



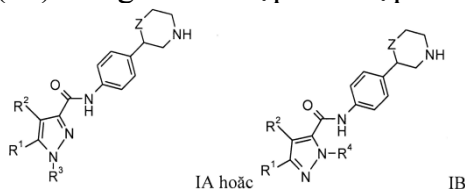
(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ A61K 31/4245; C07D 413/12; C07D 413/14; A61P 25/00 (13) B



(21) 1-2013-03858 (22) 06/06/2012
(86) PCT/EP2012/060627 06/06/2012 (87) WO2012/168260 13/12/2012
(30) 11169217.4 09/06/2011 EP
(45) 27/07/2020 388 (43) 25/04/2014 313A
(73) F. Hoffmann-La Roche AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland
(72) Guido Galley (DE); Cédric Ghellamallah (FR); Roger Norcross (GB); Philippe Pflieger (FR).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT PYRAZOL, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



trong đó:

R¹ là hydro hoặc phenyl, được thế tùy ý bằng halogen, CN hoặc C₁₋₇alkoxy hoặc C₁₋₇alkoxy được thế bằng halogen;

R² là hydro hoặc C₁₋₇alkyl;

R³ là hydro hoặc C₁₋₇alkyl hoặc là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, được chọn từ halogen, xyano hoặc C₁₋₇alkoxy được thế bằng halogen, hoặc là pyridinyl, tùy ý được thế bằng halogen hoặc C₁₋₇alkyl được thế bằng halogen, hoặc là pyrimidinyl, tùy ý được thế bằng C₁₋₇alkyl được thế bằng halogen, hoặc là pyrazinyl, tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc C₁₋₇alkyl được thế bằng halogen;

R⁴ là hydro, C₁₋₇alkyl hoặc phenyl;

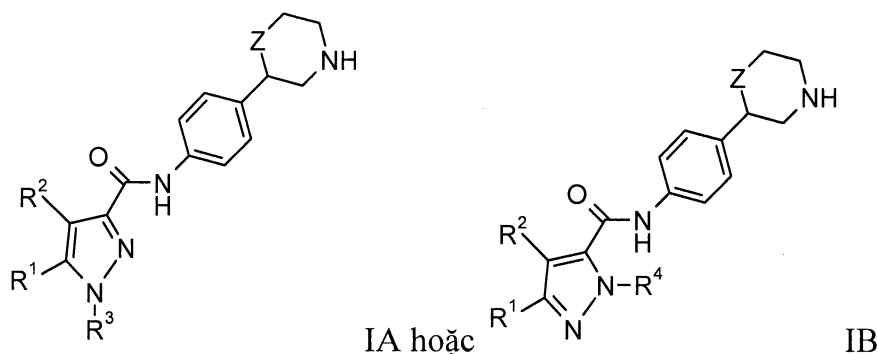
Z là liên kết, -CH₂- hoặc -O-;

hoặc muối cộng axit được dựng của nó.

Các hợp chất có các công thức IA và IB theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị các bệnh CNS nhất định. Sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất nêu trên và dược phẩm chứa chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức:



trong đó:

- R¹ là hydro hoặc phenyl, thay thế tùy ý bằng halogen, CN hoặc alkoxy thấp hoặc alkoxy thấp được thế bằng halogen;
- R² là hydro hoặc alkyl thấp;
- R³ là hydro hoặc alkyl thấp, hoặc phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, được chọn từ halogen, xyano hoặc alkoxy thấp được thế bằng halogen, hoặc là pyridinyl, tùy ý được thế bằng halogen hoặc alkyl thấp được thế bằng halogen, hoặc là pyrimidinyl, tùy ý được thế bằng alkyl thấp được thế bằng halogen, hoặc là pyrazinyl, tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc alkyl thấp được thế bằng halogen;
- R⁴ là hydro, alkyl thấp hoặc phenyl;
- Z là liên kết, -CH₂- hoặc -O-;

hoặc muối cộng axit được dụng của nó.

Sáng chế bao gồm tất cả các hỗn hợp raxemic, tất cả các chất đồng phân đối ảnh tương ứng của chúng và/hoặc các chất đồng phân quang học. Ngoài ra, tất cả các dạng tautome của các hợp chất có công thức IA và IB cũng được bao gồm bởi sáng chế. Sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất nêu trên và được phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đã phát hiện ra rằng các hợp chất có công thức IA và IB có ái lực cao đối với các thụ thể có liên quan đến các amin vết (các TAAR), đặc biệt là đối với TAAR1.

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

Một số ảnh hưởng sinh lý (tức là các ảnh hưởng đến tim mạch, giảm huyết áp, kích thích an thần) đã được thông báo đối với các hợp chất có thể liên kết với các thụ thể gây tiết adrenalin (WO02/076950, WO97/12874 hoặc EP 0717 037) có thể được xem là tác dụng phụ không mong muốn trong trường hợp các thuốc được dùng để điều trị các bệnh về hệ thần kinh trung ương như nêu trên. Do đó, mong muốn thu được các thuốc có khả năng chọn lọc đối với thụ thể TAAR1 so với các thụ thể gây tiết adrenalin. Các hợp chất theo sáng chế có khả năng chọn lọc đối với thụ thể TAAR1 so với các thụ thể gây tiết adrenalin, cụ thể là có độ chọn lọc tốt đối với các thụ thể gây tiết adrenalin α_1 và α_2 ở chuột và ở người.

Các amin có nguồn gốc sinh vật cổ điển (serotonin, norepinephrin, epinephrin, dopamin, histamin) đóng vai trò quan trọng làm chất dẫn truyền thần kinh trong hệ thần kinh trung ương hoặc ngoại vi [1]. Việc tổng hợp và bảo quản chúng, cũng như quá trình phân rã và tái hấp thu chúng sau khi giải phóng được kiểm soát một cách chặt chẽ. Sự mất cân bằng trong các mức amin có nguồn gốc sinh vật được biết là nguyên nhân dẫn đến sự thay đổi của chức năng não trong các tình trạng bệnh lý [2-5]. Nhóm hợp chất amin nội sinh thứ hai, còn được gọi là amin vết (các TA) phần lớn giống với nhóm amin có nguồn gốc sinh vật cổ điển về mặt cấu trúc, cơ chế chuyển hóa và nằm ở vị trí dưới mức tế bào. Các TA bao gồm p-tyramin, β -phenyletylamin,

tryptamin và octopamin, và chúng có mặt trong hệ thần kinh của động vật có vú thường ở mức thấp hơn so với các amin có nguồn gốc sinh vật cổ điển [6].

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

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

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

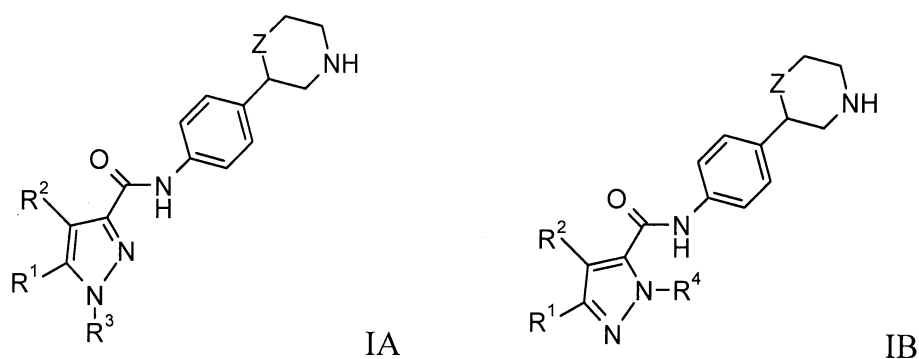
Các tài liệu viện dẫn được sử dụng:

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

13. Parker, E.M. and Cubeddu, L.X. (1988) Comparative effects of amphetamine, phenylethylamine and related drugs on dopamine efflux, dopamine uptake and mazindol binding. J. Pharmacol. Exp. Ther. 245, 199-210;
14. Lindemann, L. et al. (2005) Trace amine associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors. Genomics 85, 372-385.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất mới có công thức IA và IB:



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

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất của sáng chế là bệnh trầm cảm, chứng loạn tâm thần, bệnh Parkinson, bệnh lo âu và rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD) và bệnh tiểu đường.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất nêu trên và dược phẩm chứa chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

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

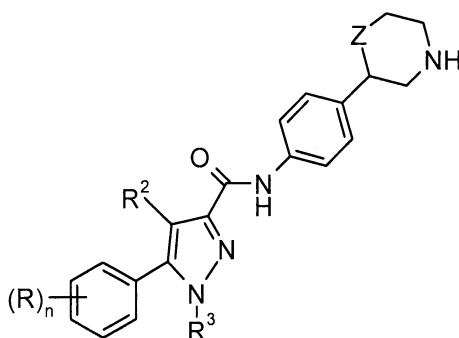
Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "alkoxy thấp" dùng để chỉ nhóm trong đó gốc alkyl là như được định nghĩa ở trên và được gắn thông qua nguyên tử oxy.

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

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

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

Một phương án của sáng chế là các hợp chất có công thức IA-1:



IA-1

trong đó:

R là hydro, halogen, CN hoặc alkoxy thấp hoặc alkoxy thấp được thế bằng halogen;

R² là hydro hoặc alkyl thấp;

R^3 là hydro hoặc alkyl thấp;

Z là liên kết, $-CH_2-$ hoặc $-O-$;

n bằng 1 hoặc 2; nếu $n=2$, mỗi R có thể được xác định một cách độc lập với nhau;

hoặc muối cộng axit được dụng của nó, ví dụ là các hợp chất sau:

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-carboxamit,

(S)-1-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-carboxamit,

(S)-5-(3-xyanophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit,

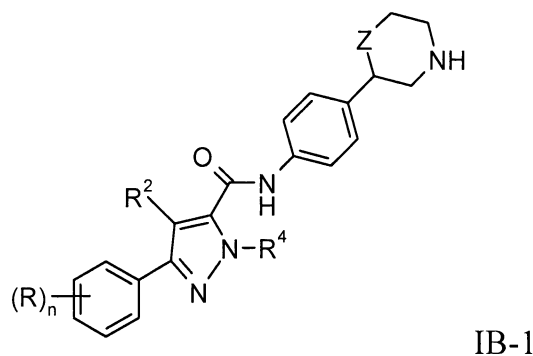
(S)-5-(3-xyanophenyl)-4-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit,

(S)-5-(5-xyano-2-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit,

(S)-5-(3-xyano-4-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit, hoặc

(S)-5-(3-(diflometoxy)phenyl)-1-etyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit.

Một phương án khác của sáng chế là các hợp chất có công thức IB-1:



trong đó:

R là hydro, halogen, CN hoặc alkoxy thấp hoặc alkoxy thấp được thế bằng halogen;

R^2 là hydro hoặc alkyl thấp;

R^4 là hydro hoặc alkyl thấp;

Z là liên kết, $-CH_2-$ hoặc $-O-$;

n bằng 1 hoặc 2; nếu $n=2$, mỗi R có thể được xác định một cách độc lập với nhau;

hoặc muối cộng axit được dung của nó, ví dụ là các hợp chất sau:

(S)-3-(3-clophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(4-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(3-metoxyphenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-1-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-4-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(4-metoxyphenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(2-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(2-metoxyphenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(2-clophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(3,4-dimetoxypheyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(R)-3-(4-clophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(R)-3-(2-clophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(4-clophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(R)-3-(3-clophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(R)-3-(3-metoxypheyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(3-clophenyl)-1-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(R)-1-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(4-xyanophenyl)-1-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(4-flophenyl)-1-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(3-metoxyphenyl)-1-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(3-xyanophenyl)-1-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(3-xyanophenyl)-1-etyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(4-xyanophenyl)-1-etyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(3-xyanophenyl)-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(R)-3-(3-xyanophenyl)-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(rac) 3-(3-xyanophenyl)-N-(4-(pyrrolidin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

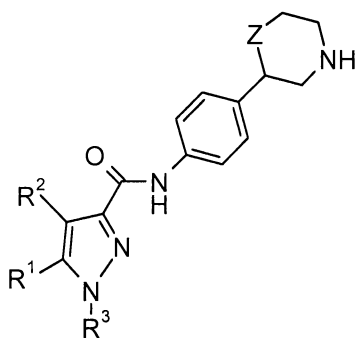
(S)-3-(3-(diflometoxy)phenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(3-(diflometoxy)phenyl)-1-etyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(3-xyno-2-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit hoặc

(S)-3-(3-(diflometoxy)phenyl)-1-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit.

Một phương án của sáng chế là các hợp chất có công thức IA-2:



IA-2

trong đó:

R^1 là hydro

R^2 là hydro hoặc alkyl thấp;

R^3 phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, được chọn từ halogen, xyano hoặc alkoxy thấp được thế bằng halogen, hoặc là pyridinyl, tùy ý được thế bằng halogen hoặc alkyl thấp được thế bằng halogen, hoặc là pyrimidinyl, tùy ý được thế bằng alkyl thấp được thế bằng halogen, hoặc là pyrazinyl, tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc alkyl thấp được thế bằng halogen;

Z là liên kết, $-CH_2-$ hoặc $-O-$;

hoặc muối cộng axit được dựng của nó, ví dụ là các hợp chất sau:

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

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

(S)-1-(5-clopyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit

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

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

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

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

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

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

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

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

(S)-1-(5-clopyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit

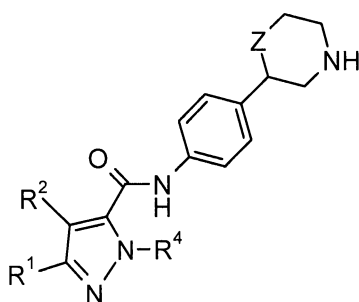
(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit

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

(S)-1-(5-xyanopyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit hoặc

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

Một phương án khác của sáng chế là các hợp chất có công thức IB-2:



IB-2

trong đó:

R¹ là hydro

R² là hydro hoặc alkyl thấp;

R⁴ là hydro, alkyl thấp hoặc phenyl

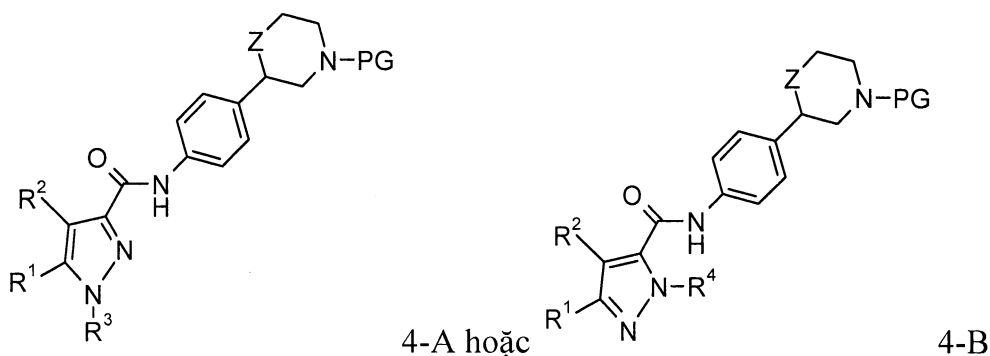
Z là liên kết, $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{O}-$;

hoặc muối cộng axit được dùng của nó, ví dụ là hợp chất sau

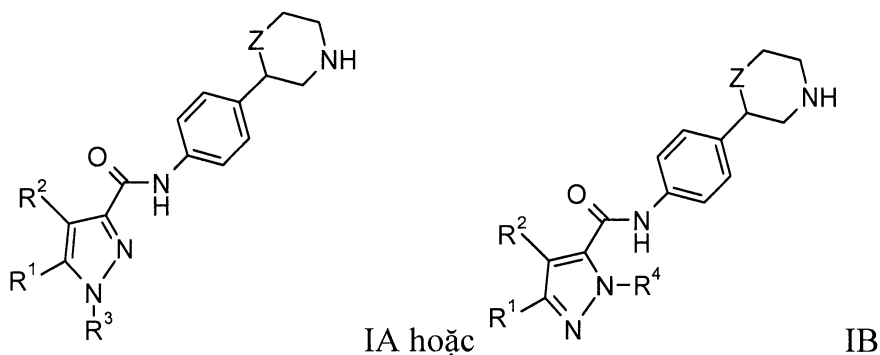
(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxamid.

