (s, 1 H) 13,44 (br. s, 1 H) 13,60 (br. s, 1 H), MS $[M+H]^+$ 307,

Chế phẩm 50 etyl 2-(4-xyanophenyl)-3-(dimethylamino)acrylat

Trộn etyl 2-(4-xyanophenyl)axetat (25 g, 0,132 mol) with DMF-DEA (60 mL) và được gia nhiệt đến 70°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và được cô đặc và sau đó được tinh lọc bởi phương pháp sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất đề mục (20 g, 62%) là chất rắn. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,71 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,29 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 4,03 (q, $J=6,8$ Hz, 2H), 2,67 (s, 6H), 1,13 (t, $J=6,8$ Hz, 3H),

Chế phẩm 51 5-bromo-2-hydrazinyl-4-methylpyridin

Trộn 5-bromo-2-clo-4-methylpyridin (15,0 g, 72,46 mmol) và EtOH (60 mL) và bổ sung hydrazin hydrat (85%, 45 mL) và khuấy trộn tại 120°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để tạo ra phần dư, phần dư này được chiết xuất bởi EtOAc ($50 \text{ mL} \times 2$) và nước ($50 \text{ mL} \times 2$). Sau đó các lớp hữu cơ được trộn được chiết xuất bởi nước muối, được làm khô nhờ Na_2SO_4 và được cô đặc để tạo ra phần dư, phần dư này được tinh lọc bởi phương pháp sắc ký cột nhanh (xăng: EtOAc = 10:1 to 1:5) để tạo ra hợp chất đề mục (7,8 g, 53%).

Chế phẩm 52 4-(1-(5-bromo-4-methylpyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)benzonitril

Trộn 5-bromo-2-hydrazinyl-4-methylpyridin (6,0 g, 29,85 mmol) và isopropanol (100 mL) và bổ sung ethyl 2-(4-xyanophenyl)-3-(dimethylamino)acrylat (8,02 g, 32,84 mmol) và HCl dung dịch (có nước, 1,85%, 49,75 mL) và khuấy trộn tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó DIEA (19,40 g, 149,25 mmol) được bổ sung. Sau khoảng 30 phút phản ứng được làm bay hơi để tạo ra phần dư, phần dư này được chiết xuất bởi EtOAc (50 mLx2) và nước (50 mLx2), các lớp EtOAc được trộn và rửa bởi nước muối, được làm khô nhờ Na₂SO₄ để tạo ra phần dư, phần dư này được tinh lọc bởi phương pháp sắc ký cột nhanh (xăng: EtOAc 5:1-1:8) để tạo ra hợp chất đề mục (8,67 g, 82,04%).

Chế phẩm 53 4-(1-(5-bromo-4-methylpyridin-2-yl)-5-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metoxy)-1H-pyrazol-4-yl)benzonitril

Trộn 4-(1-(5-bromo-4-methylpyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)benzonitril (8,67 g, 24,49 mmol), THF(100 mL), (trimethylsilyl)etoxy)metyl clorit (8,91 g, 48,98 mmol), và trietylamin (7,42 g, 73,47 mmol) và khuấy trộn tại nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm bay hơi trong chân không để tạo ra phần dư, phần dư này được chiết xuất bởi EtOAc (100 mLx2) và nước (100 mLx2), các lớp EtOAc được rửa bởi nước muối, được làm khô nhờ Na₂SO₄, được làm bay hơi để tạo ra phần dư, phần dư này được tinh lọc bởi phương pháp sắc ký cột nhanh trên gel silic (xăng: EtOAc 10:1-1:3) để tạo ra hợp chất đề mục (10,5 g, 88,2%).

Chế phẩm 54 metyl 6-(4-(4-xyanophenyl)-5-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metoxy)-1H-pyrazol-1-yl)-4-metylnicotinat

Trộn 4-(1-(5-bromo-4-methylpyridin-2-yl)-5-((2-(trimethylsilyl)etoxy)metoxy)-1H-pyrazol-4-yl)benzonitril (10,0 g, 20,66 mmol), DMF (60 mL) và MeOH(60 mL) Sau đó bổ sung trietylamin (6,26 g, 61,98 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (756,2 mg, 1,033 mmol). Hỗn hợp này được khuấy trộn tại 120°C trong 1 MPa của CO qua đêm. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không để tạo ra phần dư, phần dư này được trộn với nước, được lọc, và hỗn hợp có nước này được chiết xuất bởi EtOAc (100 mLx2). các lớp EtOAc được trộn được rửa bởi nước muối và được làm khô (Na₂SO₄), và được cô đặc để tạo ra hợp chất đề mục (8,67 g).

Chế phẩm 55 6-(4-(4-xyanophenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)-4-metylnicotinic axit

Trộn metyl 6-(4-(4-xyanophenyl)-5-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metoxy)-1H-pyrazol-1-yl)-4-metylnicotinat (8,67 g, 25,96 mmol), metanol (50 mL), nước (50 mL) và LiOH (3,27 g, 77,87 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trộn tại nhiệt độ phòng trong 6 giờ và tại 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để loại bỏ hầu hết metanol và sau đó pH được điều chỉnh đến 3 bằng cách bổ sung 3N HCl để tạo ra chất rắn. Chất rắn được thu thập bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất đề mục (4,3 g, 51,76%).

Chế phẩm 56 etyl 2-(4-xyanophenyl)axetat

Trộn etyl 2-(4-bromophenyl)axetat (30 g, 0,123 mol) và NMP (200 mL). Sau đó CuCN (33 g, 0,370 mol) được bổ sung theo các phần và sau đó được khử khí và được tái nạp đầy bởi nitơ ba lần. Sau đó CuI (4,7 g, 0,0247 mol) được bổ sung trong một phần. Phản ứng được khử khí và được tái nạp đầy bởi nitơ ba lần và sau đó được gia nhiệt đến 160°C trong 4 giờ. Sau đó phản ứng được gia nhiệt đến 180°C trong 3 giờ nữa. Dung dịch sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với EtOAc (500 mL) và nước (500 mL). Sau khi khuấy trộn trong 10 phút, phản ứng được lọc và lớp có nước được chiết xuất bởi EtOAc (500 mLx2). Các lớp hữu cơ được trộn được rửa bởi nước muối, được làm khô nhờ Na₂SO₄ và được cô đặc thành chất khô để tạo ra hợp chất đề mục (31 g, 66,5%) là chất rắn màu nâu.

Chế phẩm 67 tert-butyl 6,6-diflo-4-metyl-1,4-diazepan-1-carboxylat

Trộn tert-butyl 6,6-diflo-1,4-diazepan-1-carboxylat (49 mg, 0,207 mmol) và natri xyanoborohydrit (52 mg, 0,83 mmol) trong THF (1,5 mL) và bổ sung 37% có nước formaldehyt (0,077 mL, 1,037 mmol) và axit axetic (0,018 mL, 0,311 mmol) và sau đó được khuấy trộn tại 20°C trong 16 giờ. Sau đó metanol (300 µL) được bổ sung và hỗn hợp này được cô đặc trong chân không để tạo ra phần dư, phần dư này được hấp thụ trong etyl axetat (40 mL), được rửa bởi natri bicacbonat bão hòa có nước (50 mL) và nước muối, được làm khô bởi magiê sulfat và được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất đề mục (51 mg, 0,204 mmol, 98 %) là dầu trong, không màu. MS: 251 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 2,50 (s, 3 H) 2,73 (d, J=4,8 Hz, 2 H) 2,92 (t, J=13,5 Hz, 2 H) 3,55 (d, J=4,8 Hz, 2 H) 3,75 - 3,94 (m, 2 H),

Chế phẩm 68 6,6-diflo-1-metyl-1,4-diazepan

Trộn dung dịch của tert-butyl 6,6-diflo-4-metyl-1,4-diazepan-1-carboxylat (50 mg, 0,200 mmol) trong diclometan (2 mL) và 4 M HCl trong dioxan (0,4 mL, 1,6 mmol)

và the dung dịch được khuấy trộn tại 20°C trong 21 giờ. Phản ứng sau đó được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất đề mục là hydroclorit axit muối, chất này được sử dụng mà không cần tinh lọc tiếp. MS: 151 (M+H).

Chế phẩm Metyl 2-(4-xyano-5-flo-2-metylphenyl)axetat

Trộn 4-bromo-2-flo-5-metylbenzonitril (4 g, 18,69 mmol) và dimetyl malonat (29,9 mL, 262 mmol). Trong khi làm sạch hỗn hợp này bởi nitơ, được bổ sung kali cacbonat (3,87 g, 28,0 mmol), kali hydrocacbonat (2,81 g, 28,0 mmol), tri-tert-butylphosphoni tetrafloborat (0,119 g, 0,411 mmol), và bis(dibenzylidinaxeton)paladi (0) (0,118 g, 0,206 mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong bình ngâm dầu tại 170 °C trong 3 giờ, sau đó được làm mát, được pha loãng với etyl axetat, và được lọc thông qua Celite®. Phần lọc được cô đặc và phần dư được hòa tan trong EtOAc, được chiết xuất bởi 1M natri hydroxit có nước (2x), hai lần bởi 10% natri clorit có nước, và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô nhờ natri sulfat, được lọc, và được cô đặc trong chân không, sau đó được tinh lọc bởi phương pháp sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất đề mục (1,67 g, 43%) là dầu trong không màu. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,67 (s, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 7,10 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 7,42 (d, *J*=6,32 Hz, 1 H),

Chế phẩm 69 metyl 2-(4-xyano-3-flo-2-metylphenyl)axetat

Trộn 4-bromo-2-flo-3-metylbenzonitril (2 g, 9,34 mmol), dimetyl malonat (12,28 mL, 107 mmol), kali cacbonat (1,937 g, 14,02 mmol) và kali hydrocacbonat (1,403 g, 14,02 mmol). Khí nitơ được sục mạnh qua hỗn hợp trong 1 phút và sau đó tri-tert-butylphosphoni tetrafloborat (0,030 g, 0,103 mmol), và bis(dibenzylidinaxeton)paladi (0) (0,027 g, 0,047 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt trong bình ngâm dầu (170°C) và được khuấy trộn trong 1 giờ, sau đó được làm mát đến nhiệt độ môi trường và được pha loãng với EtOAc (80 mL). Lớp EtOAc được gạn và được đi qua vòi của Celite® (xấp xỉ rộng 7 cm và dày 1,5 cm). Chất kết tủa tối màu vón cục còn lại trong the ống nghiệm được pha loãng với các phần EtOAc bổ sung và được nghiền bằng sóng âm cho đến khi hỗn dịch mịn được tạo ra. Bột tán EtOAc cũng được đi qua vòi Celite®. Các chất hữu cơ đã được trộn từ bước lọc được cô đặc trong chân không tại xấp xỉ 40°C và sau đó tại 90°C trong 45 phút để tạo ra phần dư. Phần dư được tinh lọc bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất đề mục (1,05 g, 5,07 mmol, 54,2 %) là dầu trong không màu. ¹H NMR

(400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 2,17 (d, $J=2,27$ Hz, 3 H) 3,63 (s, 3 H) 3,91 (s, 2 H) 7,29 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 7,71 (t, $J=7,33$ Hz, 1 H)

Chế phẩm 70 metyl 2-(4-xyano-5-flo-2-metylphenyl)-3-(dimetylamino)acrylat

Trộn metyl 2-(4-xyano-5-flo-2-metylphenyl)axetat (5,00 g, 24,13 mmol), 1,1-dimetoxy-N,N-dimetylmetanamin (32,2 mL, 241 mmol), và lithi clorit (0,102 g, 2,413 mmol) và được gia nhiệt đến 105°C. Sau 2 giờ hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được pha loãng lặp lại với EtOAc (30 mL) và được cô đặc để tạo ra dầu. Dầu được hòa tan trong EtOAc (50 mL) và được rửa bởi nước, 10% natri clorit có nước, và sau đó nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô nhờ natri sulfat, được lọc, và được cô đặc thành tạo ra dầu màu đỏ đậm, dầu này được tinh thể hóa để tạo ra hợp chất đề mục là chất rắn màu vàng (6,1 g, 23,26 mmol, 96 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,10 (s, 3 H) 2,34 (s, 1 H) 2,54 - 2,81 (m, 6 H) 3,50 (s, 3 H) 7,20 (d, $J=10,11$ Hz, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,72 (d, $J=7,07$ Hz, 1 H), ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263,2,

Chế phẩm 71 axit 6-(4-(4-xyano-3-flo-2-metylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic

Trộn axit 6-hydrazinylnicotinic (1,10 g, 7,18 mmol), metyl 2-(4-xyano-3-flo-2-metylphenyl)-3-(dimetylamino)acrylat (2,072 g, 7,90 mmol), 2-propanol (18 mL), và 0,5M axit hydrocloric có nước (17,24 mL, 8,62 mmol). Sau 2 giờ, N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (6,26 mL, 35,9 mmol) được bổ sung. Sau 1 giờ nữa hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và được rửa hai lần bởi IPAc. Pha nước được axit hóa đến xấp xỉ pH= 3,5 và được khuấy trộn trong 30 phút để tạo ra chất rắn, chất này được thu thập bằng cách lọc, được rửa bởi nước, ethanol, và các heptan, và được làm khô qua đêm trong chân không để tạo ra hợp chất đề mục (1,60 g, 66%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,34 (d, $J=2,27$ Hz, 3 H) 7,64 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 7,69 - 7,80 (m, 1 H) 8,26 (br. s, 1 H) 8,48 (br. s, 2 H) 8,98 (t, $J=1,52$ Hz, 1 H) 13,45 (br. s, 2 H), ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339,2,

Chế phẩm 72 axit 6-(4-(4-xyano-5-flo-2-metylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic

Trộn axit 6-hydrazinylnicotinic (0,73 g, 4,77 mmol), metyl 2-(4-xyano-5-flo-2-metylphenyl)-3-(dimetylamino)acrylat (1,375 g, 5,24 mmol), 2-propanol (18 mL), và 0,5M axit hydrocloric có nước (11,44 mL, 5,72 mmol). Sau 2 giờ, N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (4,15 mL, 23,83 mmol). Sau 1 giờ hỗn hợp phản ứng được pha

loãng với nước và được rửa bởi IPAc hai lần. Pha nước được axit hóa đến xấp xỉ pH= 3,5 và được khuấy trộn trong 30 phút để tạo ra chất rắn, chất này được thu thập bằng cách lọc, được rửa bởi nước, ethanol, và các heptan, và được làm khô qua đêm trong chân không để tạo ra hợp chất đề mục (1,20 g, 74%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,41 (s, 3 H) 7,74 (d, $J=7,07$ Hz, 1 H) 7,91 (d, $J=11,62$ Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,37 - 8,47 (m, 1 H) 8,47 - 8,56 (m, 1 H) 8,96 (dd, $J=2,15, 0,88$ Hz, 1 H), ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339,2,

Chế phẩm 73 methyl 2-(4-xyano-5-flo-2-metylphenyl)axetat

Trộn 4-bromo-2-flo-5-metylbenzonitril (4 g, 18,69 mmol) và dimetyl malonat (29,9 mL, 262 mmol) và được làm sạch bởi nitơ. Kali cacbonat (3,87 g, 28,0 mmol), kali hydrocacbonat (2,81 g, 28,0 mmol), tri-tert-butylphosphoni tetrafloroborat (0,119 g, 0,411 mmol), và bis(dibenzylidinaxeton)paladi(0) (0,118 g, 0,206 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt trong bình ngâm dầu tại 170 °C. Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm mát, được pha loãng với etyl axetat, và được lọc thông qua Celite®. Phần lọc được cô đặc và phần dư được hòa tan trong EtOAc. Dung dịch hữu cơ được rửa bởi 1N natri hydroxit có nước (2x), hai lần bởi 10% natri clorit có nước, và sau đó nước muối. Pha hữu cơ được làm khô nhờ natri sulfat, được lọc, và được cô đặc trong chân không để tạo ra phần dư, phần dư này được tinh lọc bởi phương pháp sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất đề mục (1,67 g, 43%) là dầu trong không màu. ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,67 (s, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 7,10 (d, $J=9,60$ Hz, 1 H) 7,42 (d, $J=6,32$ Hz, 1 H),

Chế phẩm 74 methyl 2-(4-xyano-3-flo-2-metylphenyl)axetat

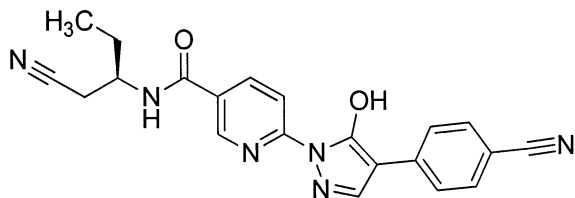
Trộn 4-bromo-2-flo-3-metylbenzonitril (2 g, 9,34 mmol), dimetyl malonat (12,28 mL, 107 mmol), kali cacbonat (1,937 g, 14,02 mmol) và kali hydrocacbonat (1,403 g, 14,02 mmol). Được làm sạch bởi nitơ trong 1 phút và sau đó tri-tert-butylphosphoni tetrafloroborat (0,030 g, 0,103 mmol), và bis(dibenzylidinaxeton)paladi (0) (0,027 g, 0,047 mmol) được bổ sung. Phản ứng được thực hiện trong bình ngâm dầu được gia nhiệt trước (170°C). Sau 1 giờ hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ môi trường và được pha loãng với EtOAc (80 mL). Lớp EtOAc được gạn và được đi qua vôi của Celite® (xấp xỉ rộng 7 cm và dày 1,5 cm). Chất kết tủa tối màu vón cục còn lại trong ống nghiệm được pha loãng với các phần EtOAc bổ sung và được nghiền bằng sóng âm cho đến khi hỗn dịch mịn được tạo ra. Bột tán EtOAc cũng được đi qua Celite®

vòi và sau đó được cô đặc trong chân không tại xấp xỉ 40°C và sau đó tại 90°C trong 45 phút để tạo ra phần dư, phần dư này được tinh lọc bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất đề mục (1,05 g, 5,07 mmol, 54,2 %) là dầu trong không màu. ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 2,17 (d, *J*=2,27 Hz, 3 H) 3,63 (s, 3 H) 3,91 (s, 2 H) 7,29 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H) 7,71 (t, *J*=7,33 Hz, 1 H),

Chế phẩm 75 metyl 2-(4-xyano-3-flo-2-metylphenyl)-3-(dimetylamino)acrylat

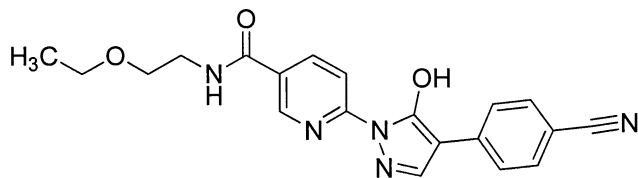
Trộn metyl 2-(4-xyano-3-flo-2-metylphenyl)axetat (10,0 g, 48,3 mmol), 1,1-dimetoxy-N,N-dimetylmetanamin (17,25 g, 145 mmol), và chất rắn lithi clorit (0,205 g, 4,83 mmol) và được gia nhiệt đến 105 °C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này được làm mát đến 10 °C và nước (210 mL) được bổ sung từ từ. Chất rắn được thu thập bằng cách lọc chân không, được hòa tan trong DCM và được tinh lọc bởi cột phương pháp sắc ký để tạo ra hợp chất đề mục (7,95 g, 63%) là chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,07 (d, *J*=2,53 Hz, 3 H) 2,54 - 2,86 (m, 6 H) 3,50 (s, 3 H) 7,10 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,63 - 7,66 (m, 1 H), ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 263,2,

Ví dụ tham khảo 74 (R)-N-(1-xyanobutan-2-yl)-6-(4-(4-xyanophenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinamit



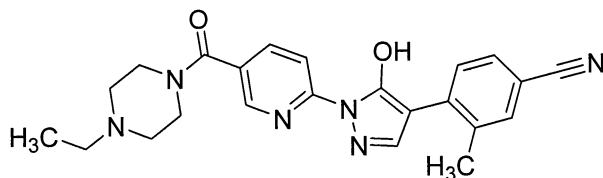
Trộn axit 6-(4-(4-xyanophenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic (29 mg, 0,095 mmol), EDCI (27,2 mg, 0,142 mmol), HOBT (19,2 mg, 0,142 mmol) trong DMF (1 mL) và bổ sung N,N-diisopropyl etylamin (66,0 μL, 0,379 mmol). Sau đó (R)-3-aminopentanenitril (13,9 mg, 0,142 mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy trộn tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh lọc bởi HPLC điều chế (SunFire™ C18, 5 μm, ID 30 mm x 75 mm) bằng cách sử dụng gradien của 40-65% ACN (với 0,035% TFA) trong nước (với 0,05% TFA) để tạo ra hợp chất đề mục (16,2 mg, 44%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,93 (t, *J*=7,33 Hz, 3 H) 1,67 (quin, *J*=7,20 Hz, 2 H) 2,70 - 2,95 (m, 2 H) 4,05 - 4,22 (m, 1 H) 7,80 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H) 8,15 (br. s, 2 H) 8,41 - 8,86 (m, 4 H) 8,94 (s, 1 H), MS *m/z* [M+H]⁺ 387,2,

Ví dụ tham khảo 112 6-(4-(4-xyanophenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2-etoxyetyl)nicotinamit



Trộn axit 6-(4-(4-xyanophenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic (100 mg, 0,327 mmol), EDCI (94,0 mg, 0,490 mmol), và HOBT (66,2 mg, 0,490 mmol) trong DMF (2,5 mL) và bổ sung N,N-diisopropyl etylamin (227 μ L, 1,306 mmol). Sau đó 2-etoxyethanamin (43,7 mg, 0,490 mmol) được bổ sung và phản ứng được cho phép khuấy trộn tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với nước (3,5 mL) và được axit hóa đến pH thích hợp = 4 để tạo ra chất rắn, chất này được thu thập bằng cách lọc, được rửa bởi nước, MeOH, và diethyl ete để tạo ra hợp chất đề mục. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,04 (t, $J=6,95$ Hz, 3 H) 3,33 - 3,41 (m, 4 H) 3,41 - 3,48 (m, 2 H) 7,70 (d, $J=8,34$ Hz, 2 H) 8,06 (d, $J=7,07$ Hz, 2 H) 8,26 - 8,49 (m, 2 H) 8,58 (br. s, 1 H) 8,71 (t, $J=5,18$ Hz, 1 H) 8,77 - 8,93 (m, 1 H) 12,95 - 13,90 (m, 1 H), MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378,1,

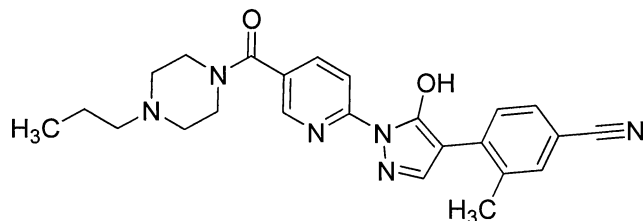
Ví dụ 282 4-(1-(5-(4-ethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-metylbenzonitril



Trộn axit 6-(4-(4-xyano-2-metylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic (0,524 g, 1,636 mmol) trong THF (3 mL) và bổ sung DMSO (1 mL) và DMAP (3,00 mg, 0,025 mmol) tiếp theo là bổ sung nhỏ giọt dung dịch CDI (0,292 g, 1,80 mmol) trong DMSO (1 mL). Dung dịch trong kết quả được khuấy trộn tại nhiệt độ môi trường trong 45 phút và phần bổ sung của CDI (73,0 mg, 0,450 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trộn trong tổng cộng 2 giờ và 1-ethylpiperazin (0,270 mL, 2,127 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp kết quả được khuấy trộn trong 4,5 giờ và sau đó được pha loãng với nước (6 mL, nhỏ giọt), được axit hóa đến pH = 7 bởi 6N axit hydrocloric có nước, và sau đó còn được pha loãng với nước (4 mL) để tạo ra chất rắn. Chất rắn được lọc và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất đề mục (0,613 g, 90%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,06 (t, $J=7,07$ Hz, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 2,53 - 2,63 (m, 4 H) 3,57 (br. s, 6 H) 7,61 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,90 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 8,02

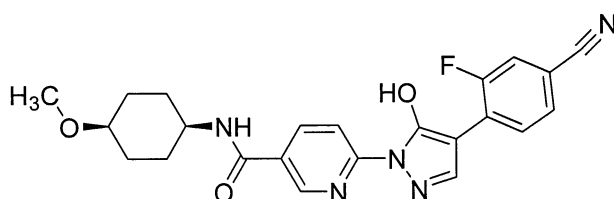
(dd, $J=8,59$, 2,27 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,42 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 8,52 (d, $J=1,77$ Hz, 1 H); MS (M+H)⁺ 417,

Ví dụ 2834-(5-hydroxy-1-(5-(4-propylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metylbenzonitril



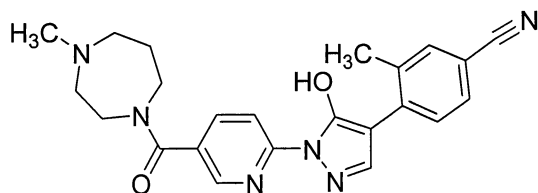
Trộn axit 6-(4-(4-xyano-2-metylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic (0,5 g, 1,561 mmol), N1-((etylmino)metylen)-N3,N3-dimetylpropane-1,3-diamin hydroclorit (0,449 g, 2,342 mmol), HOBT (0,359 g, 2,342 mmol) và 1-propylpiperazin dihydrobromit (0,543 g, 1,873 mmol) trong DMF (1,56 mL) và bổ sung DIPEA (1,09 mL, 6,24 mmol) để tạo ra dung dịch màu cam. Sau khi khuấy trộn trong 20 phút hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 60°C trong 3 giờ, sau đó được pha loãng với nước (5 mL) và được axit hóa bởi 6N axit hydrocloric có nước đến pH 6 và được khuấy trộn tại nhiệt độ môi trường trong 30 phút để tạo ra chất rắn. Chất rắn được thu thập bằng cách lọc, được rửa bởi nước (3 mL) và được pha huyền phù trong ACN (10 mL). Hỗn dịch được xử lý bởi 1N axit hydrocloric có nước (2 mL) và được gia nhiệt đến 40°C. Etyl ete sau đó được bổ sung cho đến khi hỗn hợp này trở nên hơi đục (xấp xỉ 8 mL) và sau đó được cho phép làm mát đến nhiệt độ môi trường để tạo ra chất rắn, và sau đó được làm mát trong bình ngâm đá trong 30 phút. Chất rắn được thu thập bằng cách lọc và được làm khô trong chân không tại 80°C trong 1,5 giờ để tạo ra hợp chất đề mục là muối hydroclorit (81,3 mg, 0,174 mmol, 11,15 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,92 (t, $J=7,45$ Hz, 3 H) 1,64 - 1,79 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,81 - 3,20 (m, 4 H) 3,21 - 4,90 (m, 6 H) 7,67 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H) 7,71 - 7,91 (m, 2 H) 7,93 - 8,74 (m, 4 H) 10,75 (br. s, 1 H) 13,23 (br. s, 1 H); [M+H]⁺ 431,

Ví dụ tham khảo 284 6-(4-(4-xyano-2-flophenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)-N-((1s,4s)-4-metoxycyclohexyl)nicotinamit



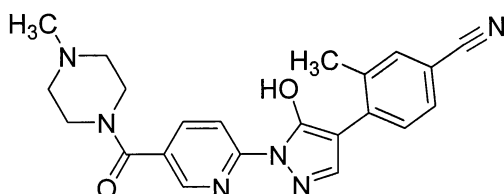
Trộn EDC (115 mg, 0,601 mmol), HOBT (27,1 mg, 0,200 mmol), (cis)-4-metoxycyclohexanamin hydroclorit (66,4 mg, 0,401 mmol) và 6-(4-(4-xyano-2-flophenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic axit (65 mg, 0,200 mmol) trong DMF (0,8 mL) và sau đó bổ sung DIPEA (0,175 mL, 1,002 mmol). Sau 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được tinh lọc bởi HPLC điều chế (ACN/nước với axit formic) để tạo ra hợp chất đề mục (23 mg, 0,053 mmol, 26,3 %) là chất rắn nâu vàng. MS: 436 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,34 - 1,48 (m, 2 H) 1,49 - 1,65 (m, 4 H) 1,76 - 1,88 (m, 2 H) 3,17 (s, 3 H) 3,31 (br. s, 1 H) 3,73 - 3,87 (m, 1 H) 7,62 (dd, *J*=8,2, 1,6 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J*=11,7, 1,6 Hz, 1 H) 8,16 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H) 8,31 - 8,44 (m, 3 H) 8,55 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H) 8,84 (dd, *J*=2,0, 1,0 Hz, 1 H) 13,71 (br. s, 1 H),

Ví dụ 287 4-(5-hydroxy-1-(5-(4-metyl-1,4-diazepan-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metylbenzonitril



Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 284 bằng cách sử dụng 1-metyl-1,4-diazepan và axit 6-(4-(4-xyano-2-metylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic để tạo ra muối axit formic (67 mg, 0,145 mmol, 77 %) là chất rắn trắng xám. MS: 417 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,88 (br. s, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,54 (br. s, 2 H) 2,86 (d, *J*=17,7 Hz, 3 H) 3,01 (br. s, 1 H) 3,39 - 3,76 (m, 5 H) 7,45 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,78 - 7,91 (m, 2 H) 8,04 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H) 8,42 (br. s, 2 H) 11,65 (br. s, 1 H)

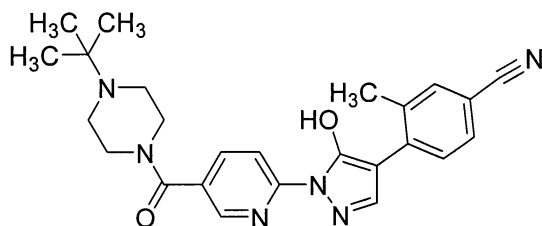
Ví dụ 290 4-(5-hydroxy-1-(5-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metylbenzonitril



Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 284 bằng cách sử dụng 1-metylpiperazin và axit 6-(4-(4-xyano-2-metylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic để tạo ra muối axit formic (22 mg, 0,055 mmol, 43,8

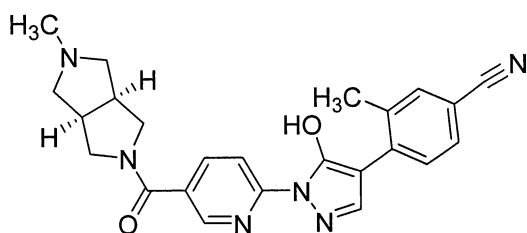
%) là chất rắn trắng. MS: 403 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 3,28 - 3,70 (m, 8 H) 7,62 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,90 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 8,02 (dd, $J=8,6$, 2,3 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,43 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H) 8,52 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) 12,74 (br. s, 1 H),

Ví dụ 291 4-(1-(5-(4-(tert-butyl)piperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril



Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ 284 bằng cách sử dụng 1-t-butyl piperazin và axit 6-(4-(4-xyano-2-methylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic để tạo ra muối axit formic (53 mg, 0,119 mmol, 76 %) là chất rắn trắng. MS: 445 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,10 (s, 9 H) 2,43 (s, 3 H) 2,71 (br. s, 4 H) 3,57 (br. s, 4 H) 7,56 - 7,62 (m, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,94 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 7,98 - 8,07 (m, 2 H) 8,42 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H) 8,52 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H) 12,42 (br. s, 1 H),

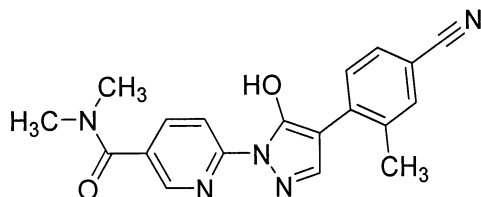
Ví dụ tham khảo 292 4-(5-hydroxy-1-(5-((3aR,6aS)-5-metyloctahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-2-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril



Trộn axit 6-(4-(4-xyano-2-methylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic (50 mg, 0,156 mmol), N1-((etylmino)metylen)-N3,N3-dimetylpropan-1,3-diamin hydroclorit (90 mg, 0,468 mmol) và HOBt (21,09 mg, 0,156 mmol) trong DMF (0,8 mL) và bổ sung N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,056 mL, 0,468 mmol) và (3aR,6aS)-2-metyloctahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole (79 mg, 0,624 mmol). Sau 17 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DMSO (100 μL) và được tinh lọc bởi HPLC điều chế (ACN/nước với axit formic) để tạo ra hợp chất đề mục là 0,63 muối axit formic (60

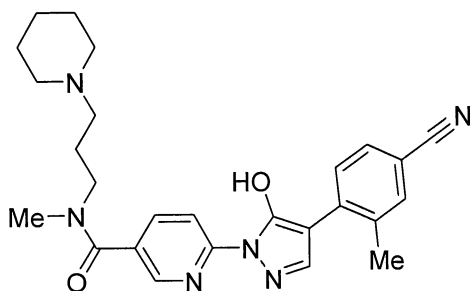
mg, 0,131 mmol, 84 %) là chất rắn nâu vàng. MS: 429 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 2,77 (br. s, 2 H) 2,91 (br. s, 4 H) 3,43 (br. s, 2 H) 3,67 (dd, $J=11,5, 6,4$ Hz, 2 H) 7,43 - 7,49 (m, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,94 (dd, $J=8,7, 2,4$ Hz, 1 H) 8,02 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 8,41 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H) 8,49 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H) 11,91 (br. s, 1 H),

Ví dụ tham khảo 301 6-(4-(4-xyano-2-metylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)-N,N-dimetylnicotinamit