Các hợp chất của sáng chế có công thức IA và IB và các muối được dùng của chúng có thể được điều chế bằng các phương pháp đã được biết trong lĩnh vực, ví dụ, bằng cách quy trình được mô tả dưới đây, quy trình này bao gồm bước:

a) tách nhóm bảo vệ N ra khỏi các hợp chất có công thức:



để tạo ra hợp chất có công thức:



trong đó PG là nhóm bảo vệ N được chọn từ $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{tert-butyl}$ và các định nghĩa khác là như được nêu trên, và,

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

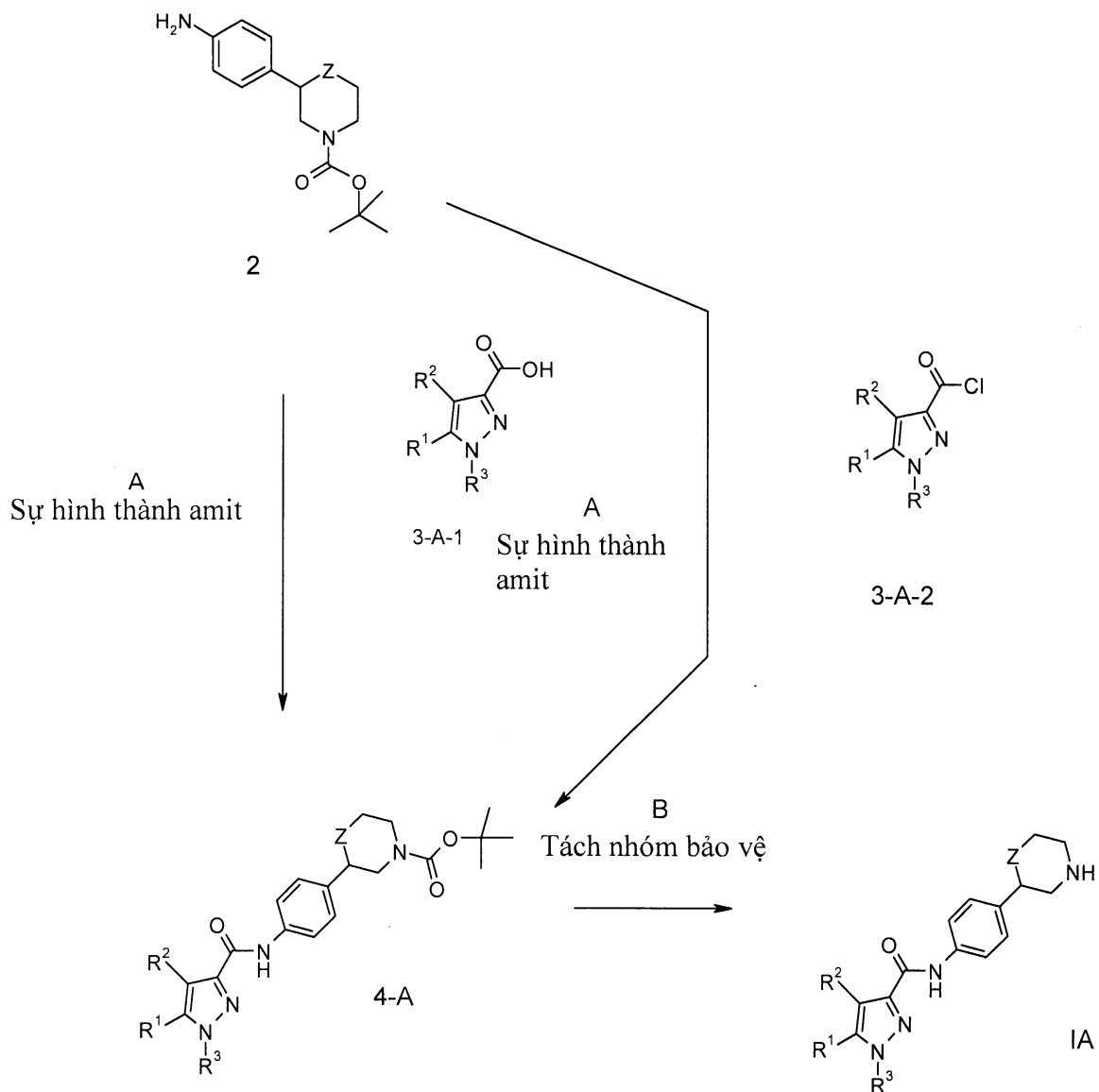
Việc điều chế các hợp chất có công thức IA và IB của sáng chế có thể được tiến hành theo phương pháp tổng hợp lần lượt hoặc đồng thời. Việc tổng hợp các hợp chất của sáng chế được thể hiện trong các sơ đồ từ 1 đến 3 dưới đây và trong phần mô tả 54 ví dụ thực hiện sáng chế. Các kỹ năng cần để tiến hành phản ứng và tinh chế các sản phẩm thu được là đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này

biết rõ. Các phần tử thể và các chỉ số được sử dụng trong phần mô tả về các quy trình sau đây có ý nghĩa được nêu trong bản mô tả này trừ khi có chỉ dẫn khác.

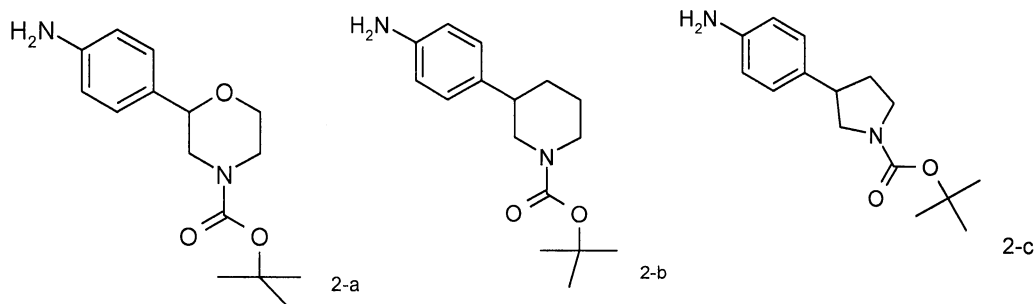
Cụ thể hơn, các hợp chất có công thức IA và IB có thể được điều chế theo các phương pháp được mô tả dưới đây, theo các phương pháp được đưa ra trong các ví dụ thực hiện hoặc theo các phương pháp tương tự. Các điều kiện phản ứng thích hợp cho các từng bước phản ứng được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ. Trình tự phản ứng không bị giới hạn ở trình tự được thể hiện trong các sơ đồ 1 đến 3, tuy nhiên, tùy thuộc vào nguyên liệu ban đầu và khả năng phản ứng tương ứng của chúng, trình tự các bước phản ứng có thể được thay đổi một cách tự do. Các nguyên liệu ban đầu hoặc là có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được đưa ra dưới đây, bằng các phương pháp được mô tả được nêu trong tài liệu trích dẫn được nêu trong bản mô tả hoặc trong các ví dụ, hoặc bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

QUY TRÌNH CHUNG

Sơ đồ 1



Ví dụ sử dụng



Các phần tử thể là như được nêu trên.