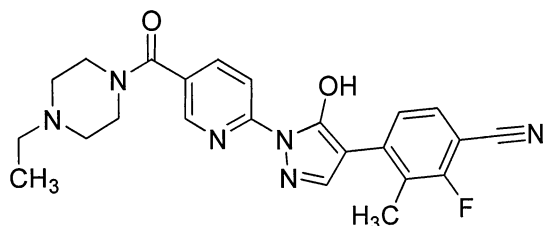
Trộn axit 6-(4-(4-xyano-2-metylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic (107 mg, 0,334 mmol), HOBT hydrat (77 mg, 0,501 mmol), N1-((etylimino)metylen)-N3,N3-dimetylpropane-1,3-diamin hydroclorit (96 mg, 0,501 mmol) trong DMF (2 mL), và bổ sung trietylamin (0,188 mL, 1,336 mmol), khuấy trộn tại nhiệt độ môi trường trong 5 phút và dimetylamin hydroclorit (54,5 mg, 0,668 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy trộn tại 50°C trong 3 giờ, sau đó được làm mát đến nhiệt độ môi trường và được pha loãng với MeOH (5mL), nước (5mL), và được axit hóa đến pH 5 bằng cách sử dụng 1N axit hydrocloric có nước, để tạo ra chất rắn, chất này được lọc, được rửa bởi nước, và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất đề mục (76,2 mg, 0,219 mmol, 66 %) là chất rắn trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 3,01 (br. s, 6 H) 7,65 (dd, $J=8,08, 1,52$ Hz, 1 H) 7,70 - 7,82 (m, 2 H) 8,02 - 8,20 (m, 2 H) 8,37 (br. s, 1 H) 8,56 (dd, $J=2,27, 0,76$ Hz, 1 H) 13,11 (br. s, 1 H), ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348,3,

Ví dụ tham khảo 303 6-(4-(4-xyano-2-metylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)-N-metyl-N-(3-(piperidin-1-yl)propyl)nicotinamit



Trộn axit 6-(4-(4-cyano-2-methylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic (70 mg, 0,219 mmol), HOBT hydrat (50,2 mg, 0,328 mmol), N1-((ethylimino)metylen)-N3,N3-dimetylpropane-1,3-diamin hydroclorit (62,8 mg, 0,328 mmol) trong DMF (1 mL), và bổ sung triethylamin (0,092 mL, 0,656 mmol), sau đó khuấy trộn tại nhiệt độ môi trường trong 5 phút và N-metyl-3-(piperidin-1-yl)propan-1-amin (0,085 mL, 0,437 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy trộn tại 50°C trong 3 giờ. Phản ứng thô sau đó được làm mát đến nhiệt độ môi trường và được pha loãng với DMSO (1 mL) và được tinh lọc thông qua HPLC điều chế (25-45% axetonitril trong nước, với axit trifloaxetic) để tạo ra hợp chất đề mục (61,5 mg, 0,134 mmol, 61,4%) là chất rắn nâu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,30 - 1,49 (m, 1 H) 1,68 (br. s, 3 H) 1,82 (br. s, 2 H) 1,93 - 2,07 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,88 - 3,15 (m, 7 H) 3,31 - 3,43 (m, 1 H) 3,45 - 3,58 (m, 3 H) 7,65 - 7,87 (m, 3 H) 8,04 - 8,67 (m, 4 H) 9,35 (br. s, 1 H), ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459,3,

Ví dụ 305 4-(1-(5-(4-ethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-flu-3-metylbenzonitril

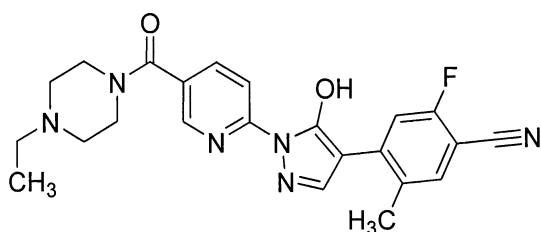


Trộn 6-(4-bromo-5-metoxi-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic axit (500 mg, 1,677 mmol), 2-flu-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril (876 mg, 3,35 mmol), THF (10,500 mL), và nước (3,50 mL) trong lọ nhỏ vi sóng. Khử khí bởi nito sau đó bổ sung [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]diclopaladi(II) (1093 mg, 1,677 mmol) và natri cacbonat (711 mg, 6,71 mmol). Phản ứng được khử khí thêm 2 phút, sau đó được đậy nắp và trải qua phát xạ vi sóng tại 110 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với EA (20 mL) và được rửa bởi nước (20 mL). Chất kết tủa được quan sát trong lớp có nước đã được lọc và các chất rắn được thu thập để tạo ra 6-(4-(4-cyano-3-flu-2-metylphenyl)-5-metoxi-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic axit (275 mg, 0,781 mmol, 46,5%) mà được làm khô trong chân không và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh lọc tiếp. ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353,2,

Trộn 6-(4-(4-cyano-3-fluoro-2-methylphenyl)-5-methoxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic axit (106 mg, 0,300 mmol), HOBt hydrat (68,9 mg, 0,450 mmol), N1-((ethylimino)metylen)-N3,N3-dimetylpropane-1,3-diamin hydroclorit (86 mg, 0,450 mmol), và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,157mL) trong DMF (1 mL) và khuấy trộn trong 5 phút. Hỗn hợp này sau đó được bổ sung vào 1-ethylpiperazin (68,5, 0,600 mmol). Sau 18 giờ hỗn hợp phản ứng được tinh lọc thông qua HPLC điều chế (20-40% axetonitril trong nước, với TFA) để tạo ra 4-(1-(5-(4-ethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-methoxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-fluoro-3-methylbenzonitril (70 mg, 0,156 mmol, 52%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 449,3,

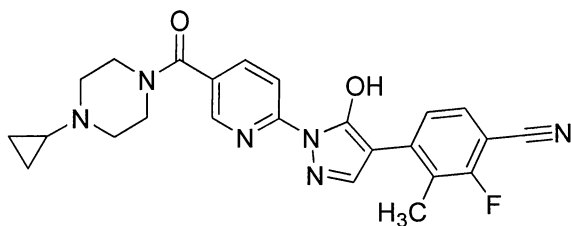
Trộn 4-(1-(5-(4-ethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-methoxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-fluoro-3-methylbenzonitril (70 mg, 0,156 mmol) và DMA (1561 μ L) sau đó bổ sung lithi clorit (66,2 mg, 1,561 mmol) và gia nhiệt tại 70°C qua đêm. Phản ứng thô sau đó được pha loãng với DMSO (500 μ L) và được tinh lọc thông qua HPLC điều chế (axetonitril-nước, với TFA) để tạo ra hợp chất đề mục (24,6 mg, 0,057 mmol, 36,3 %) là chất rắn trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,23 (t, $J=7,33$ Hz, 3 H) 2,33 (d, $J=2,27$ Hz, 3 H) 3,16 (t, $J=7,20$ Hz, 2 H) 3,24 - 4,06 (m, 8 H) 7,49 - 7,84 (m, 2 H) 8,04 - 8,30 (m, 2 H) 8,43 (br. s, 1 H) 8,60 (dd, $J=2,15$, 0,63 Hz, 1 H), ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 435,3,

Ví dụ 306 4-(1-(5-(4-ethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-fluoro-5-methylbenzonitril



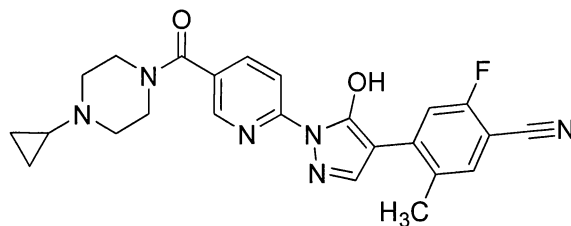
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ 305 bằng cách sử dụng 2-fluoro-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,24 (t, $J=7,33$ Hz, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 3,17 (q, $J=7,24$ Hz, 2 H) 3,26 - 4,82 (m, 8 H) 7,79 (d, $J=7,07$ Hz, 1 H) 7,88 (d, $J=11,37$ Hz, 1 H) 8,13 (dd, $J=8,72$, 2,15 Hz, 1 H) 8,29 (br. s, 1 H) 8,47 (br. s, 1 H) 8,60 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H), ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 435,3,

Ví dụ 307 4-(1-(5-(4-xyclopropylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-flo-3-metylbenzonitril



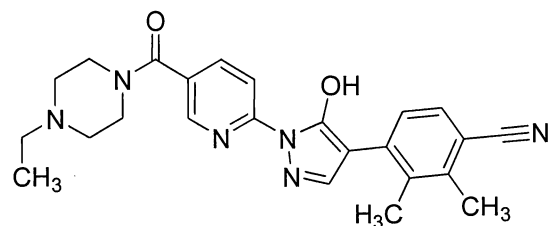
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ 305 bằng cách sử dụng 1-xyclopropylpiperazin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,68 (br. s, 4 H) 2,33 (d, $J=2,27$ Hz, 3 H) 3,06 (br. s, 4 H) 3,55 (br. s, 4 H) 7,63 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 7,70 - 7,85 (m, 1 H) 8,11 (dd, $J=8,59, 2,02$ Hz, 1 H) 8,23 (br. s, 1 H) 8,42 (br. s, 1 H) 8,58 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H), ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447,3,

Ví dụ 308 4-(1-(5-(4-xyclopropylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-flo-5-metylbenzonitril



Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ 305 bằng cách sử dụng 1-xyclopropylpiperazin và 2-flo-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,64 - 1,07 (m, 4 H) 2,42 (s, 3 H) 2,60 - 2,85 (m, 1 H) 3,30 (br. s, 4 H) 3,47 - 4,15 (m, 4 H) 7,79 (d, $J=7,07$ Hz, 1 H) 7,88 (d, $J=10,86$ Hz, 1 H) 8,13 (dd, $J=8,72, 2,15$ Hz, 1 H) 8,29 (br. s, 1 H) 8,47 (br. s, 1 H) 8,60 (dd, $J=2,27, 0,51$ Hz, 1 H), ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447,3,

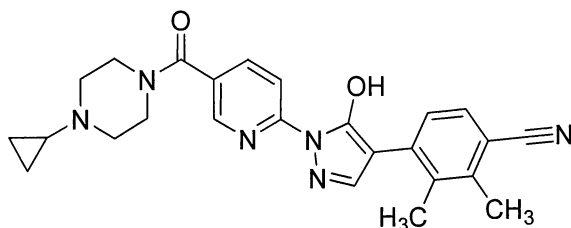
Ví dụ 309 4-(1-(5-(4-etyl)piperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dimetylbenzonitril



Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ 305 bằng cách sử dụng 2,3-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril. ^1H

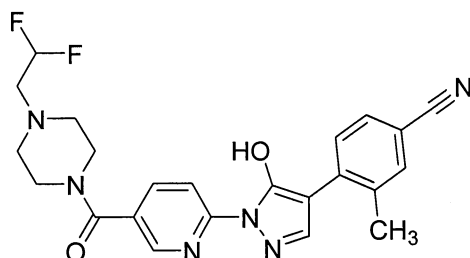
NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,23 (t, $J=7,20$ Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,49 - 2,49 (m, 2 H) 3,16 (d, $J=7,33$ Hz, 3 H) 3,41 (br. s, 8 H) 7,44 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,78 - 7,80 (m, 1 H) 8,12 (d, $J=7,33$ Hz, 2 H) 8,47 - 8,63 (m, 1 H), ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 431,3,

Ví dụ 310 4-(1-(5-(4-xyclopropylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dimethylbenzonitril



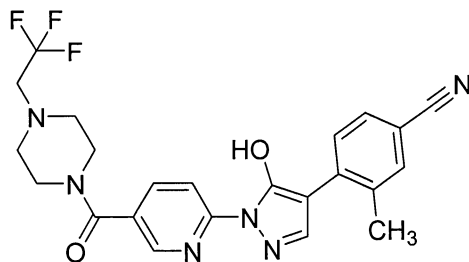
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ 305 bằng cách sử dụng 1-xyclopropylpiperazin và 2,3-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,80 (br. s, 4 H) 2,30 (s, 3 H) 2,49 (br. s, 3 H) 3,32 - 5,12 (m, 8 H) 7,44 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H) 7,61 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 7,76 - 8,73 (m, 4 H), ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 443,3,

Ví dụ 311 4-(1-(5-(4-(2,2-difloetyl)piperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-metylbenzonitril



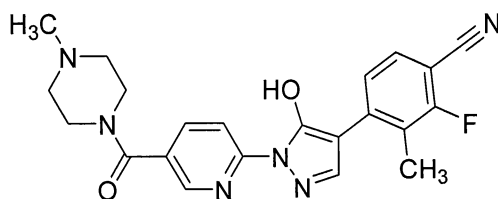
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 301 bằng cách sử dụng 1-(2,2-difloetyl)piperazin hydroclorit. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,42 (s, 3 H) 2,58 (br. s, 4 H) 2,79 (td, $J=15,66, 4,29$ Hz, 2 H) 3,39 - 3,68 (m, 4 H) 5,95 - 6,35 (m, 1 H) 7,67 (d, $J=8,26$ Hz, 1 H) 7,71 - 7,80 (m, 2 H) 8,03 - 8,21 (m, 2 H) 8,53 (m, $J=2,10, 0,90$ Hz, 2 H) 13,13 (br. s, 1 H), ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 453,3phútutes,

Ví dụ 312 4-(5-hydroxy-1-(5-(4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metylbenzonitril



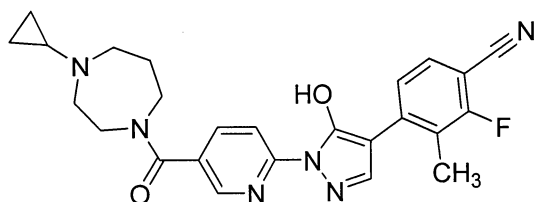
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 301 bằng cách sử dụng 1-(2,2,2-trifluoethyl)piperazin dihydroclorit. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,42 (s, 3 H) 2,59 - 2,74 (m, 4 H) 3,25 (q, $J=10,11$ Hz, 2 H) 3,39 - 3,71 (m, 4 H) 7,65 (dd, $J=8,08$, 1,52 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,78 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 8,06 (dd, $J=8,72$, 2,15 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,39 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H) 8,53 (dd, $J=2,27$, 0,76 Hz, 1 H) 12,45 - 13,65 (m, 1 H), ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 471,2,

Ví dụ 322 2-flo-4-(5-hydroxy-1-(5-(4-metylpipezazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metylbenzonitril



Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 301 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-xiano-3-flo-2-metylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và 1-metylpipezazin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,33 (d, $J=2,53$ Hz, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 3,17 (s, 8 H) 7,63 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H) 7,70 - 7,79 (m, 1 H) 8,04 - 8,57 (m, 3 H) 8,59 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H), ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421,3,

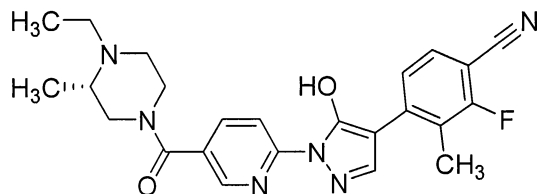
Ví dụ 323 4-(1-(5-(4-xyclopropyl-1,4-diazepan-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-flo-3-metylbenzonitril



Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 301 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-xiano-3-flo-2-metylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và 1-xyclopropyl-1,4-diazepan. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,66 - 1,06 (m, 4 H) 1,94 - 2,23 (m, 2 H) 2,33 (d, $J=2,02$ Hz, 3 H) 2,81 - 3,07 (m,

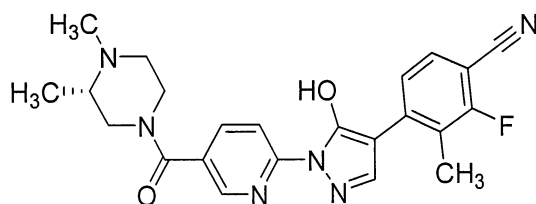
1 H) 3,41 - 4,30 (m, 8 H) 7,54 - 7,70 (m, 1 H) 7,75 (t, $J=7,45$ Hz, 1 H) 7,98 - 8,65 (m, 4 H), ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 461,3,

Ví dụ 328 (S)-4-(1-(5-(4-etyl-3-metylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-flo-3-metylbenzonitril



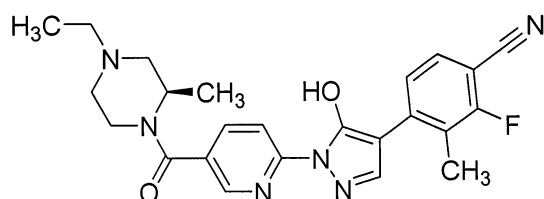
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 303 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-cyano-3-fluoro-2-methylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và (S)-1-etyl-2-metylpiperazin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,22 (t, $J=7,20$ Hz, 6 H) 2,33 (d, $J=2,27$ Hz, 3 H) 3,08 - 3,36 (m, 4 H) 3,42 (br. s, 2 H) 4,11 - 4,93 (m, 3 H) 7,64 (br. s, 1 H) 7,71 - 7,80 (m, 1 H) 7,87 - 8,79 (m, 4 H) 9,53 - 10,44 (m, 1 H) 12,23 - 14,36 (m, 1 H), ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 449,3,

Ví dụ 329 (S)-4-(1-(5-(3,4-dimetylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-flo-3-metylbenzonitril



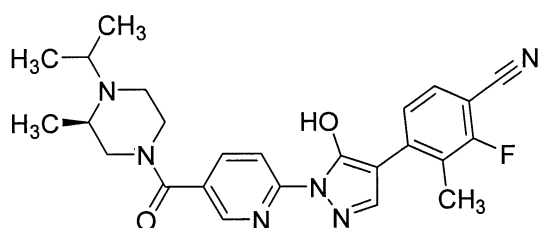
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 303 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-cyano-3-fluoro-2-methylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và (S)-1,2-dimetylpiperazin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,28 (br. s, 3 H) 2,33 (d, $J=2,27$ Hz, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 3,13 - 3,74 (m, 7 H) 7,63 (d, $J=6,82$ Hz, 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 1 H) 7,90 - 8,67 (m, 4 H), ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 435,3,

Ví dụ 330 (R)-4-(1-(5-(4-etyl-2-metylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-flo-3-metylbenzonitril



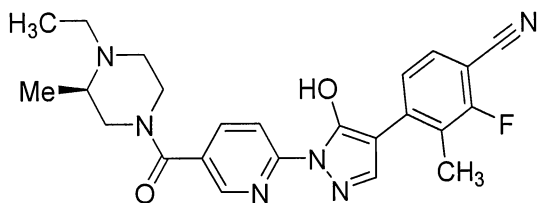
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 303 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-cyano-3-fluoro-2-methylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và (R)-1-ethyl-3-methylpiperazin và axit 6-(4-(4-cyano-2-methylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,24 (t, $J=7,33$ Hz, 3 H) 1,38 (d, $J=7,07$ Hz, 3 H) 2,33 (d, $J=2,53$ Hz, 3 H) 2,95 - 3,26 (m, 4 H) 3,34 - 3,55 (m, 2 H) 3,73 - 4,28 (m, 3 H) 7,64 (br. s, 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 1 H) 7,93 - 8,68 (m, 4 H), ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449,3,

Ví dụ 337 (R)-2-fluoro-4-(5-hydroxy-1-(5-(4-isopropyl-3-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril



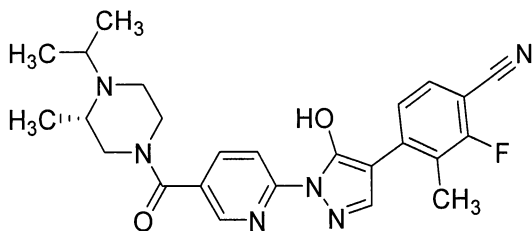
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 303 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-cyano-3-fluoro-2-methylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và (R)-1-isopropyl-2-methylpiperazin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,18 (d, $J=5,81$ Hz, 4 H) 1,30 (d, $J=6,32$ Hz, 5 H) 2,33 (d, $J=2,27$ Hz, 3 H) 2,85 - 3,65 (m, 5 H) 3,89 (br. s, 2 H) 4,20 - 4,83 (m, 1 H) 7,64 (br. s, 1 H) 7,70 - 7,79 (m, 1 H) 7,93 - 8,77 (m, 4 H) 9,36 - 10,10 (m, 1 H), ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463,3,

Ví dụ 338 (R)-4-(1-(5-(4-ethyl-3-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-fluoro-3-methylbenzonitril



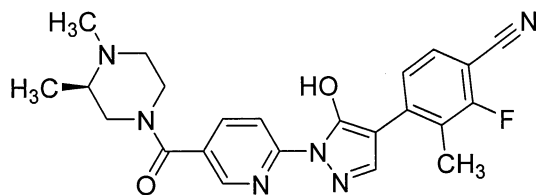
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 303 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-cyano-3-fluoro-2-methylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và (R)-1-ethyl-2-methylpiperazin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,22 (m, $J=7,20$, 7,20 Hz, 6 H) 2,33 (d, $J=2,27$ Hz, 3 H) 2,91 - 4,72 (m, 9 H) 7,63 (br. s, 1 H) 7,71 - 7,79 (m, 1 H) 7,94 - 8,81 (m, 4 H) 9,52 - 10,21 (m, 1 H), ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449,3,

Ví dụ 339 (S)-2-flo-4-(5-hydroxy-1-(5-(4-isopropyl-3-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril



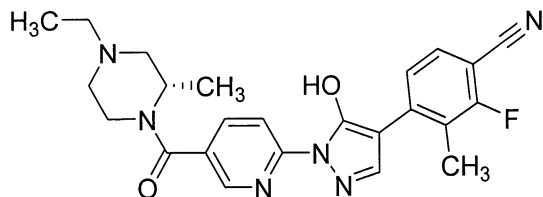
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 303 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-xyano-3-flo-2-metylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và (S)-1-isopropyl-2-methylpiperazin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,02 - 1,50 (m, 9 H) 2,33 (d, $J=2,53$ Hz, 3 H) 2,88 - 3,64 (m, 5 H) 3,89 (br. s, 2 H) 4,22 - 4,92 (m, 1 H) 7,53 - 7,69 (m, 1 H) 7,70 - 7,79 (m, 1 H) 7,84 - 8,79 (m, 4 H) 9,49 - 10,25 (m, 1 H), ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463,3,

Ví dụ 340 (R)-4-(1-(5-(3,4-dimethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-flo-3-methylbenzonitril



Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 303 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-xyano-3-flo-2-metylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và (R)-1,2-dimethylpiperazin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,01 - 1,53 (m, 3 H) 2,33 (d, $J=2,27$ Hz, 3 H) 2,84 (br. s, 3 H) 2,93 - 4,70 (m, 7 H) 7,63 (d, $J=7,07$ Hz, 1 H) 7,71 - 7,80 (m, 1 H) 7,88 - 8,77 (m, 4 H), ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435,3,

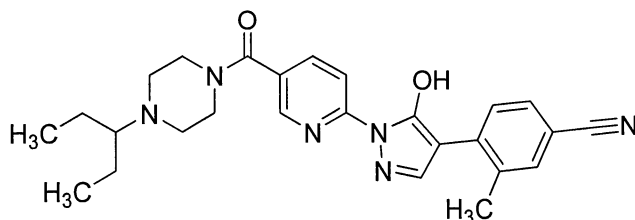
Ví dụ 341 (S)-4-(1-(5-(4-etyl-2-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-flo-3-methylbenzonitril



Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 303 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-xyano-3-flo-2-metylphenyl)-5-hydroxy-1H-

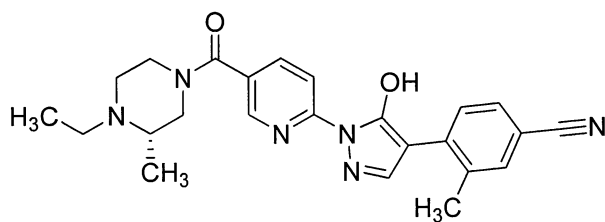
pyrazol-1-yl)nicotinic và (S)-1-etyl-3-metylpiperazin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,24 (t, $J=7,20$ Hz, 3 H) 1,38 (d, $J=7,07$ Hz, 3 H) 2,33 (d, $J=2,27$ Hz, 3 H) 2,68 - 5,32 (m, 9 H) 7,63 (d, $J=7,33$ Hz, 1 H) 7,70 - 7,80 (m, 1 H) 7,94 - 8,73 (m, 4 H) 8,97 - 10,49 (m, 1 H), ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449,3,

Ví dụ 369 4-(5-hydroxy-1-(5-(4-(pentan-3-yl)piperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metylbenzonitril



Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 112 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-cyano-2-metylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và 1-(pentan-3-yl)piperazin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,88 (t, $J=7,33$ Hz, 6 H) 1,29 (dt, $J=14,08$, 6,98 Hz, 2 H) 1,47 (dt, $J=14,08$, 6,98 Hz, 2 H) 2,26 (t, $J=6,57$ Hz, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,56 (br. s, 4 H) 3,37 - 3,48 (m, 2 H) 3,62 (br. s, 2 H) 7,64 (dd, $J=8,08$, 1,52 Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,82 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 8,05 (dd, $J=8,59$, 2,27 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,39 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 8,53 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H) 12,82 (br. s, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459,3,

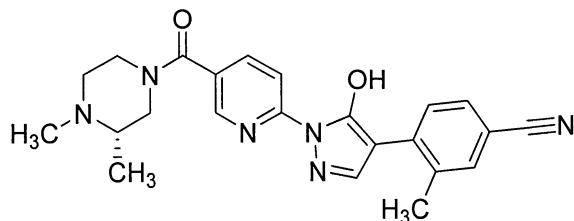
Ví dụ 370 (S)-4-(1-(5-(4-etyl-3-metylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-metylbenzonitril



Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 112 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-cyano-2-metylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và (S)-1-etyl-2-metylpiperazin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,87 - 1,19 (m, 6 H) 2,42 (s, 3 H) 2,47 (br. s, 1 H) 2,52 - 2,59 (m, 1 H) 2,62 - 2,76 (m, 1 H) 2,77 - 2,98 (m, 2 H) 3,06 (d, $J=10,61$ Hz, 1 H) 3,35 (br. s, 1 H) 3,46 - 3,75 (m, 1 H) 4,05 (br. s, 1 H) 7,60 (dd, $J=7,96$, 1,64 Hz, 1 H) 7,66 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H) 7,90 (d, $J=8,34$

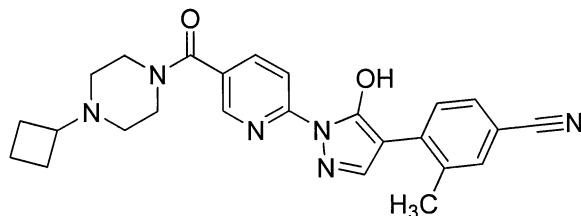
Hz, 1 H) 8,01 (dd, $J=8,72, 2,15$ Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,43 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 8,51 (d, $J=1,77$ Hz, 1 H) 11,83 - 12,92 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 431,3,

Ví dụ 372 (S)-4-(1-(5-(3,4-dimethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril



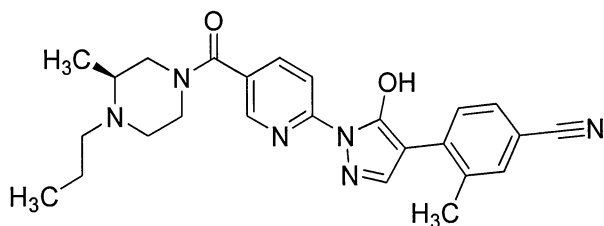
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 112 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-cyano-2-methylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và (S)-1,2-dimethylpiperazin dihydroclorit. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,16 (br. s, 3 H) 2,36 (s, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 2,90 (br. s, 1 H) 3,04 (br. s, 1 H) 3,26 (br. s, 2 H) 3,41 - 3,57 (m, 1 H) 3,73 (d, $J=17,68$ Hz, 1 H) 4,29 (br. s, 1 H) 7,59 (dd, $J=8,08, 1,52$ Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,72 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 8,03 (dd, $J=8,59, 2,02$ Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,35 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,51 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H) 12,09 (br. s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 417,3,

Ví dụ 373 4-(1-(5-(4-cyclobutylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril



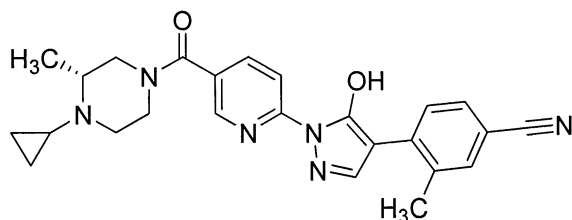
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 112 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-cyano-2-methylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và 1-cyclobutylpiperazin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,58 - 1,71 (m, 2 H) 1,76 - 1,90 (m, 2 H) 1,90 - 2,07 (m, 2 H) 2,37 (br. s, 4 H) 2,42 (s, 3 H) 2,83 (quin, $J=7,71$ Hz, 1 H) 3,44 (d, $J=7,07$ Hz, 2 H) 3,64 (br. s, 2 H) 7,63 (dd, $J=7,96, 1,64$ Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,84 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 8,03 (dd, $J=8,59, 2,27$ Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,40 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 8,52 (dd, $J=2,27, 0,76$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 443,3,

Ví dụ 374 (S)-4-(5-hydroxy-1-(5-(3-methyl-4-propylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril



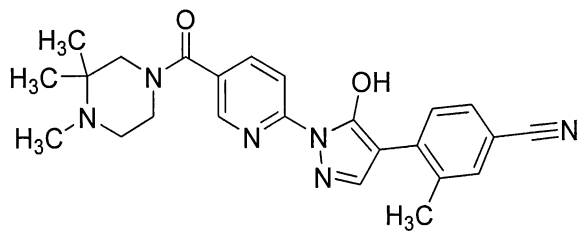
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 112 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-cyano-2-methylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và (S)-2-methyl-1-propylpiperazin dihydroclorit. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,86 (t, $J=7,32$ Hz, 3 H) 0,90 - 1,15 (m, 3 H) 1,35 - 1,56 (m, 2 H) 2,31 - 2,41 (m, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,58 - 2,73 (m, 2 H) 2,81 - 3,01 (m, 1 H) 3,02 - 3,17 (m, 2 H) 3,44 - 3,65 (m, 1 H) 4,02 (br. s, 1 H) 7,62 (dd, $J=8,05$, 1,71 Hz, 1 H) 7,69 (d, $J=0,98$ Hz, 1 H) 7,86 (d, $J=7,81$ Hz, 1 H) 8,03 (dd, $J=8,54$, 2,20 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,41 (d, $J=8,30$ Hz, 1 H) 8,52 (d, $J=1,95$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445,3,

Ví dụ 375 (R)-4-(1-(5-(4-cyclopropyl-3-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril



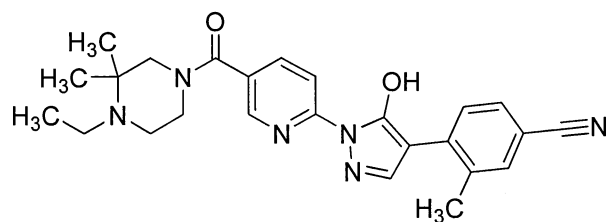
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 112 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-cyano-2-methylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và (R)-1-cyclopropyl-2-methylpiperazin dihydroclorit. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,26 (br. s, 1 H) 0,36 - 0,51 (m, 2 H) 0,61 (d, $J=5,56$ Hz, 1 H) 0,93 - 1,29 (m, 3 H) 1,65 (br. s, 1 H) 2,16 - 2,40 (m, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,58 (br. s, 1 H) 2,75 - 3,03 (m, 2 H) 3,15 (br. s, 1 H) 3,43 - 3,59 (m, 1 H) 4,09 (br. s, 1 H) 7,66 (d, $J=8,32$ Hz, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,78 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 8,06 (dd, $J=8,59$, 2,02 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,38 (br. s, 1 H) 8,53 (d, $J=1,77$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443,3,

Ví dụ 377 4-(5-hydroxy-1-(5-(3,3,4-trimethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril



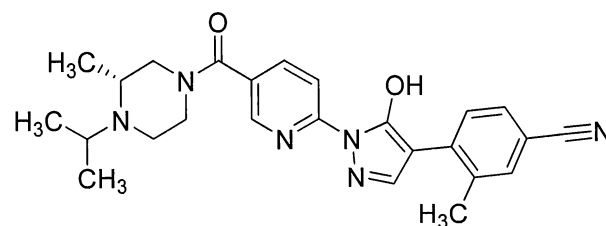
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 112 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-cyano-2-methylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và 1,2,2-trimethylpiperazin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,95 (br. s, 6 H) 2,20 (s, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 2,60 (t, $J=5,05$ Hz, 2 H) 2,97 - 3,72 (m, 4 H) 7,53 (dd, $J=8,08$, 1,52 Hz, 1 H) 7,59 (d, $J=1,01$ Hz, 1 H) 7,85 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 7,93 (d, $J=7,33$ Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,36 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 8,43 (br. s, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431,3,

Ví dụ 378 4-(1-(5-(4-etyl-3,3-dimethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril



Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 112 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-cyano-2-methylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và 1-etyl,2,2-dimethylpiperazin. ^1H NMR (400 MHz, AXETONITRIL- d_3) δ ppm 0,79 - 1,20 (m, 9 H) 2,36 - 2,48 (m, 5 H) 2,59 (d, $J=6,06$ Hz, 2 H) 3,15 (br. s, 1 H) 3,44 (br. s, 2 H) 3,69 (br. s, 1 H) 7,53 - 7,59 (m, 1 H) 7,60 - 7,63 (m, 1 H) 7,63 - 7,66 (m, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 8,01 (br. s, 2 H) 8,42 (br. s, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445,3,