Bước A: Sự hình thành amit có thể được thực hiện bằng phản ứng kết hợp giữa amin có công thức 2 và hợp chất clorua axit có công thức 3-A-2 trong các dung môi halogen hóa như diclometan hoặc 1,2-dicloetan hoặc các dung môi ete như dietyl ete, dioxan, THF, DME hoặc TBME, với sự có mặt của bazơ hữu cơ như trietylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin. Các Ví dụ về các amin có công thức 2 thích hợp bao gồm các dẫn xuất morpholin được bảo vệ N như hợp chất có công thức 2-a [CAS 1002726-96-6], các dẫn xuất piperidin như hợp chất có công thức 2-b [CAS 875798-79-1], các dẫn xuất pyrrolidin như hợp chất có công thức 2-c [CAS 908334-28-1].

Các điều kiện được ưu tiên là trietylamin trong THF ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ.

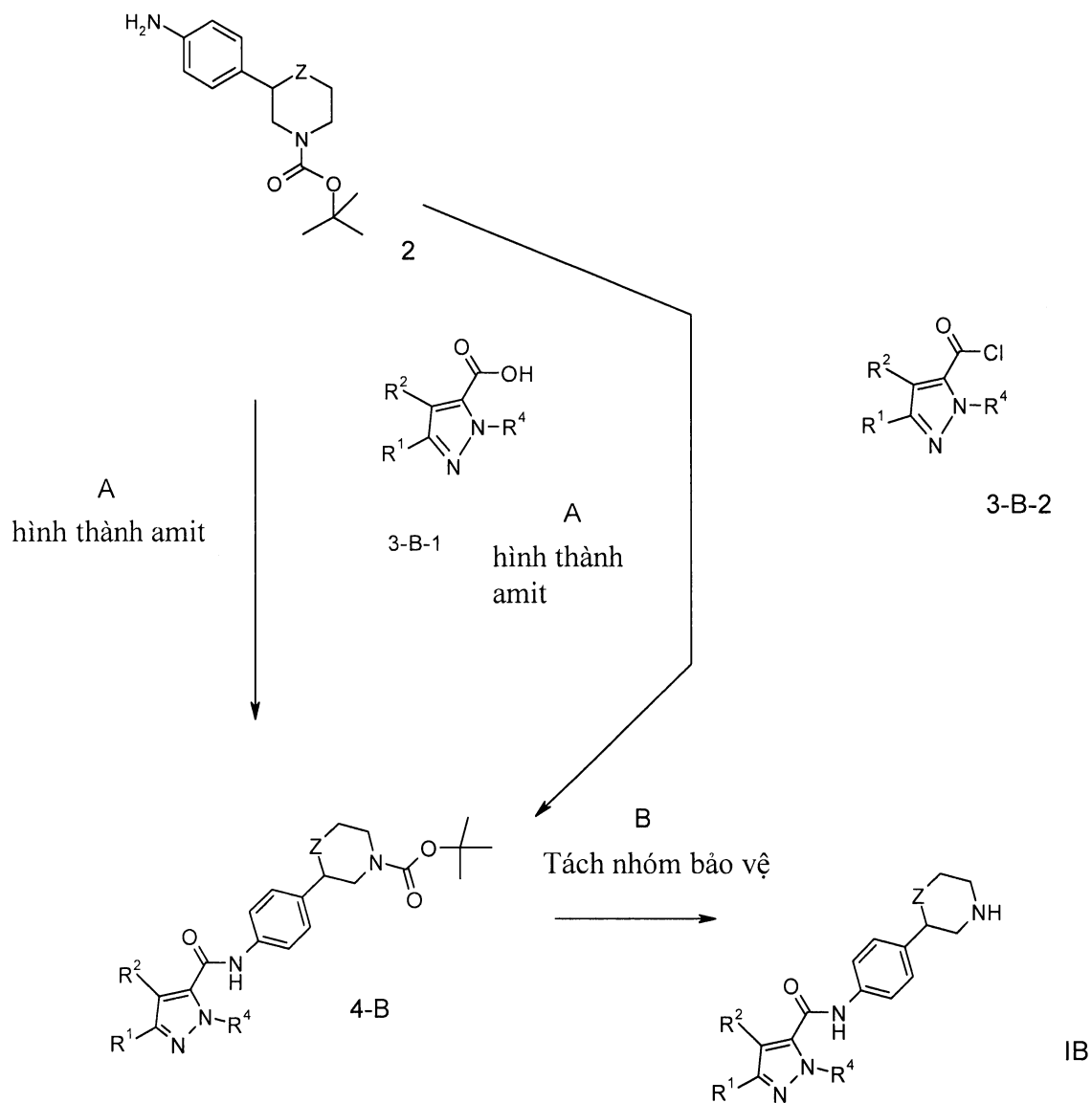
Theo cách khác, sự hình thành amit có thể được thực hiện bằng phản ứng kết hợp giữa amin có công thức 2 và axit carboxylic có công thức 3-A-1 với sự có mặt của tác nhân kết hợp như DCC, EDC, TBTU, HBTU hoặc HATU với sự có mặt của bazơ hữu cơ như trietylamin, N,N-diisopropyletylamin hoặc N-metylmorpholin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

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

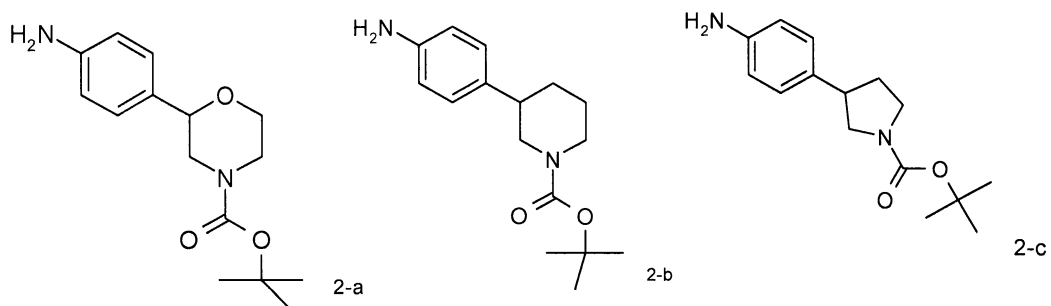
Bước B: Loại bỏ nhóm bảo vệ N BOC có thể được thực hiện bằng các axit vô cơ như HCl, H₂SO₄ hoặc H₃PO₄ hoặc các axit hữu cơ như CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc hoặc axit p-toluensulfonic trong các dung môi như CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, Dioxan, MeOH, EtOH hoặc H₂O ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 80°C.

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

Sơ đồ 2

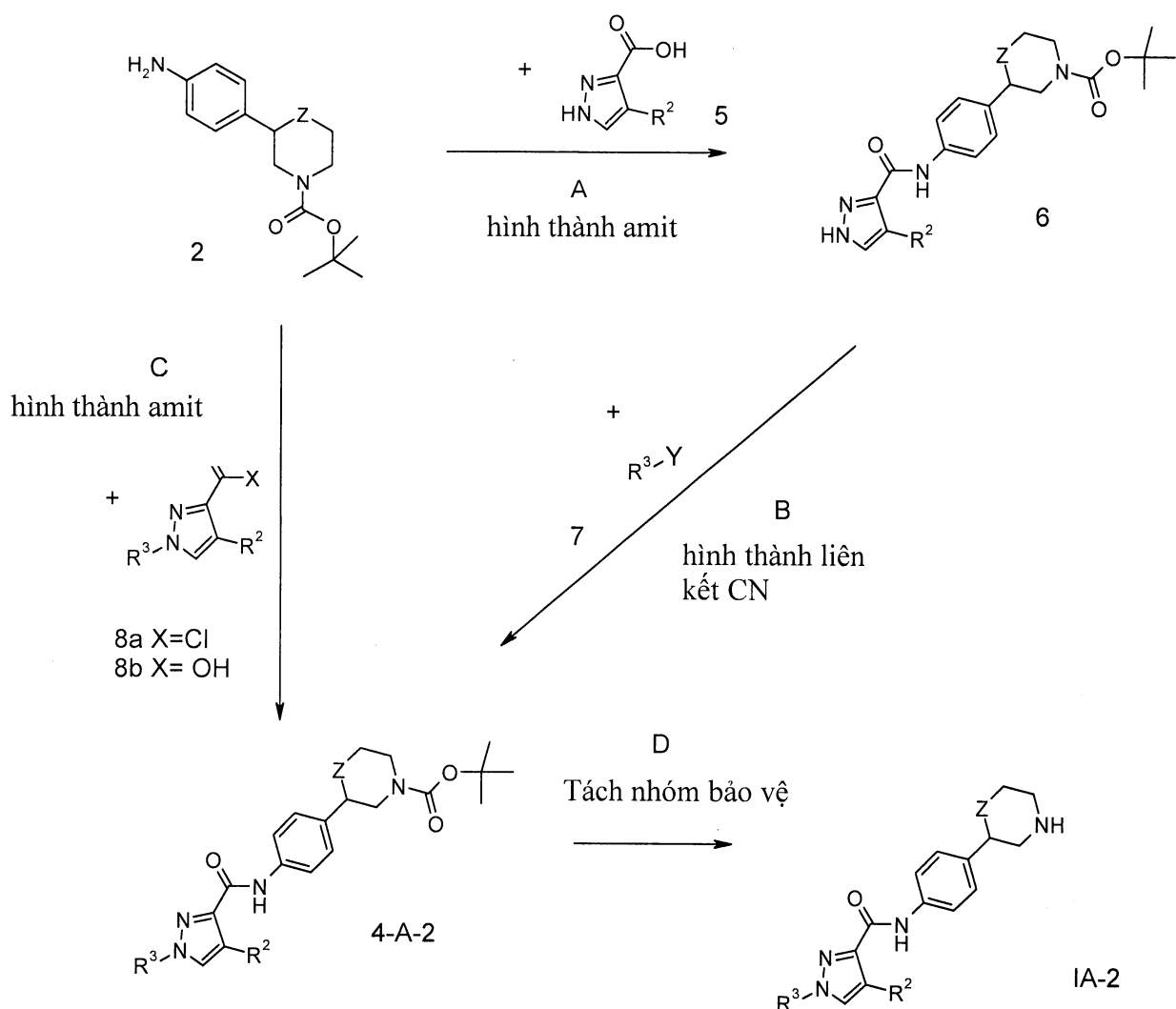


Ví dụ sử dụng



Các điều kiện quy trình là giống như được mô tả đối với sơ đồ 1.

Sơ đồ 3



trong đó:

Y là halogen, R^2 là hydro hoặc alkyl thấp; R^3 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, được chọn từ halogen, xyano hoặc alkoxy thấp được thế bằng halogen, hoặc là pyridinyl, tùy ý được thế bằng halogen hoặc alkyl thấp được thế bằng halogen, hoặc là pyrimidinyl, tùy ý được thế bằng alkyl thấp được thế bằng halogen, hoặc là pyrazinyl, tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc alkyl thấp được thế bằng halogen; và Z là liên kết, $-CH_2-$ hoặc $-O-$;

Bước A: Sự hình thành của amit có công thức 6 có thể được thực hiện bằng phản ứng kết hợp giữa amin có công thức 2 và axit 1H-pyrazol-3-carboxylic có công thức 5 sử dụng chất phản ứng kết hợp chọn lọc như 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-

metylmorpholini clorua trong dung môi như metanol, etanol hoặc isopropanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C trong khoảng 1 giờ đến 24 giờ.

Các điều kiện được ưu tiên là sử dụng 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua trong metanol trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng.

Các ví dụ về các amin có công thức 2 thích hợp bao gồm các dẫn xuất morpholin được bảo vệ N như hợp chất có công thức 2-a [CAS 1002726-96-6], các dẫn xuất piperidin như hợp chất có công thức 2-b [CAS 875798-79-1], các dẫn xuất pyrrolidin như hợp chất có công thức 2-c [CAS 908334-28-1].

Bước B: Sự hình thành liên kết C-N có thể được thực hiện bằng cách xử lý aryl halogenua có công thức 7 hoặc heteroaryl halogenua có công thức 7 với pyrazol có công thức 6 với sự có mặt của chất xúc tác paladi hoặc đồng, phối tử và bazơ trong các dung môi như dioxan, DME, THF, toluen, DMF và DMSO ở nhiệt độ cao, ví dụ sử dụng phản ứng Buchwald-Hartwig có xúc tác paladi.

Các điều kiện được ưu tiên là phức chất tris(dibenzylidina-xeton)dipaladi clorofom làm xúc tác, 9,9-dimetyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanten (xantphos) làm xúc tác và xesi cacbonat trong dioxan trong ống được gắn kín được gia nhiệt ở 100°C qua đêm theo biến đổi của quy trình của van Leeuwen và các đồng tác giả (Tetrahedron. Lett. 1999, 40, 3789-3790).

Trong trường hợp aryl halogenua có công thức 7 hoặc heteroaryl halogenua có công thức 7 được hoạt hóa đối với sự thay thế ái nhân do sự có mặt của các chất thay thế rút electron, tốt hơn là có mặt của nhóm triflometyl, kết hợp với pyrazol có công thức 6 có thể đạt được bằng phản ứng giữa các hợp chất này với sự có mặt có bazơ như diisopropyletylamin, trietylamin, kali cacbonat hoặc natri hydrua trong dung môi như isopropanol, dioxan, dimetylsulfoxit, dimetylxetamit hoặc dimetylformamit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 140°C trong khoảng thời gian từ 1 giờ đến 24 giờ.

Các điều kiện được ưu tiên là gia nhiệt hỗn hợp của hợp chất 6 và 7 với kali cacbonat trong dimetylxetamit ở 120°C trong 20 giờ.

Bước C: Sự hình thành amit có thể được thực hiện bằng phản ứng kết hợp giữa amin có công thức 2 và hợp chất clorua axit có công thức 8a trong các dung môi halogen hóa như diclometan hoặc 1,2-dicloetan hoặc các dung môi ete như dietyl ete, dioxan, THF, DME hoặc TBME, với sự có mặt của bazơ hữu cơ như trietylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin.

Các điều kiện được ưu tiên là trietylamin trong THF ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ.

Theo cách khác, sự hình thành amit có thể được thực hiện bằng phản ứng kết hợp giữa amin có công thức 2 và axit carboxylic có công thức 8b với sự có mặt của tác nhân kết hợp như DCC, EDC, TBTU, HBTU hoặc HATU với sự có mặt của bazơ hữu cơ như trietylamin, N,N-diisopropyletylamin hoặc N-metylmorpholin trong các dung môi halogen hóa như DMF, diclometan hoặc 1,2-dicloetan hoặc các dung môi ete như dietyl ete, dioxan, THF, DME hoặc TBME.

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

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

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

Quy trình chung giống như được mô tả trong sơ đồ 3 có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức IB-2.