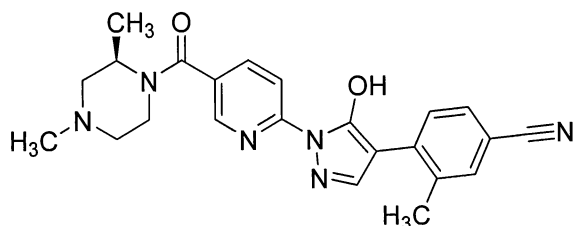
Ví dụ 379 (R)-4-(5-hydroxy-1-(5-(4-isopropyl-3-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril



Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 112 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-cyano-2-methylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-

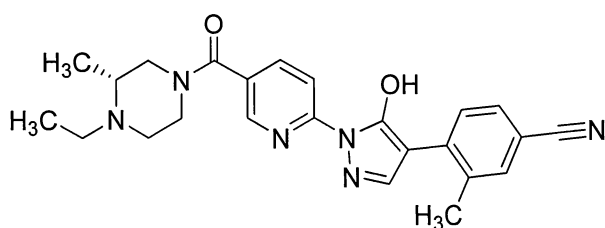
yl)nicotinic và (R)-1-isopropyl-2-metylpiperazin. ^1H NMR (500 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 0,93 (br. s, 3 H) 1,01 (br. s, 2 H) 1,16 (br. s, 5 H) 2,43 (s, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,61 (d, $J=12,20$ Hz, 1 H) 2,75 - 2,98 (m, 1 H) 3,07 (br. s, 1 H) 3,29 (br. s, 2 H) 4,39 (br. s, 1 H) 7,47 - 7,62 (m, 3 H) 7,68 (s, 1 H) 7,95 - 8,11 (m, 2 H) 8,44 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445,3,

Ví dụ 385 (R)-4-(1-(5-(2,4-dimetylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-metylbenzonitril



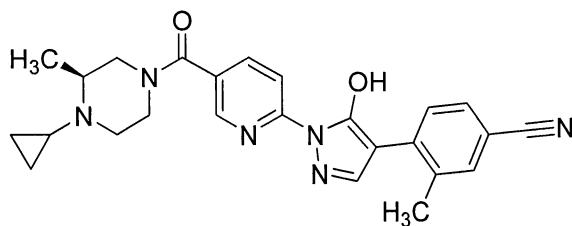
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 74 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-cyano-2-metylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và (R)-1,3-dimetylpiperazin dihydroclorit để tạo ra muối TFA. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,37 (d, $J=7,07$ Hz, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 3,09 (br. s, 1 H) 3,23 (d, $J=9,09$ Hz, 1 H) 3,41 (br. s, 3 H) 3,67 - 4,42 (m, 1 H) 4,42 - 5,15 (m, 1 H) 7,67 (d, $J=8,30$ Hz, 1 H) 7,72 - 7,81 (m, 2 H) 8,10 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 8,19 (br. s, 1 H) 8,33 - 8,62 (m, 2 H) 9,98 (br. s, 1 H) 13,20 (br. s, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417,3,

Ví dụ 388 (R)-4-(1-(5-(4-etyl-3-metylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-metylbenzonitril



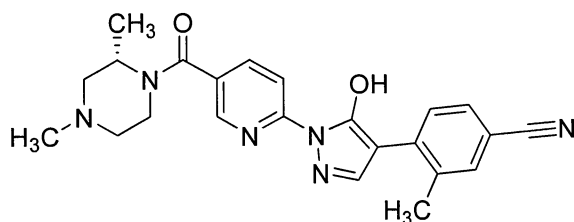
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 112 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-cyano-2-metylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và (R)-1-etyl-2-metylpiperazin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,96 (m, $J=7,20$, 7,20 Hz, 6 H) 2,36 (s, 3 H) 2,39 (br. s, 1 H) 2,45 - 2,52 (m, 1 H) 2,53 - 2,68 (m, 1 H) 2,71 - 2,90 (m, 2 H) 2,99 (br. s, 1 H) 3,41 - 3,66 (m, 1 H) 3,97 (br. s, 1 H) 7,53 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,84 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 7,94 (d, $J=7,79$ Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,36 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 8,44 (d, $J=1,77$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431,3,

Ví dụ 389 (S)-4-(1-(5-(4-xyclopropyl-3-metylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-metylbenzonitril



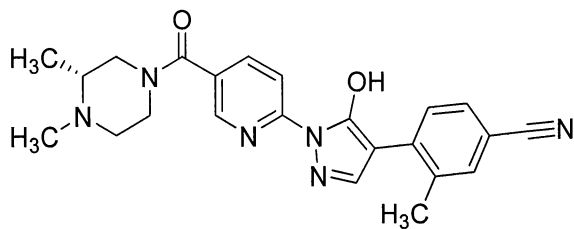
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 112 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-xiano-2-metylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và (S)-1-xyclopropyl-2-metylpiperazin dihydroclorit. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,09 - 0,71 (m, 4 H) 0,87 - 1,23 (m, 3 H) 3,43 (br. s, 1 H) 2,36 (s, 3 H) 2,48 - 2,65 (m, 1 H) 2,72 - 3,14 (m, 3 H) 3,43 (br. s, 2 H) 4,05 (br. s, 1 H) 7,59 (d, $J=7,64$ Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,70 (br. s, 1 H) 8,00 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 8,09 (br. s, 1 H) 8,34 (br. s, 1 H) 8,44 - 8,50 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443,3,

Ví dụ 391 (S)-4-(1-(5-(2,4-dimetylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-metylbenzonitril



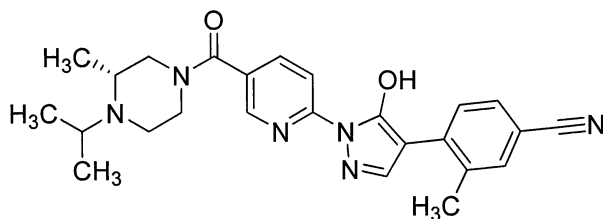
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 74 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-xiano-2-metylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và (S)-1,3-dimetylpiperazin để tạo ra muối TFA. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (d, $J=7,33$ Hz, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 3,09 (br. s, 1 H) 3,22 (d, $J=9,85$ Hz, 1 H) 3,28 - 3,93 (m, 3 H) 3,93 - 5,17 (m, 2 H) 7,67 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 7,71 - 7,86 (m, 2 H) 8,02 - 8,30 (m, 2 H) 8,57 (d, $J=2,02$ Hz, 2 H) 9,78 (br. s, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417,3,

Ví dụ 392 (R)-4-(1-(5-(3,4-dimetylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-metylbenzonitril



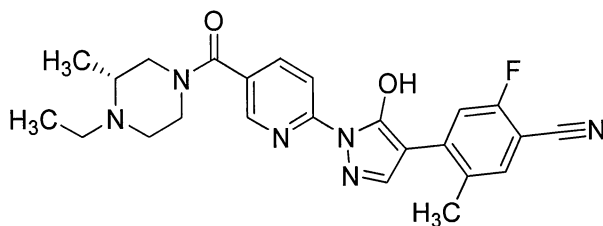
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 74 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-cyano-2-methylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và (R)-1,2-dimethylpiperazin dihydroclorit để tạo ra muối TFA. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28 (br. s, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 2,85 (br. s, 3 H) 2,91 - 3,11 (m, 1 H) 3,12 - 3,63 (m, 4 H) 3,63 - 4,81 (m, 2 H) 7,67 (dd, $J=8,08$, 1,26 Hz, 1 H) 7,71 - 7,87 (m, 2 H) 8,02 - 8,30 (m, 2 H) 8,32 - 8,64 (m, 2 H) 9,92 - 10,48 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417,3,

Ví dụ 393 (S)-4-(5-hydroxy-1-(5-(4-isopropyl-3-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril



Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 112 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-cyano-2-methylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và (S)-1-isopropyl-2-methylpiperazin để tạo ra muối TFA. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,98 - 1,51 (m, 9 H) 2,43 (s, 3 H) 2,88 - 3,28 (m, 2 H) 3,28 - 3,66 (m, 2 H) 3,90 (br. s, 2 H) 4,61 (br. s, 1 H) 7,64 - 7,71 (m, 1 H) 7,71 - 7,82 (m, 2 H) 8,08 - 8,39 (m, 2 H) 8,63 (s, 2 H) 9,80 (br. s, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445,3,

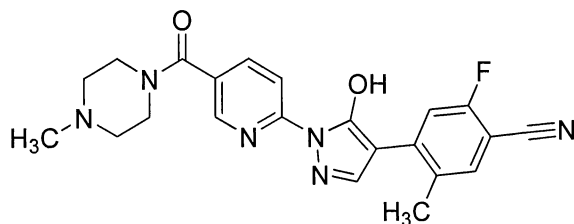
Ví dụ 395 (R)-4-(1-(5-(4-ethyl-3-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-fluoro-5-methylbenzonitril



Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 112 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-cyano-5-fluoro-2-methylphenyl)-5-hydroxy-1H-

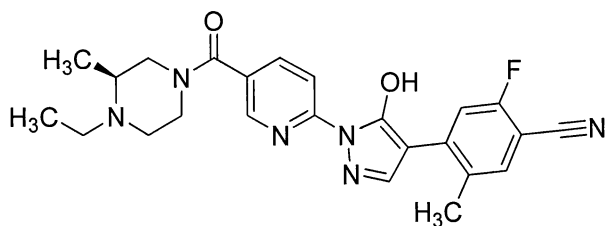
pyrazol-1-yl)nicotinic và (R)-1-etyl-2-metylpiperazin . ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,03 (t, $J=7,20$ Hz, 6 H) 2,33 (s, 3 H) 2,65 - 2,79 (m, 2 H) 2,88 - 3,02 (m, 2 H) 3,06 (d, $J=10,86$ Hz, 1 H) 3,10 - 3,21 (m, 1 H) 3,39 (br. s, 1 H) 3,57 - 4,21 (m, 2 H) 7,52 (d, $J=7,07$ Hz, 1 H) 7,84 - 7,92 (m, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,23 (d, $J=13,14$ Hz, 1 H) 8,37 - 8,50 (m, 2 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449,3,

Ví dụ 396 2-flo-4-(5-hydroxy-1-(5-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-metylbenzonitril



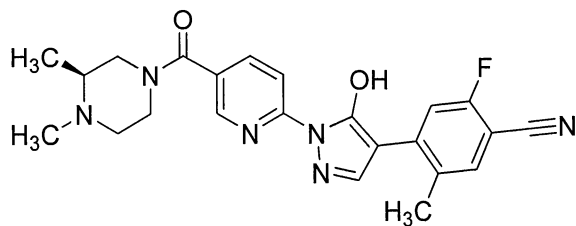
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 74 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-xiano-5-flo-2-metylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và 1-metylpiperazin để tạo ra muối TFA. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,26 (d, $J=17,18$ Hz, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 2,85 (br. s, 3 H) 3,21 (br. s, 1 H) 3,34 (br. s, 1 H) 3,40 - 3,74 (m, 2 H) 7,80 (d, $J=7,07$ Hz, 1 H) 7,87 (br. s, 1 H) 8,13 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 8,30 (br. s, 1 H) 8,49 (br. s, 1 H) 8,56 - 8,65 (m, 1 H) 9,85 - 10,51 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421,3,

Ví dụ 397 (S)-4-(1-(5-(4-etyl-3-metylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-flo-5-metylbenzonitril



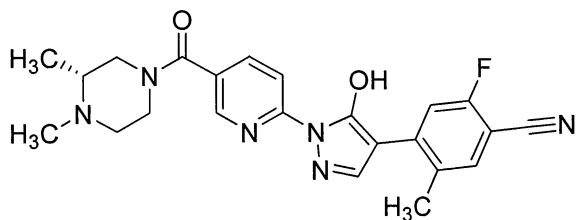
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 112 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-xiano-5-flo-2-metylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và (S)-1-etyl-2-metylpiperazin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,95 - 1,30 (m, 6 H) 2,41 (s, 3 H) 2,79 (dt, $J=12,95$, 6,54 Hz, 2 H) 2,94 - 3,10 (m, 2 H) 3,13 (d, $J=11,37$ Hz, 1 H) 3,23 (dd, $J=13,14$, 8,34 Hz, 1 H) 3,46 (br. s, 1 H) 3,61 - 4,25 (m, 2 H) 7,59 (d, $J=7,33$ Hz, 1 H) 7,91 - 8,00 (m, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,30 (d, $J=13,14$ Hz, 1 H) 8,45 - 8,57 (m, 2 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449,3,

Ví dụ 400 (S)-4-(1-(5-(3,4-dimethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-fluoro-5-methylbenzonitril



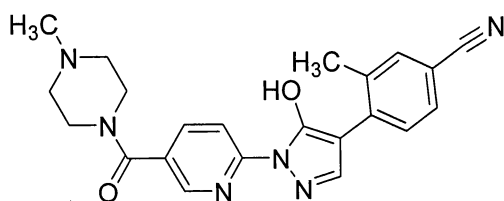
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ Ví dụ tham khảo 74 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-cyano-5-fluoro-2-methylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và (S)-1, 2-methylpiperazin để tạo ra muối TFA. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,07 - 1,47 (m, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 2,85 (br. s, 3 H) 3,07 - 3,71 (m, 5 H) 3,74 - 4,10 (m, 1 H) 4,57 (br. s, 1 H) 7,80 (d, $J=7,07$ Hz, 1 H) 7,87 (br. s, 1 H) 8,13 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H) 8,30 (br. s, 1 H) 8,49 (br. s, 1 H) 8,60 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H) 9,87 - 10,44 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435,3,

Ví dụ 401 (R)-4-(1-(5-(3,4-dimethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-fluoro-5-methylbenzonitril



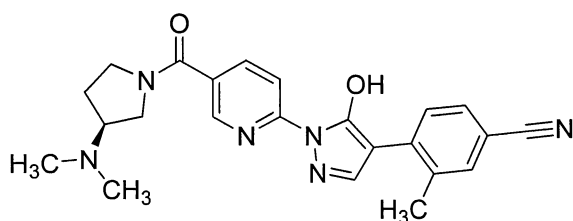
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 74 bằng cách sử dụng axit 6-(4-(4-cyano-5-fluoro-2-methylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic và (R)-1, 2-methylpiperazin để tạo ra muối TFA. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,05 - 1,53 (m, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 2,85 (br. s, 3 H) 3,09 - 3,41 (m, 3 H) 3,42 - 3,73 (m, 2 H) 3,75 - 4,09 (m, 1 H) 4,55 (br. s, 1 H) 7,80 (d, $J=7,07$ Hz, 1 H) 7,87 (br. s, 1 H) 8,13 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 8,30 (br. s, 1 H) 8,49 (br. s, 1 H) 8,60 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H) 9,83 - 10,45 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435,3,

Ví dụ 408 4-(5-hydroxy-1-(5-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril



Trộn EDC (599 mg, 3,12 mmol), HOBT (211 mg, 1,561 mmol) và axit 6-(4-(4-cyano-2-methylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic (500 mg, 1,561 mmol) trong DMF (10 ml) và bổ sung 1-methylpiperazin (519 μ l, 4,68 mmol) và DIPEA (818 μ l, 4,68 mmol) và dung dịch này được khuấy trộn tại 20°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được tinh lọc bởi HPLC điều chế (15-40% ACN trong nước trong các điều kiện bazơ) để tạo ra bazơ tự do, bazơ được pha huyền phù trong axetonitril (28 mL) và được xử lý bởi 1N axit hydrocloric có nước (2,341 mL, 2,341 mmol). Hỗn hợp kết quả được gia nhiệt cho đến khi trong và được cho phép làm mát đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được lọc và phần lọc được làm mát đến 0°C và được lọc lại. Phần lọc được pha loãng với etyl ete (10 mL) để tạo ra chất rắn và hỗn hợp này được gia nhiệt cho đến khi tất cả các chất rắn được hòa tan, và sau đó được làm mát đến nhiệt độ môi trường để tạo ra chất rắn. Hỗn hợp này được làm mát đến 0°C và được lọc, và chất rắn được làm khô trong chân không tại 80°C trong 1 giờ để tạo ra hợp chất đề mục là muối hydroclorit (94 mg, 13,7%) là chất rắn hồng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 2,79 (s, 3 H) 3,16 (br. s, 4 H) 3,64 - 4,57 (m, 4 H) 7,67 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,78 (br. s, 1 H) 8,12 (d, $J=7,33$ Hz, 1 H) 8,21 (br. s, 1 H) 8,51 (br. s, 1 H) 8,57 - 8,61 (m, 1 H); ESI-MS m/z ($M+H$) $^+$ được tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$, 403,18; tìm ra 403,2.