Phân tách và tinh chế các hợp chất

Việc phân tách và tinh chế các hợp chất và các chất trung gian được mô tả trong bản mô tả có thể được thực hiện, nếu muốn, bằng quy trình tách và tinh chế thích hợp bất kỳ như, ví dụ, lọc, chiết, kết tinh, sắc ký cột, sắc ký lớp mỏng, sắc ký lớp dày, sắc ký lỏng điều chế cao áp và thấp áp hoặc kết hợp của các quy trình này. Có thể tìm thấy các ví dụ cụ thể minh họa quy trình tách và phân tách thích hợp bằng cách tham khảo

đến các quy trình điều chế và các ví dụ thực hiện trong phần mô tả dưới đây. Tuy nhiên, các quy trình tách và phân tách tương đương khác có thể, tất nhiên, cũng có thể được sử dụng. Hỗn hợp racemic của các hợp chất không đối xứng có công thức I có thể được tách bằng cách sử dụng HPLC không đối xứng.

Các muối của các hợp chất có công thức IA và IB

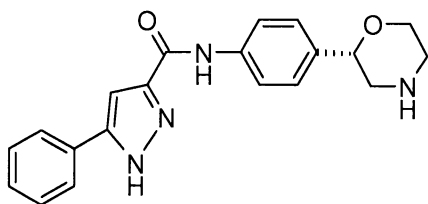
Các hợp chất có công thức IA và IB là bazơ và có thể được chuyển hóa thành muối cộng axit tương ứng. Việc chuyển hóa được thực hiện bằng cách xử lý bằng ít nhất một lượng theo tỷ lệ hóa học của axit thích hợp, như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và các axit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

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

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-carboxamid
hydroclorua



a) (S)-tert-butyl 2-(4-(5-phenyl-1H-pyrazol-3-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat

Trong bình đáy tròn dung tích 25mL, (S)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat (100 mg, 359 μ mol, đương lượng: 1,00), axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (87,9 mg, 467 μ mol, đương lượng: 1,3) (CAS-1134-49-2), N-Metylmorpholin (109 mg, 118 μ l, 1,08 mmol, đương lượng: 3) và HBTU (204 mg, 539 μ mol, đương lượng: 1,5) được kết hợp với DMF (3,75 ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 16,5 giờ. Hỗn hợp này rót vào nước (10ml) và được chiết hai lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô trong môi trường chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột. (6 g silicagel (63-200A), chất rửa giải: heptan/EtOAc 2:1) để tạo ra hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (120 mg, 74,5%). MS (ISP): 449,5 ($[M+H]^+$).

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

Bổ sung 4M-HCl trong dioxan (1,00 ml, 4,01 mmol, đương lượng: 15) vào dung dịch của (S)-tert-butyl 2-(4-(5-phenyl-1H-pyrazol-3-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat (120 mg, 268 μ mol, đương lượng: 1,00) trong dioxan (0,5 ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Sau đó bổ sung 10 ml dioxan vào hỗn hợp này và huyền phù được lọc ra, được rửa bằng ete và được làm khô trong môi trường chân không cao tạo ra hợp chất đích dưới dạng chất rắn màu trắng (82,3 mg, 79,9%). MS (ISP): 349,2 ($[M+H]^+$).

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

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

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

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

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

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

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

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

(S)-2-(4-bromo-phenyl)-morpholin (36,3 g, 150 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (23,3 g, 31,4 ml, 180 mmol) trong THF (360 ml) được xử lý bằng di-tert-butyl dicacbonat (39,3 g, 180 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ trong phòng, được cô trong môi trường chân không, được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng axit xitric 1M (2x100 ml), được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được cô trong môi trường chân không. Nguyên liệu thô được kết tinh từ hexan để tạo ra 47,1 g (92%) (S)-tert-butyl 2-(4-bromophenyl)morpholin-4-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 344,1 ($[M+H]^+$).

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

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

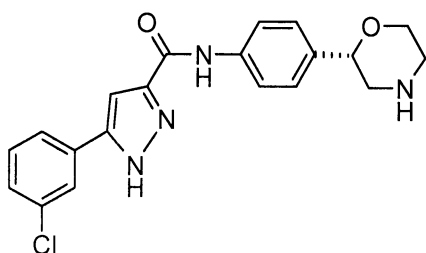
Bước d) (S)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat

Huyền phù của (S)-tert-butyl 2-(4-(diphenylmetylenamino)phenyl)morpholin-4-carboxylat (54,1 g, 122 mmol), amoni format (116 g, 1,83 mol) và Pd/C 5% (6,5 g,

3,06 mmol) trong metanol (930 ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Lọc và cô hỗn hợp phản ứng. Hòa tan phần cặn trong etyl axetat và nước. Chiết pha hữu cơ hai lần bằng 0,5M HCl. Bazơ hóa các pha chứa nước được thu gom bằng 2M-NaOH và được chiết hai lần bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ bằng magie sulphat, lọc và được làm khô trong chân không, để tạo ra 31,95 g chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 279,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 2

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

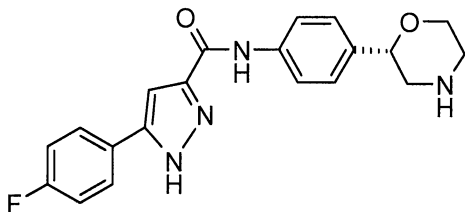


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 5-(3-clo-phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic (CAS-595610-50-7) thay cho axit 5-phenyl-1H-pyrazol-3-carboxylic.

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 383,12 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 3

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

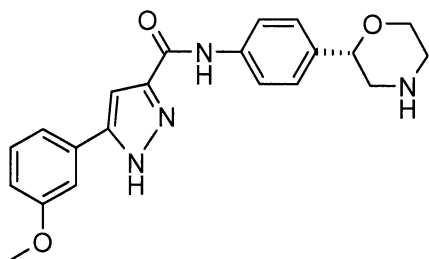


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 5-(4-flo-phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic (CAS-870704-22-6) thay cho axit 5-phenyl-1H-pyrazol-3-carboxylic.

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 367,15 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 4

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

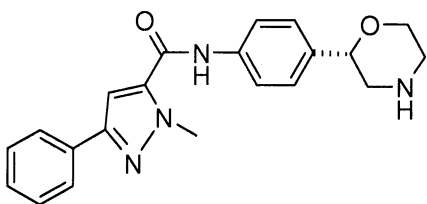


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 5-(3-metoxy-phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic (CAS-834868-54-1) thay cho axit 5-phenyl-1H-pyrazol-3-carboxylic.

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 379,17 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 5

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

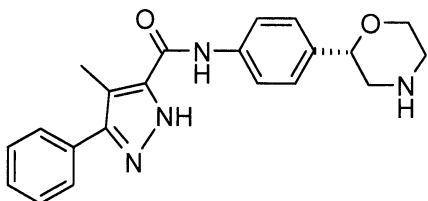


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 1-metyl-3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (CAS-10250-64-3) thay cho axit 5-phenyl-1H-pyrazol-3-carboxylic.

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 363,18 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 6

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

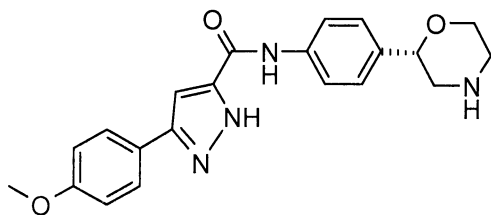


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 4-metyl-5-phenyl-2H-pyrazol-3-carboxylic (CAS-879770-33-9) thay cho axit 5-phenyl-1H-pyrazol-3-carboxylic.

Chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 363,5 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 7

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

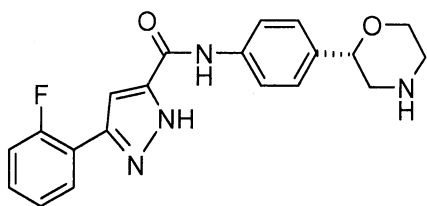


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 5-(4-metoxi-phenyl)-2H-pyrazol-3-carboxylic (CAS- 27069-16-5) thay cho axit 5-phenyl-1H-pyrazol-3-carboxylic.