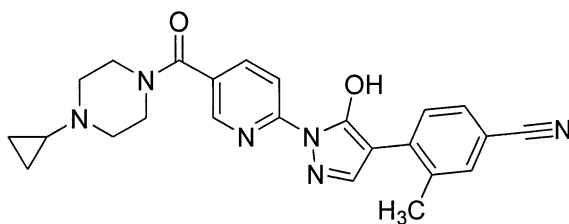
Ví dụ tham khảo 412 (S)-4-(1-(5-(3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril



Trộn axit 6-(4-(4-cyano-2-methylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic (50,0 mg, 0,156 mmol), (S)-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amin (26,7 mg, 0,234 mmol), và N1-((etylimino)metylen)-N3,N3-dimetylpropane-1,3-diamin hydroclorit (44,9 mg, 0,234 mmol) trong DMF (1561 μ l). HOBT (35,9 mg, 0,234 mmol) và DIPEA (136 μ l, 0,781 mmol) được bổ sung. Phản ứng được cho phép khuấy trộn qua đêm. Sau đó 1N axit hydrocloric có nước (21 ml) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng sau đó được tinh lọc bằng cách sử dụng HPLC điều chế rửa giải bởi 0,1% axit formic trong nước và 5-

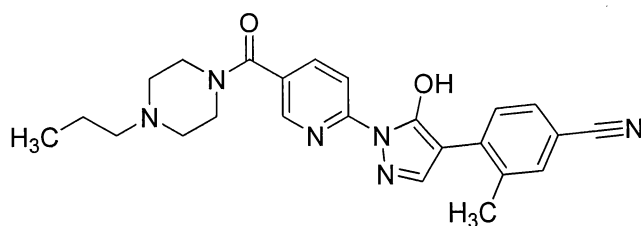
30% axetonitril để tạo ra hợp chất đề mục (30 mg, 0,072 mmol, 46,1 %) là chất rắn trắng xám. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,78 - 1,88 (m, 1 H) 2,24 (br. s, 3 H) 2,36 (br. s, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 2,88 - 3,05 (m, 2 H) 3,59 - 3,81 (m, 4 H) 7,58 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,95 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,11 (d, $J=9,09$ Hz, 1 H) 8,43 (d, $J=8,84$ Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H); ESI-MS m/z ($M+H$) $^+$ được tính toán cho $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$, 417,20; tìm ra 417,5.

Ví dụ 414 4-(1-(5-(4-xyclopropylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-metylbenzonitril



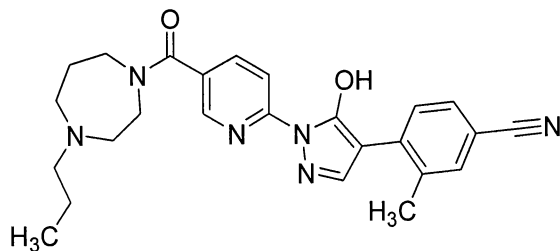
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 412 bằng cách sử dụng 1-xyclopropylpiperazin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,30 - 0,38 (m, 2 H) 0,39 - 0,48 (m, 2 H) 1,64 - 1,72 (m, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,52 - 2,69 (m, 4 H) 3,58 (br. s, 4 H) 7,61 - 7,68 (m, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,82 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 8,04 (dd, $J=8,59$, 2,27 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,39 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H) 8,52 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z ($M+H$) $^+$ được tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$, 429,20; tìm ra 429,5.

Ví dụ 415 4-(5-hydroxy-1-(5-(4-propylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metylbenzonitril



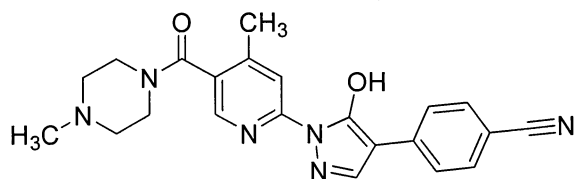
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 412 bằng cách sử dụng 1-propylpiperazin dihydrobromit. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,87 (t, $J=7,33$ Hz, 3 H) 1,53 (dq, $J=15,09$, 7,43 Hz, 2 H) 2,42 (s, 3 H) 2,53 - 2,60 (m, 2 H) 2,74 (br. s, 4 H) 3,63 (br. s, 4 H) 7,60 - 7,65 (m, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,83 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 8,05 (dd, $J=8,59$, 2,27 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,39 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 8,54 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z ($M+H$) $^+$ được tính toán cho $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$, 431,21; tìm ra 431,5.

Ví dụ 424 4-(5-hydroxy-1-(5-(4-propyl-1,4-diazepan-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metylbenzonitril



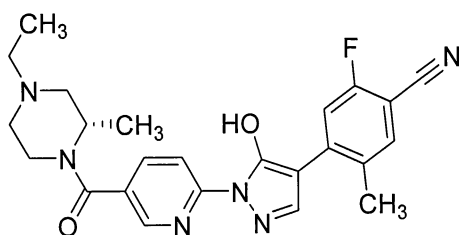
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 412 bằng cách sử dụng 1-propyl-1,4-diazepan. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77 - 0,94 (m, 3 H) 1,42 - 1,59 (m, 2 H) 1,89 (br. s, 2 H) 2,42 (s, 3 H) 2,56 (br. s, 1 H) 2,72 (br. s, 1 H) 2,78 - 2,97 (m, 3 H) 3,04 (br. s, 1 H) 3,50 (br. s, 2 H) 3,65 (br. s, 1 H) 3,73 (br. s, 1 H) 7,52 - 7,59 (m, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,89 - 8,06 (m, 3 H) 8,45 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 8,49 (d, $J=1,01$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z ($M+H$) $^+$ được tính toán cho $C_{25}H_{28}N_6O_2$, 445,23; tìm ra 445,5.

Ví dụ 430 4-(5-hydroxy-1-(4-metyl-5-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzonitril



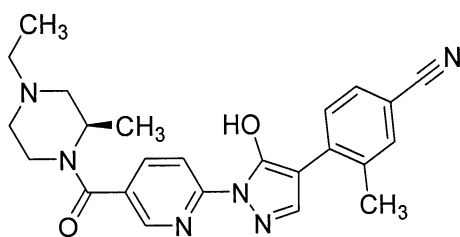
Hợp chất đề mục được điều chế theo cách thức tương tự với Ví dụ tham khảo 412 bằng cách sử dụng 6-(4-(4-xyanophenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)-4-metylnicotinic axit và 1-metylpiperazin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 2,82 (s, 3 H) 4,02 (br. s, 4 H) 4,56 (br. s, 4 H) 7,79 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H) 8,12 (br. s, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 8,59 (br. s, 2 H); ESI-MS m/z ($M+H$) $^+$ được tính toán cho $C_{22}H_{22}N_6O_2$, 403,18; tìm ra 403,3.

Ví dụ 433 (S)-4-(1-(5-(4-etyl-2-metylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-flu-5-metylbenzonitril



Trộn axit 6-(4-(4-cyano-5-fluoro-2-methylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic (100 mg, 0,296 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (47,9 mg, 0,355 mmol), N1-((ethylimino)metylen)-N3,N3-dimetylpropane-1,3-diamin hydroclorit (68,0 mg, 0,355 mmol), DMF (Thể tích: 591 μ l), và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (258 μ l, 1,478 mmol). Dung dịch màu cam được khuấy trộn tại nhiệt độ môi trường trong 5 phút sau đó (S)-1-etyl-3-metylpipezazin dihydroclorit (65,4 mg, 0,325 mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy trộn tại nhiệt độ môi trường trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch được pha trước của nước:ethanol (1:1, 5 mL). Phản ứng được axit hóa đến pH 5 bằng cách sử dụng 1N HCl. dung dịch được để khuấy trộn từ từ tại nhiệt độ môi trường qua đêm. Chất kết tủa được lọc và các chất rắn được rửa bởi nước:ethanol (1:1, 2 mL), sau đó được làm khô trên giấy lọc. Các chất rắn trắng được thu thập và còn được làm khô trong chân không. Các chất rắn đã được làm khô được hấp thụ trong 10 thể tích nước:ethanol (1:1) và được khuấy trộn khi hồi lưu cho đến khi dung dịch gần như hoàn toàn trong mờ. Dung dịch nóng được lọc và sau đó từ từ được làm mát đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trộn từ từ tại nhiệt độ môi trường qua đêm để tạo ra các chất rắn. Các chất rắn được lọc và được rửa bởi nước:ethanol (1:1, 2 mL), được làm khô một phần trên giấy lọc, sau đó được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất đề mục (57,9 mg, 0,129 mmol, 43,7 % hiệu suất) là chất rắn trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,06 (t, $J=7,20$ Hz, 3 H) 1,30 (d, $J=6,82$ Hz, 3 H) 2,14 - 2,28 (m, 1 H) 2,31 - 2,45 (m, 4 H) 2,53 - 2,60 (m, 2 H) 2,81 - 3,06 (m, 2 H) 3,13 - 3,43 (m, 2 H) 4,08 - 4,62 (m, 1 H) 7,64 (d, $J=7,33$ Hz, 1 H) 7,96 (dd, $J=8,84, 2,27$ Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,19 (d, $J=12,63$ Hz, 1 H) 8,43 - 8,52 (m, 2 H), ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449,3, thời gian lưu: 0,79 phút.

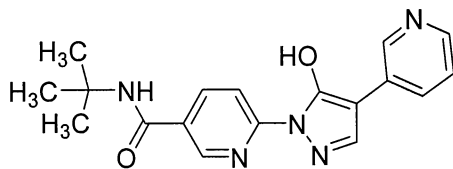
Ví dụ 434 (R)-4-(1-(5-(4-etyl-2-metylpipezazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-metylbenzonitril



Trộn axit 6-(4-(4-cyano-2-metylphenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)nicotinic (100 mg, 0,312 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (50,6 mg, 0,375 mmol), N1-

((ethylimino)metylen)-N3,N3-dimetylpropane-1,3-diamin hydroclorit (71,8 mg, 0,375 mmol), DMF (Thể tích: 624 μ l), và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (273 μ l, 1,561 mmol). Dung dịch được khuấy trộn tại nhiệt độ môi trường trong 5 phút sau đó (R)-1-etyl-3-metylpipezazin dihydroclorit (69,1 mg, 0,343 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy trộn tại nhiệt độ môi trường trong 12 giờ. Phản ứng được pha loãng với dung dịch được pha trước của nước:ethanol (1:1, 10 mL). Phản ứng được axit hóa đến pH 5 bằng cách sử dụng 1N HCl và để khuấy trộn từ từ tại nhiệt độ môi trường qua đêm. Chất kết tủa được lọc và các chất rắn được rửa bởi nước:ethanol (1:1, 2 mL), sau đó được làm khô trên giấy lọc. Các chất rắn trắng được thu thập và còn được làm khô trong chân không. Các chất rắn đã được làm khô được hấp thụ trong 10 thể tích nước:ethanol (1:1) và được khuấy trộn khi hồi lưu cho đến khi dung dịch gần như hoàn toàn trong mờ. Dung dịch nóng được lọc và sau đó từ từ được làm mát đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trộn từ từ tại nhiệt độ môi trường qua đêm để tạo ra các chất rắn. Các chất rắn được lọc và được rửa bởi nước:ethanol (1:1, 2 mL), được làm khô một phần trên giấy lọc, sau đó được thu thập và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất đề mục (67,7 mg, 0,157 mmol, 50,4 % hiệu suất) là chất rắn trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,01 (s, 3 H) 1,21 - 1,37 (m, 3 H) 1,92 - 2,06 (m, 1 H) 2,09 - 2,21 (m, 1 H) 2,42 (s, 5 H) 2,67 - 2,99 (m, 2 H) 3,05 - 4,61 (m, 3 H) 7,61 (dd, $J=8,08$, 1,52 Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,86 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 8,00 (dd, $J=8,59$, 2,27 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,40 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 8,49 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H), ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431,3, thời gian lưu: 0,80 phút.

Ví dụ R1 N-tert-butyl-6-(5-oxo-4-pyridin-3-yl-2,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-carboxamide



Bazơ tự do của hợp chất của US 2010/0093803 Ví dụ 18 được điều chế. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 1,40 - 1,44 (m, 1 H) 7,40 (dd, $J=7,83$, 4,80 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,30 (d, $J=6,82$ Hz, 1 H) 8,35- 8,44 (m, 2 H) 8,55 (br. s, 1 H) 8,78 - 8,93 (m, 1 H) 9,13 (br. s, 1 H) 13,29 (br. s, 1 H), ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337,4,

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng riêng hoặc ở dạng chế phẩm được. Trong thực tiễn, các hợp chất theo sáng chế thường được dùng ở dạng các chế phẩm được, tức là, trong hỗn hợp với ít nhất một tá được được dụng. Tỷ lệ và loại (các) tá được được dụng bất kỳ được xác định bởi các thuộc tính của hợp chất được lựa chọn theo sáng chế, đường sử dụng được lựa chọn, và thông lệ được tiêu chuẩn.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất các chế phẩm được bao gồm: hợp chất theo sáng chế và ít nhất một tá được được dụng.

Trong quá trình thực hiện điều trị bệnh nhân cần sự điều trị này, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng bất kỳ và đường làm cho hợp chất sinh khả dụng. Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo nhiều đường, bao gồm đường miệng, cụ thể là bởi các viên nén và các viên nang. Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng các đường ngoài ruột, cụ thể hơn là theo đường hít vào, dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, thẩm thấu qua da, đường mũi, trực tràng, âm đạo, mắt, đắp, dưới lưỡi, và má, trong bụng, trong mỡ, tiêm ống tủy và thông qua phân phát cục bộ ví dụ bởi ống thông tiêu hoặc ống đỡ động mạch.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể dễ dàng lựa chọn dạng và đường sử dụng thích hợp dựa trên các đặc tính cụ thể của hợp chất được lựa chọn, sự rối loạn hoặc trạng thái cần được điều trị, tình trạng rối loạn hoặc trạng thái, và các trường hợp liên quan khác. Các chế phẩm được theo sáng chế có thể được dùng cho bệnh nhân, ví dụ, ở dạng các viên nén, viên nang, viên con nhộng, giấy, viên hình thoi, miếng bọc, cốm ngọt, thuốc mỡ, miếng dán trên da, bình xịt, thuốc xông, thuốc đạn, dung dịch, và hỗn dịch.

Các chế phẩm được của sáng chế được điều chế theo cách thức là đã biết trong lĩnh vực được và bao gồm ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế là thành phần hoạt động. Lượng hợp chất theo sáng chế có thể được thay đổi dựa trên dạng cụ thể của nó và một cách thuận tiện, có thể nằm giữa khoảng từ 1% đến khoảng 50% của khối lượng của dạng liều đơn vị. Thuật ngữ “tá được được dụng” đề cập đến các tá được thông thường được sử dụng trong điều chế các chế phẩm được và nên nguyên chất về mặt được và không độc trong các lượng được sử dụng. Chúng thông thường là nguyên liệu rắn, nửa-rắn, hoặc lỏng mà trong tổng thể có thể dùng làm tá được lỏng hoặc môi trường cho thành phần hoạt động. Một số ví dụ của tá được được dụng được tìm thấy trong tài liệu Dược Học của Remington và Sổ tay về Tá Được và bao gồm chất pha

loãng, tá dược lỏng, chất mang, gốc mỡ, chất gắn kết, chất phân hủy, chất bôi trơn, chất chảy, chất làm ngọt, chất tạo mùi thơm, gốc gel, chất nền giải phóng liên tục, chất ổn định, chất bảo quản, dung môi, chất tạo huyền phù, chất đệm, chất chuyển thể sữa, chất nhuộm màu, chất đẩy, chất bọc, và các tá dược khác.

Tốt hơn là, các chế phẩm dược lập công thức ở dạng liều đơn vị, mỗi liều thông thường chứa từ khoảng 0,5 mg đến khoảng 100 mg các hợp chất theo sáng chế. Thuật ngữ “dạng liều đơn vị” đề cập đến đơn vị riêng lẻ về mặt vật lý chứa số lượng định trước của thành phần hoạt động, kết hợp với tá dược thích hợp, nhờ đó một hoặc nhiều thành phần được sử dụng trong suốt the dosing regimen để tạo ra the desired therapeutic effect. Một hoặc nhiều “dạng liều đơn vị” có thể được lấy để tác động liều lượng điều trị, thông thường theo thời gian biểu hằng ngày.

Theo một phương án cụ thể, chế phẩm là chế phẩm dược được điều chỉnh phù hợp cho việc dùng đường miệng, chẳng hạn viên nén hoặc viên nang hoặc công thức lỏng, ví dụ, dung dịch hoặc hỗn dịch, được điều chỉnh phù hợp cho việc dùng đường miệng. Theo một phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm dược là công thức lỏng được điều chỉnh phù hợp cho để dùng ngoài ruột.

Các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế của một hoặc nhiều đồng đẳng PHD, và như thế, là hữu ích trong điều trị và ngăn chặn các tình trạng liên quan đến HIF.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị các tình trạng liên quan đến HIF, bao gồm: dùng cho bệnh nhân cần một lượng hiệu quả của hợp chất theo sáng chế. Trong một phương án khác, hợp chất theo sáng chế được bọc lộ để sử dụng làm dược phẩm. Sáng chế còn mô tả cách sử dụng hợp chất theo sáng chế, bao gồm sử dụng để sản xuất dược phẩm, điều trị các tình trạng liên quan đến HIF được mô tả ở đây. Các hợp chất theo sáng chế là hữu ích làm các chất ức chế PHD cho các đối tượng khác nhau (ví dụ, người, động vật có vú không phải người và không phải động vật có vú).