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

Ví dụ 8

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

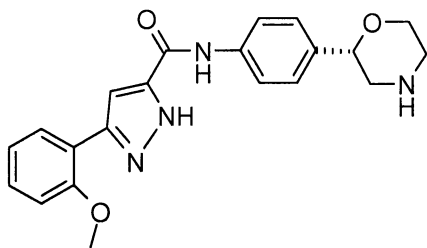


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 5-(2-flo-phenyl)-2H-pyrazol-3-carboxylic (CAS-859155-87-6) thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

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

Ví dụ 9

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

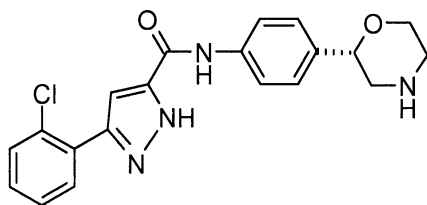


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 5-(2-metoxi-phenyl)-2H-pyrazol-3-carboxylic (CAS- 834868-54-1) thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

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

Ví dụ 10

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

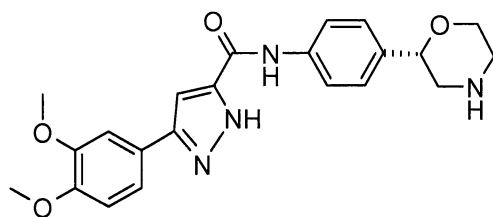


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 3-(2-clophenyl)-1H-pyrazol-5-carboxylic (CAS-890621-13-3) thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 383,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 11

(S)-3-(3,4-dimetoxi-phenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit hydroclorua

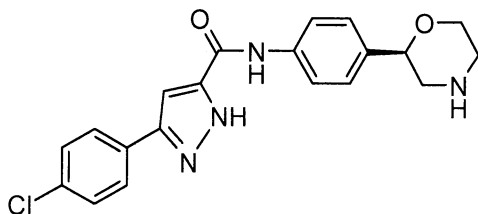


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 5-(3,4-dimetoxi-phenyl)-2H-pyrazol-3-carboxylic (CAS-909857-88-1) thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

Chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 409,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 12

(R)-3-(4-clophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit hydroclorua



Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng (R)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat thay cho (S)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat và axit 3-(4-clophenyl)-1H-pyrazol-5-carboxylic (CAS-54006-63-2) thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

Chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 383,1 ($[M+H]^+$).

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

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

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

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

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

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

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

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

(R)-2-(4-bromophenyl)morpholin (6 g, 24,8 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (3,84 g, 5,19 ml, 29,7 mmol) trong THF (60 ml) được xử lý bằng di-tert-butyl dicacbonat (6,49 g, 29,7mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ trong phòng, được cô trong môi trường chân không, được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng axit xitric 1M, được làm khô trên magie sulfat, được lọc và được

cô trong môi trường chân không. Nguyên liệu thô được kết tinh từ heptan/etyl axetat để tạo ra 8,48 g (87%) (R)-tert-butyl 2-(4-bromophenyl)morpholin-4-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ISP): 344,1 ($[M+H]^+$).

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

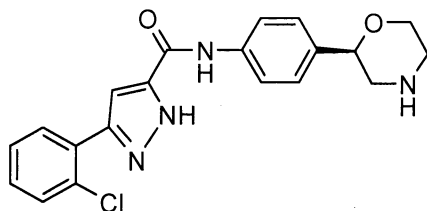
(R)-tert-butyl 2-(4-bromophenyl)morpholin-4-carboxylat (5,4 g, 15,8 mmol), diphenylmetanimin (3,43 g, 3,17 ml, 18,9 mmol), BINAP (737 mg, 1,18 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (361 mg, 0,39 mmol) được hòa tan trong argon trong toluen khô và đã được loại khí (108 ml) và được xử lý bằng natri tert-butoxit (2,12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

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

Huyền phù của (R)-tert-butyl 2-(4-(diphenylmetylenamino)phenyl)morpholin-4-carboxylat (6 g, 13,6 mmol), amoni format (12,8 g, 203 mmol) và Pd/C 5% (721 mg, 0,339 mmol) trong metanol (103 ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Lọc và cô hỗn hợp phản ứng. Hòa tan phần cặn trong etyl axetat và nước. Chiết pha hữu cơ hai lần bằng HCl 0,5M. Bazơ hóa các pha chứa nước được thu gom bằng 2M-NaOH và được chiết hai lần bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ bằng magie sulphat, lọc và được làm khô trong chân không, để tạo ra 3,04 g chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 279,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 13

(R)-3-(2-clophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit hydroclorua

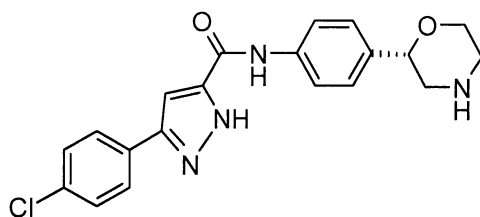


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng (R)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat (được điều chế trong Ví dụ 12) thay cho (S)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat và axit 3-(2-clophenyl)-1H-pyrazol-5-carboxylic (CAS-890621-13-3) thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

Chất rắn màu nâu nhạt. MS (ISP): 383,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 14

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

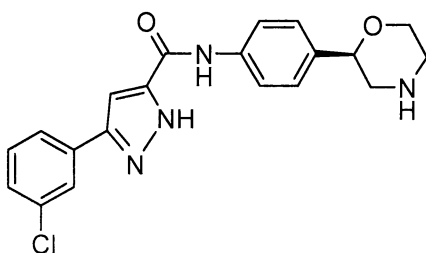


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 3-(4-clophenyl)-1H-pyrazol-5-carboxylic (CAS-54006-63-2) thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

Chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 383,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 15

(R)-3-(3-clophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit hydroclorua

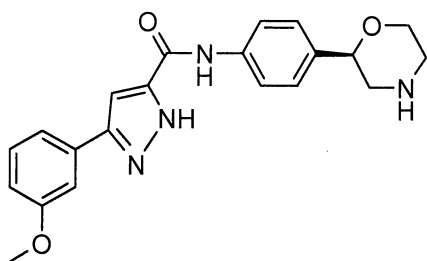


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng (R)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat (được điều chế trong Ví dụ 12) thay cho (S)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat và axit 3-(3-clophenyl)-1H-pyrazol-5-carboxylic (CAS-595610-50-7) thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 383,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 16

(R)-3-(3-metoxyphenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit hydroclorua

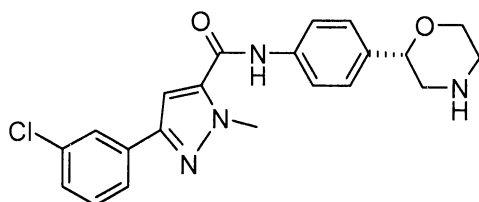


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng (R)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat (được điều chế trong Ví dụ 12) thay cho (S)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat và axit 3-(3-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-carboxylic (CAS-890591-64-7) thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 379,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 17

(S)-3-(3-clophenyl)-1-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit hydroclorua

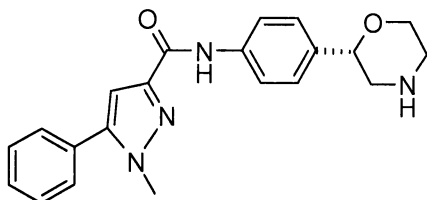


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 5-(3-Clo-phenyl)-2-metyl-2H-pyrazol-3-carboxylic (CAS-93618-32-7) thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 397,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 18