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “trạng thái,” “rối loạn,” và “bệnh” đề cập đến tình trạng không khỏe hoặc bất thường bất kỳ. Thuật ngữ “các tình trạng liên quan đến HIF” bao gồm các trạng thái, rối loạn, và bệnh trong đó sự ức chế của PHD tạo ra lợi ích chữa bệnh, chẳng hạn các trạng thái giảm oxy-huyết, bao gồm rối loạn tim mạch, rối loạn huyết, rối loạn phổi, rối loạn thận, rối loạn não, và ung thư.

Các thuật ngữ “sự giảm oxy-huyết” và “giảm oxy-huyết” đề cập đến các mức độ của oxy dưới mức bình thường và có thể dẫn đến sự không hoạt động của tế bào và thậm chí chết tế bào. Giảm oxy-huyết có thể bắt nguồn từ lưu lượng máu bị giảm, không đủ oxy trong máu, giảm khả năng mang oxy của máu và các nguyên nhân khác. Thuật ngữ “trạng thái giảm oxy-huyết” bao gồm, nhưng không bị giới hạn trong, các trạng thái thiếu máu cục bộ (giảm oxy-huyết thiếu máu cục bộ). Thuật ngữ “sự thiếu máu cục bộ” đề cập đến sự cung cấp thiếu máu đến tế bào, mô, hoặc cơ quan và được đi kèm với sự giảm oxy được chuyển đến các mô.

Do tim, não, và thận đặc biệt nhạy cảm với áp lực giảm oxy-huyết, nên các chất ức chế PHD là hữu ích trong điều trị rối loạn tim mạch, chẳng hạn các hiện tượng thiếu máu cục bộ, rối loạn huyết, chẳng hạn thiếu máu, và rối loạn thận.

Sự thiếu máu cục bộ có thể xuất hiện do tuần hoàn giảm chẳng hạn đột quy, nhồi máu cơ tim, suy tim xung huyết, xơ vữa động mạch, và sự tạo thành cục nghẽn trong động mạch hoặc tĩnh mạch, tắc nghẽn động mạch hoặc tĩnh mạch bởi vật tắc mạch, tắc mạch máu do các nguyên nhân khác. Các trạng thái này có thể làm giảm lưu lượng máu, tạo ra tình trạng giảm thông máu đến cơ quan hoặc mô, hoặc tắc nghẽn lưu lượng máu hoàn toàn.

Các trạng thái khác mà có thể dẫn đến sự thiếu máu cục bộ bao gồm tổn hại mô do tổn thương hoặc chấn thương, chẳng hạn, ví dụ, chấn thương dây thần kinh cột sống; nhiễm virus. Thuật ngữ “các tình trạng liên quan đến HIF” bao gồm thuật ngữ “các trạng thái thiếu máu cục bộ” mà đề cập đến các trạng thái hoặc hiện tượng đi kèm với hoặc gây ra sự thiếu máu cục bộ. Do đó, thuật ngữ “các tình trạng liên quan đến HIF” bao gồm các trạng thái đi kèm hoặc gây ra sự thiếu máu cục bộ bao gồm, nhưng không bị giới hạn trong, hiện tượng được lựa chọn trong nhóm bao gồm tắc mạch phổi, giảm oxy-huyết chu kỳ sinh, sốc tuần hoàn bao gồm, ví dụ, sốc xuất huyết, sốc nhiễm trùng, sốc tim, v.v.; chứng say núi, suy hô hấp cấp, nhồi máu ruột, suy thận cấp, chấn thương tái đẩy máu do thiếu máu cục bộ thận, xơ vữa động mạch, suy tĩnh mạch mạn tính, suy tim xung huyết, xơ gan tim, đái đường, thoái hóa điểm vàng, ngừng thở khi ngủ, bệnh Raynaud, xơ cứng bì toàn thể, bệnh động mạch tắc nghẽn, cơn thiếu máu cục bộ nhất thời, bệnh gan rượu mạn tính, suy thận mạn tính, rối loạn mạch máu ngoại vi, loét, bỏng, tổn thương mạn tính, và các bệnh tương tự. Sự thiếu máu cục bộ có thể cũng do khi các

cá nhân được thực hiện gây mê thông thường, và có thể gây ra tổn hại mô trong các cơ quan được chuẩn bị để cấy ghép.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị các trạng thái thiếu máu cục bộ. Cụ thể là sáng chế mô tả phương pháp điều trị nhồi máu cơ tim, bao gồm nhồi máu cơ tim cấp. Sáng chế mô tả phương pháp điều trị suy tim cấp. Sáng chế mô tả phương pháp điều trị suy tim xung huyết. Sáng chế mô tả phương pháp điều trị sự tăng suy tim xung huyết có và không có nhồi máu cơ tim cấp. Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị đột quỵ. Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị chấn thương thận cấp có nguyên nhân thiếu máu cục bộ và không thiếu máu cục bộ.

Giảm oxy-huyết do hàm lượng oxy trong máu giảm do rối loạn phổi (giảm oxy-huyết giảm oxy-huyết) chẳng hạn COPD, viêm phổi nặng, phù phổi, tăng áp phổi, và các bệnh tương tự. Giảm oxy-huyết cũng do các trạng thái thiếu máu (giảm oxy-huyết thiếu máu) chẳng hạn loét dạ dày hoặc tá tràng, bệnh gan hoặc thận, rối loạn giảm tiểu cầu hoặc đông máu, ung thư hoặc các bệnh mạn tính khác, hóa trị liệu ung thư và các sự can thiệp điều trị khác mà gây ra thiếu máu, và các bệnh tương tự, suy giảm nồng độ hemoglobin hoặc tế bào máu đỏ, và say độ cao, và các bệnh tương tự.

Thuật ngữ “các tình trạng liên quan đến HIF” bao gồm cụ thể là, nhưng không bị giới hạn trong, COPD. Thuật ngữ “các tình trạng liên quan đến HIF” bao gồm rối loạn phổi cụ thể là, nhưng không bị giới hạn trong, các bệnh nhu mô phổi lan tỏa chẳng hạn viêm phổi kẽ vô căn, xơ hóa phổi vô căn, viêm phổi kẽ thường, xơ hóa phổi tróc vảy, viêm phổi tổ chức hóa vô căn, viêm phổi kẽ cấp, viêm phổi kẽ không đặc hiệu, viêm tiểu phế quản hô hấp đi kèm với bệnh phổi kẽ, viêm phổi tổ chức hóa vô căn, viêm phổi kẽ tế bào lympho, viêm phổi tăng cảm, và suy giảm chức năng phổi do luput, bệnh sarcoidosis (u hạt lympho lạnh tính), u hạt Wegner, xạ trị ngực, và các dược phẩm nhất định, ví dụ, amiodarone, bleomycin, busulfan, methotrexate, và nitrofurantoin.

Thuật ngữ “thiếu máu” đề cập đến sự suy giảm bất kỳ của số lượng tế bào máu đỏ và/hoặc của mức độ của hemoglobin trong máu so với các mức độ của máu bình thường.

Thuật ngữ “các tình trạng liên quan đến HIF” bao gồm thiếu máu, và cụ thể là, bao gồm, nhưng không bị giới hạn trong, thiếu máu bị thúc đẩy bởi hóa trị liệu (chẳng hạn điều trị bởi chế độ dùng thuốc chống virus cho bệnh HIV và viêm gan), thiếu máu trong bệnh mạn tính, thiếu máu đi kèm với các trạng thái ung thư, thiếu máu do điều trị

ung thư, thiếu máu trong rối loạn miễn dịch mạn tính chẳng hạn thấp khớp, bệnh ruột kích thích, luput, kinh nguyệt, thiếu tạo sắt, bệnh thận cấp hoặc mạn tính, nhiễm trùng, viêm, chiếu xạ, các độc tố, đái đường, nhiễm trùng do, ví dụ, virus, vi khuẩn, và/hoặc ký sinh trùng, thiếu máu có thể đi kèm với mất máu do, ví dụ, tổn thương, loét dạ dày, loét tá tràng, trĩ, ung thư dạ dày hoặc ruột già, chấn thương, quá trình phẫu thuật; các bệnh đi kèm với suy tủy xương hoặc chức năng tủy xương suy giảm; thiếu máu tiểu hồng cầu, thiếu máu giảm sắc, thiếu máu nguyên hồng cầu, và các bệnh tương tự.

Thuật ngữ “các tình trạng liên quan đến HIF” bao gồm ung thư, bao gồm bệnh bạch cầu (bệnh bạch cầu thể tủy mạn tính và bệnh bạch cầu thể lympho mạn tính); ung thư vú, ung thư niệu sinh dục, ung thư da, ung thư xương, ung thư tuyến tiền liệt, và ung thư gan; ung thư não; ung thư thanh quản, túi mật, trực tràng, tuyến cận giáp, tuyến giáp, tuyến thượng thận, mô thần kinh, bàng quang, đầu, cổ, dạ dày, phế quản, và thận; ung thư tiểu mô tế bào cơ sở, ung thư tiểu mô tế bào hình vảy, ung thư tiểu mô da di căn, xacôm xương, xacôm Ewing, xacôm tế bào lưới, và xacôm Kaposi; u tủy, u tế bào khổng lồ, u tế bào đảo tụy, u thể hạt và thể lympho mạn tính và cấp tính, u tế bào tóc, u tuyến, ung thư biểu mô tủy sống, u tủy thượng thận, u thần kinh niêm mạc, bướu hạch thần kinh ruột, u thần kinh giác mạc tăng sản, u thể trạng triệu chứng Marfan, u Wilms, u tinh, u buồng trứng, u mềm cơ trơn, loạn sản cổ tử cung, u nguyên bào thần kinh, u nguyên bào võng mạc, hội chứng loạn sản tủy, xacôm cơ vân, u bào hình sao, u lympho không Hodgkin, tăng canxi huyết ác tính, đa hồng cầu nguyên phát, ung thư biểu mô tuyến, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, u thần kinh đệm, ung thư hạch bạch huyết, và u hắc tố ác tính, trong số các bệnh khác.

Các thuật ngữ “điều trị,” “sự điều trị,” và “việc điều trị” bao gồm việc cải thiện các trạng thái được mô tả ở đây. Các thuật ngữ “điều trị,” “sự điều trị,” và “việc điều trị” bao gồm tất cả các quy trình làm chậm, ngăn chặn, kìm hãm, kiểm soát, hoặc ngừng tình trạng hoặc sự tiến triển của các trạng thái được mô tả ở đây, nhưng không nhất thiết biểu thị sự loại bỏ hoàn toàn tất cả các triệu chứng hoặc sự chữa khỏi trạng thái. Các thuật ngữ “điều trị,” “sự điều trị,” và “việc điều trị” nhằm bao gồm điều trị chữa trị các rối loạn trên. Các thuật ngữ “điều trị,” “sự điều trị,” và “việc điều trị” nhằm bao gồm điều trị phòng ngừa các rối loạn trên.

Như được sử dụng ở đây các thuật ngữ “bệnh nhân” và “đối tượng” bao gồm người và các động vật không phải người, ví dụ, động vật có vú, chẳng hạn chuột nhắt,

chuột, chuột lang, chó, mèo, thỏ, bò, ngựa, cừu, dê, và lợn. Thuật ngữ cũng bao gồm chim, cá, bò sát, lưỡng cư, và các động vật tương tự. Nên được hiểu rằng bệnh nhân cụ thể hơn là con người. Cũng, các bệnh nhân và đối tượng cụ thể hơn là động vật có vú không phải người, chẳng hạn chuột nhắt, chuột, và chó.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “lượng hiệu quả” đề cập đến lượng của hợp chất theo sáng chế điều trị, dựa trên việc sử dụng đơn hoặc đa liều, bệnh nhân đang chịu đựng trạng thái được đề cập. Lượng hiệu quả có thể dễ dàng được xác định nhờ chuyên gia chuẩn đoán bệnh tham gia, là người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết và bằng cách quan sát các kết quả thu được trong các trường hợp chuẩn đoán. Khi xác định lượng hiệu quả, liều, số lượng các tác nhân được xem xét bởi chuyên gia chuẩn đoán bệnh tham gia, bao gồm, nhưng không bị giới hạn trong: loại bệnh nhân; kích thước, tuổi, và sức khỏe tổng quát; trạng thái, rối loạn, hoặc bệnh cụ thể mắc phải; mức độ hoặc mức mắc phải hoặc độ nặng của trạng thái, rối loạn, hoặc bệnh, phản hồi của bệnh nhân riêng biệt; hợp chất cụ thể được dùng; hình thức sử dụng; các đặc tính sinh khả dụng của chế phẩm được dùng; chế độ liều được lựa chọn; sự sử dụng được phẩm đi kèm; và các trường hợp liên quan khác. Lượng hiệu quả của sáng chế, liều lượng điều trị, được cho là nằm trong khoảng từ 1 mg đến 200 mg. Các lượng cụ thể có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Mặc dù các liều lượng này được dựa trên đối tượng con người trung bình có trọng lượng khoảng 60 kg đến khoảng 70 kg, bác sỹ sẽ có thể xác định liều thích hợp cho bệnh nhân (ví dụ, trẻ sơ sinh) mà có trọng lượng nằm ngoài khoảng khối lượng này.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được trộn với một hoặc nhiều các hợp chất hoặc liệu pháp hoạt động được lý khác để điều trị một hoặc nhiều rối loạn, bệnh hoặc các trạng thái mà HIF được biểu hiện có thể được dùng đồng thời, tuần tự hoặc tách biệt trong sự kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất hoặc các liệu pháp để điều trị viêm khớp, bao gồm thấp khớp và viêm xương khớp, hoặc để điều trị ung thư, bao gồm u ác tính huyết, chẳng hạn bệnh bạch cầu myeloid cấp tính, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính tế bào-B, ung thư hạch bạch huyết tế bào-B, và ung thư hạch bạch huyết tế bào-T, và ung thư biểu mô, chẳng hạn ung thư phổi, ung thư tuyến tụy, và ung thư ruột kết. Các sự kết hợp này có thể tạo ra ưu thế liệu pháp đáng kể, bao gồm ít tác dụng phụ hơn, cải thiện khả năng điều trị cộng đồng bệnh nhân đang được điều trị, hoặc hoạt tính đồng vận.

Hoạt tính của các hợp chất làm các chất ức chế PHD có thể được xác định bởi các phương pháp khác nhau, bao gồm các phương pháp *trong ống nghiệm* và *trong cơ thể sống*.

Ví dụ Sự ức chế của Enzym PHD

Trị số IC_{50} cho enzym PHD2 (các phần dư 181 - 417) được xác định bằng cách trộn các lượng tăng dần của chất ức chế với một lượng cố định enzym (nồng độ cuối cùng 5nM) và Peptit nhãn Biotin (Biotin-Asp-Leu-Glu-Met-Leu-Ala-Pro-Tyr-Ile-Pro-Met-Asp-Asp-Asp-Phe-Gln-Leu, nồng độ cuối cùng 1uM) và 2-Oxyglutarate (nồng độ cuối cùng 2uM) trong 50mM HEPES, 50mM KCl, 0,5mM TCEP, 2uM $FeCl_2$, 0,1mg/ml BSA, at pH 7,3. Phản ứng được thực hiện bằng cách ủ trước enzym với sự có mặt của chất ức chế trong 60 phút tại nhiệt độ phòng. Hoạt tính của enzym tự do được đo bằng cách bổ sung peptit, 2-Oxoglutarat (xem các nồng độ cuối cùng ở trên), và Axit Ascorbic (nồng độ cuối cùng 1mM). Hoạt tính enzym được làm dịu sau 60 phút bằng cách bổ sung vượt mức chất ức chế gắn kết chặt vào hỗn hợp thử nghiệm. Lượng sản phẩm giải phóng được đo bằng cách sử dụng LC/MS system (Agilent HPLC with Applied Biosystems API3000 Mass Spectrometer), Data were analyzed using the classical isotherm equation for the determination of IC_{50} values, are pIC_{50} , i.e., $-\log(IC_{50})$, where IC_{50} is molar concentration, are reported as pIC_{50} , i.e., $-\log(IC_{50})$, where IC_{50} is molar concentration,

Bảng A cung cấp các kết quả đối với các hợp chất ví dụ trong Ví dụ A.

BẢNG A: Sự ức chế PHD (pIC_{50}) đối với các hợp chất Ví dụ (Ex)

Ex	pIC_{50}	Ex	pIC_{50}	Ex	pIC_{50}	Ex	pIC_{50}
Tham khảo 74	7,05						
						369	7,701
						370	8,287
				299	8,46	372	8,26
						373	8,00
				Tham khảo 301	8,67	374	NT
						375	8,06

Ex	pIC ₅₀	Ex	pIC ₅₀	Ex	pIC ₅₀	Ex	pIC ₅₀
				Tham khảo 303	7,88		
						377	8,44
				305	8,27	378	8,21
				306	8,29	379	8,20
				307	8,39		
				308	8,28		
				309	7,97		
				310	8,13		
				311	8,51		
				312	8,50	385	8,18
						388	8,25
						389	8,20
						391	NT
						392	8,20
						393	7,86
				322	8,26	395	8,48
				323	8,33	396	8,59
						397	8,52
						400	8,50
				328	8,39	401	8,44
				329	8,50		
				330	8,34		
Tham khảo 112	7,32						
						408	NT
				337	8,36		

Ex	pIC ₅₀	Ex	pIC ₅₀	Ex	pIC ₅₀	Ex	pIC ₅₀
				338	8,40		
				339	8,29	Tham khảo 412	8,11
				340	8,39		
				341	8,47	414	8,39
						415	8,41
						424	7,70
		282	8,00				
		283	8,60				
		Tham khảo 284	8,21			430	7,44
		287	8,10			433	8,20
						434	8,20
						R1	8,00
		290	8,33				
		291	8,15				
		Tham khảo 292	8,04				

Ví dụ B Sự ức chế của PHD trong các tế bào

Sự ức chế PHD được xác định bằng cách sử dụng (thử nghiệm thứ hai)

Thử nghiệm ổn định hóa HIF-alpha gốc tế bào:

Các tế bào cơ tim chuột H9c2 (ATCC) được cấy trong các đĩa vi sinh nuôi cấy mô 96-giếng và được nuôi cấy trong 24 giờ trước khi bổ sung các hợp chất (khoảng 11

điểm của các pha loãng nối tiếp) hoặc tá dược lỏng dimetylsulfoxit. Sau khi 24 giờ ủ hợp chất, toàn bộ các phần chiết tế bào được điều chế bằng cách dung giải các tế bào trong phần đệm chiết tế bào chứa các chất ức chế protease và phosphatase (Meso-Scale Discovery). Hàm lượng protein HIF1 α được đánh giá bởi ELISA (Meso-Scale Discovery) và thể hiện là % so với phản hồi cực đại thu được từ đối chứng tích cực, desferrioxamine (Sigma-Aldrich). Hợp chất EC₅₀s thu được bằng cách khớp-đường cong bằng cách sử dụng phần mềm khớp-đường cong XLfit4 MicroSoft Excel. Hợp chất EC_{50pos} thu được bằng cách sử dụng XLfit4 để tính toán nồng độ hợp chất dẫn đến 50% của phản hồi cực đại desferrioxamine.

Bảng B cung cấp các kết quả đối với các hợp chất ví dụ trong Ví dụ B.

BẢNG B Sự ức chế của PHD trong các tế bào (pEC₅₀) đối với các hợp chất Ví dụ (Ex)

Ex	pEC ₅₀	Ex	pEC ₅₀	Ex	pEC ₅₀	Ex	pEC ₅₀
Tham khảo 74	5,5						
						369	5,92
						370	6,25
				299	5,98	372	6,08
						373	5,92
				Tham khảo 301	6,60	374	7,0
						375	6,00
				Tham khảo 303	6,55		
						377	6,09
				305	5,88	378	5,89
				306	5,34	379	6,10
				307	5,63		
				308	5,18		
				309	5,58		
				310	5,50		
				311	5,83		
				312	5,74	385	6,02

Ex	pEC ₅₀	Ex	pEC ₅₀	Ex	pEC ₅₀	Ex	pEC ₅₀
						388	6,29
						389	5,94
						391	5,81
						392	6,45
						393	5,84
				322	6,03	395	5,58
				323	5,74	396	5,68
						397	5,79
						400	5,78
				328	6,51	401	5,80
				329	6,48		
				330	6,39		
Tham khảo 112	5,86						
						408	NT
				337			
				338			
				339		Tham khảo 412	6,55
				340			
				341		414	6,08
						415	6,20

Ex	pEC ₅₀	Ex	pEC ₅₀	Ex	pEC ₅₀	Ex	pEC ₅₀
			5,49			424	NT
			5,58				
			4,3				
			6,59				
		282	6,24				
		283	5,72				
		Tham khảo 284	5,89			430	5,07
		287	5,45			433	6,44
						434	5,89
						R1	6,02
		290	6,04				
		291	6,01				
		Tham khảo 292	6,39				

Ví dụ C thử nghiệm bảo vệ cơ tim trong cơ thể sống

Chất ức chế PHD hoặc tá dược lỏng được dùng đường miệng cho chuột nhắt C57 đực 8-tuần tuổi hoặc chuột Sprague Dawley. Bốn giờ sau khi dùng liều, các quả tim được loại bỏ nhanh và được làm ngập theo cách thức đảo ngược nhờ đệm Krebs-Henseleit được biến đổi trong máy Langendorff ở áp suất không đổi (80 mmHg). Để đo kích thước nhồi máu, đầu tiên, các quả tim được làm ngập trong 20 phút để đạt đến trạng thái cân bằng và sau đó trải qua khoảng thời gian thiếu máu cục bộ toàn bộ (không-dòng chảy) 30-phút, tiếp theo là khoảng thời gian tái đầy máu 60-phút trong chuột nhắt hoặc tái đầy máu 90-phút trong chuột. Các tâm thất được cắt ngang thành 5 phần. Các lát được nhuộm 1% 2,3,5-triphenyl tetrazolium clorit (TTC) và được quét để đo khu vực nhồi máu và toàn bộ khu vực. Chấn thương tim được đánh giá bằng cách đo lactat dehydroaza (LDH) giải phóng đến nhánh vành trong khoảng thời gian tái đầy máu 60-phút (chỉ ở chuột). Lượng LDH giải phóng được xác định bằng cách sử dụng bộ thử nghiệm hoạt tính LDH (MBL International Corp.) được thể hiện bằng % của các quả tim được xử lý tá dược lỏng.

Hợp chất của Ví dụ 282 làm giảm khu vực nhồi máu ở chuột là 59% tại 30 mg/kg và là 50% tại 10 mg/kg khi so sánh với các trị số đối chứng của tá dược lỏng. Sự giảm tương ứng của LDH được giải phóng đến nhánh vành lần lượt là 56% và 51% tại 30 và 10 mg/kg. Hợp chất của Ví dụ 282 làm giảm khu vực nhồi máu ở chuột là 30% tại liều 5 mg/kg.

Ví dụ D Xác định các thay đổi gen tim cho Hệ số tăng trưởng mạch máu nội mô (VEGF)

Chất ức chế PHD hoặc tá dược lỏng được dùng đường miệng cho chuột nhắt C57BL/6 được theo các nhóm bốn. Các hợp chất lập công thức theo 30% hydroxypropyl beta-cyclodextrin trong 50mM Natri Phosphat pH7,4 tại các liều 30 mg/kg và 60 mg/kg. Hai giờ sau khi dùng liều chuột nhắt được làm chết êm ái bởi CO₂ và các quả tim được loại bỏ nhanh, được chia thành 2 mảnh; phần (đỉnh) dưới được đông lạnh đột ngột và lưu trữ tại -80°C và được phân tích cho các thay đổi gen VEGF bằng cách áp dụng qRT-PCR và bằng cách sử dụng Life Technologies #4392938 và giao thức chiết xuất RNA bằng cách sử dụng Qiagen #74881 RNeasy 96 Universal Tissue Kit. Các tiêu chuẩn được tạo ra từ RNA từ các động vật được điều trị tá dược lỏng được trộn ở nồng độ 100µg/mL, đường cong 7 điểm được tạo ra bởi các pha loãng 1:4 và một khoảng trống. Các mẫu được chạy dự trên việc sử dụng phương pháp 1-Bước RNA-thành-Ct bằng cách sử dụng Hệ thống Thời gian-thực StepOnePlus từ Applied Biosystems Relative, sự định lượng được thể hiện bằng cách chia số lượng của VEGF theo số lượng của gen tham chiếu. Các nhóm điều trị và đối chứng tá dược lỏng được trộn và chia trung bình.

Bảng D cung cấp các kết quả đối với các hợp chất ví dụ được lựa chọn trong Ví dụ D.

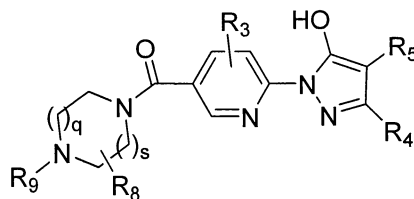
Ex	Liều (mg/kg)	% gia tăng So sánh với Đối chứng	S.E.M.
Tá dược lỏng		0,0	6,7
282	60	203,1	12,4
R1	60	95,2	26,7

Điều đã biết là và sự gia tăng VEGF và các tác nhân hình thành mạch khác cung cấp sự bảo vệ chống lại chấn thương thiếu máu cục bộ. Nature Med. 9, 653–660 (2003).

PHD là chất điều chỉnh quan trọng có trong biểu hiện gen. Biochem J. 2004, 381 (Pt 3): 761-767. Tại liều 60 mg/kg, hợp chất của Ví dụ 282 cung cấp sự tạo ra VEGF mRNA lớn hơn 2 lần so với hợp chất của Ví dụ R1. Điều cũng đã biết là sự tân sinh mạch được kích thích bởi VEGF là lợi ích trong nội dung lâm sàng quan trọng, bao gồm sự thiếu máu cục bộ cơ tim. Mol. Cell Bio. 1996 Sep; 16(9): 4604-4613.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

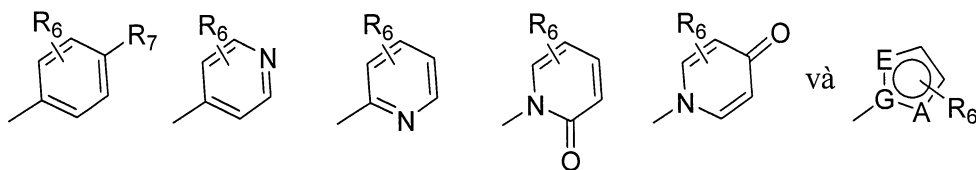
q là 0, 1, hoặc 2;

s là 0, 1, hoặc 2;

R₃, trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, amin, C₁₋₈ alkylamin, xyano, halo, C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế, và C₁₋₄ alkoxy;

R₄ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, halo, metyl, etyl, metoxy, và triflometyl;

R₅ được chọn từ nhóm bao gồm:



G là cacbon;

A được chọn từ nhóm bao gồm N, O, S, CR₆ và NR₆;

E được chọn từ nhóm bao gồm N, O, S, và CR₆;

với điều kiện chỉ một trong số A và E có thể là O hoặc S;

hoặc G là N, và A và E là CR₆;

hoặc G và A là N, và E là CR₆;

hoặc G, A, và E là N;

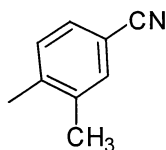
R₆, trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, halo, C₃₋₈ xycloalkyl, C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế, C₁₋₄ alkoxy, và triflometyl; và

R₇ được chọn từ nhóm bao gồm xyano và xyanometyl;

R₈, trong mỗi trường hợp, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, và triflometyl;

R₉ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bởi 1 đến 3 flo, và C₃₋₈ xycloalkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_5 là:



hoặc muối được dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc 2, trong đó R_9 là C_{1-6} alkyl; hoặc muối được dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó s là 1 và q là 1; hoặc muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó mỗi R_8 là hydro; hoặc muối được dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó một trong số R_8 là C_{1-4} alkyl và mỗi R_8 còn lại là hydro; hoặc muối được dụng của nó.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó một trong số R_8 là methyl và mỗi R_8 còn lại là hydro; hoặc muối được dụng của nó.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó mỗi R_3 là hydro và R_4 là hydro; hoặc muối được dụng của nó.

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

4-(1-(5-(4-ethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

4-(5-hydroxy-1-(5-(4-propylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

4-(5-hydroxy-1-(5-(4-methyl-1,4-diazepan-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

4-(5-hydroxy-1-(5-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

4-(1-(5-(4-(tert-butyl)piperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

4-(1-(5-(6,6-difluoro-4-methyl-1,4-diazepan-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

4-(1-(5-(4-ethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-flo-3-metylbenzonitril;

4-(1-(5-(4-ethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-flo-5-metylbenzonitril;

4-(1-(5-(4-xyclopropylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-flo-3-metylbenzonitril;

4-(1-(5-(4-xyclopropylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-flo-5-metylbenzonitril;

4-(1-(5-(4-ethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dimetylbenzonitril;

4-(1-(5-(4-xyclopropylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dimetylbenzonitril;

4-(1-(5-(4-(2,2-difloetyl)piperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-metylbenzonitril;

4-(5-hydroxy-1-(5-(4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metylbenzonitril;

2-flo-4-(5-hydroxy-1-(5-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metylbenzonitril;

4-(1-(5-(4-xyclopropyl-1,4-diazepan-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-flo-3-metylbenzonitril;

(S)-4-(1-(5-(4-ethyl-3-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-flo-3-metylbenzonitril;

4-(1-(5-(4-ethyl-3-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-flo-3-metylbenzonitril;

(S)-4-(1-(5-(3,4-dimethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-flo-3-metylbenzonitril;

4-(1-(5-(3,4-dimethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-flo-3-metylbenzonitril;

(R)-4-(1-(5-(4-ethyl-2-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-flo-3-metylbenzonitril;

4-(1-(5-(4-ethyl-2-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-flo-3-metylbenzonitril;

(R)-2-flo-4-(5-hydroxy-1-(5-(4-isopropyl-3-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

2-flo-4-(5-hydroxy-1-(5-(4-isopropyl-3-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

(R)-4-(1-(5-(4-etyl-3-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-flo-3-methylbenzonitril;

(S)-2-flo-4-(5-hydroxy-1-(5-(4-isopropyl-3-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

(R)-4-(1-(5-(3,4-dimethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-flo-3-methylbenzonitril;

(S)-4-(1-(5-(4-etyl-2-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-flo-3-methylbenzonitril;

4-(5-hydroxy-1-(5-(4-(pentan-3-yl)piperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

(S)-4-(1-(5-(4-etyl-3-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

4-(1-(5-(4-etyl-3-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

(S)-4-(1-(5-(3,4-dimethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

4-(1-(5-(3,4-dimethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

4-(1-(5-(4-xyclobutylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

(S)-4-(5-hydroxy-1-(5-(3-methyl-4-propylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

(R)-4-(5-hydroxy-1-(5-(3-methyl-4-propylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

4-(5-hydroxy-1-(5-(3-methyl-4-propylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

(R)-4-(1-(5-(4-xyclopropyl-3-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

4-(1-(5-(4-cyclopropyl-3-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

4-(5-hydroxy-1-(5-(3,3,4-trimethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

4-(1-(5-(4-ethyl-3,3-dimethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

(R)-4-(5-hydroxy-1-(5-(4-isopropyl-3-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

4-(5-hydroxy-1-(5-(4-isopropyl-3-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

(R)-4-(1-(5-(2,4-dimethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

4-(1-(5-(2,4-dimethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

(R)-4-(1-(5-(4-ethyl-3-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

(S)-4-(1-(5-(4-cyclopropyl-3-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

(S)-4-(1-(5-(2,4-dimethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

(R)-4-(1-(5-(3,4-dimethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

(S)-4-(5-hydroxy-1-(5-(4-isopropyl-3-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

(R)-4-(1-(5-(4-ethyl-3-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-fluoro-5-methylbenzonitril;

4-(1-(5-(4-ethyl-3-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-fluoro-5-methylbenzonitril;

2-fluoro-4-(5-hydroxy-1-(5-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-5-methylbenzonitril;

(S)-4-(1-(5-(4-ethyl-3-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-fluoro-5-methylbenzonitril;

(S)-4-(1-(5-(3,4-dimethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-fluoro-5-methylbenzonitril;

(R)-4-(1-(5-(3,4-dimethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-fluoro-5-methylbenzonitril;

4-(1-(5-(3,4-dimethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-fluoro-5-methylbenzonitril;

4-(1-(5-(4-cyclopropylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

4-(5-hydroxy-1-(5-(4-propylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

4-(5-hydroxy-1-(5-(4-propyl-1,4-diazepan-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

4-(5-hydroxy-1-(4-methyl-5-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)benzonitril;

(S)-4-(1-(5-(4-ethyl-2-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-fluoro-5-methylbenzonitril;

(R)-4-(1-(5-(4-ethyl-2-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-fluoro-5-methylbenzonitril;

4-(1-(5-(4-ethyl-2-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-2-fluoro-5-methylbenzonitril;

(R)-4-(1-(5-(4-ethyl-2-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril;

(S)-4-(1-(5-(4-ethyl-2-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril; và

4-(1-(5-(4-ethyl-2-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril; và

muối được dùng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được đề cập ở trên.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 4-(1-(5-(4-ethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril hoặc muối được dùng của nó.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 4-(5-hydroxy-1-(5-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril hoặc muối được dụng của nó.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 4-(1-(5-(4-(2,2-difluoroethyl)piperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril hoặc muối được dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (S)-4-(1-(5-(3,4-dimethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril hoặc muối được dụng của nó.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (R)-4-(1-(5-(2,4-dimethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril hoặc muối được dụng của nó.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (R)-4-(1-(5-(3,4-dimethylpiperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-yl)-3-methylbenzonitril hoặc muối được dụng của nó.

16. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dụng như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15 và tá dược được dụng.