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

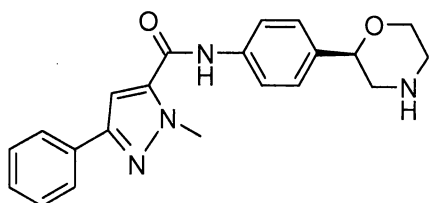


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 1-metyl-5-phenyl-1H-pyrazol-3-carboxylic (CAS-10199-53-8) thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

Chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 363,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 19

(R)-1-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxamit hydroclorua

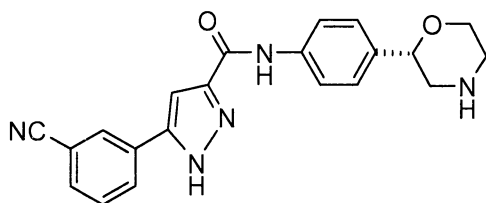


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng (R)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat (được điều chế trong Ví dụ 12) thay cho (S)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat và sử dụng axit 1-metyl-3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (CAS-10250-64-3) thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 363,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 20

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

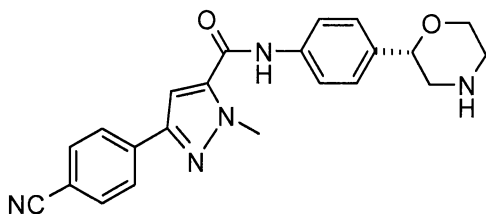


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 5-(3-xiano-phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic (CAS-1242427-10-6) thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

Chất rắn màu nâu nhạt. MS (ISP): 374,0 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 21

(S)-3-(4-xyanophenyl)-1-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit hydroclorua



Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 3-(4-xyanophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

Chất rắn màu nâu nhạt. MS (ISP): 388,0 ($[M+H]^+$).

Điều chế axit 3-(4-xyanophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic:

Bước a) (Z)-etyl 4-(4-xyanophenyl)-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoat:

Trong bình khô, trong môi trường argon, bổ sung từng phần natri (317 mg, 13,8 mmol, đương lượng: 1,00) vào etanol (9,0 ml). (Nhiệt độ tăng đến 60°C). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, bổ sung từng giọt diethyl oxalat (2,01 g, 1,87 ml, 13,8 mmol, đương lượng: 1,00), tiếp theo là bổ sung 4-axetylbenzonitril (2 g, 13,8 mmol, đương lượng: 1,00) trong etanol (3,00 ml). Xuất hiện chất rắn màu trắng. Phản ứng được khuấy bằng thiết bị khuấy cơ học qua đêm và được theo dõi bằng TLC. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô trong môi trường chân không. Làm lạnh phần cặn ở 0°C và nước được bổ sung vào bình này. Bổ sung 1M HCl vào dung dịch này (pH=3), sau đó, dung dịch này được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ

được rửa ba lần bằng 20mL nước muối. Lốp hữu cơ tạo ra được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được cô trong môi trường chân không để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt. Trộn chất rắn màu trắng nhạt này với ete ở nhiệt độ 0°C . Huyền phù được lọc để tạo ra chất rắn màu trắng (2,082 g, 61,6%).

Bước b) Ethyl 3-(4-xyanophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat:

Trong môi trường argon, (Z)-ethyl 4-(4-xyanophenyl)-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoat (500mg, 2,04 mmol, đương lượng: 1,00) được hòa tan trong etanol (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung từng giọt metylhydrazin (95,9 mg, 110 μL , 2,04 mmol, đương lượng: 1,00) (dung dịch trở thành màu vàng). Dung dịch này khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo là gia nhiệt 6 giờ ở 50°C , để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được cô trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký cột (20g) Heptan/EtOAc: 9/1 tạo ra pyrazol mong muốn (173 mg, 33,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS (ISP): 256,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

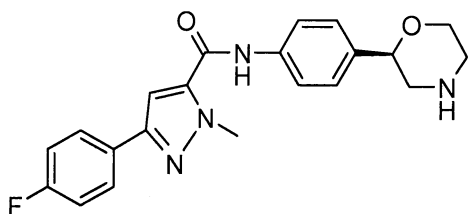
Bước c) axit 3-(4-xyanophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic:

Bổ sung LiOH 1M (548 μL , 548 μmol , đương lượng: 2) vào dung dịch của ethyl 3-(4-xyanophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat (70 mg, 274 μmol , đương lượng: 1,00) trong THF (5 ml) và MeOH (1,00 ml). Hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 8 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó, được xử lý bằng nước và HCl 1N (pH:3). Hỗn hợp này được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ tạo ra được thu gom, được rửa bằng nước muối và được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô để tạo ra hợp chất mong muốn (55mg, 88,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS (ISP): 228,2 ($\text{M}+1$).

Ví dụ 22

(S)-3-(4-flophenyl)-1-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit hydroclorua

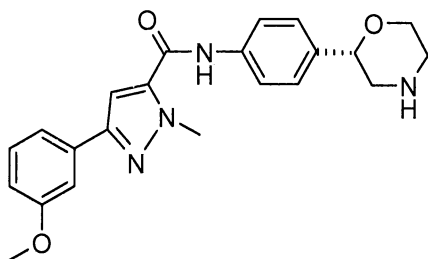


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 5-(4-Flo-phenyl)-2-metyl- 1H-pyrazol-3-carboxylic (CAS-943863-70-5) thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

Chất rắn màu nâu nhạt. MS (ISP): 381,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 23

(S)-3-(3-metoxyphenyl)-1-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit hydroclorua

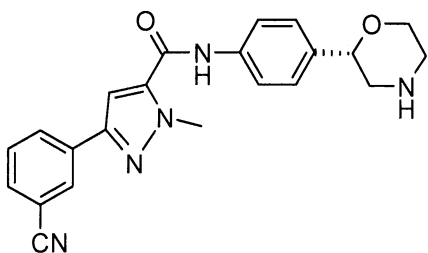


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 5-(3-Metoxy-phenyl)-2-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic (CAS-1022575-47-8) thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

Chất rắn màu nâu nhạt. MS (ISP): 381,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 24

(S)-3-(3-xyanophenyl)-1-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit hydroclorua



Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 3-(3-xyanophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

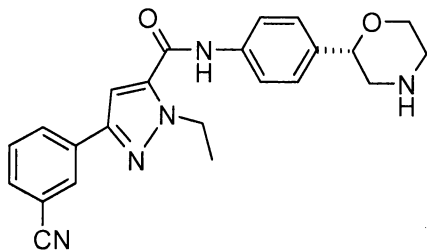
Chất rắn màu nâu nhạt. MS (ISP): 388,0 ($[M+H]^+$).

Điều chế axit 3-(3-xyanophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic:

Tương tự với axit 3-(4-xyanophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic, được mô tả trong Ví dụ 21.

Ví dụ 25

(S)-3-(3-xyanophenyl)-1-etyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit hydroclorua



Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 3-(3-xyanophenyl)-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylic thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

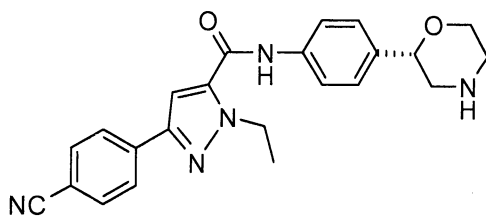
Chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 402,1 ($[M+H]^+$).

Điều chế axit 3-(3-xyanophenyl)-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylic:

Tương tự với axit 3-(4-xyanophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic, được mô tả trong Ví dụ 21.

Ví dụ 26

(S)-3-(4-xyanophenyl)-1-etyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit hydroclorua



Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 3-(4-xyanophenyl)-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylic thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

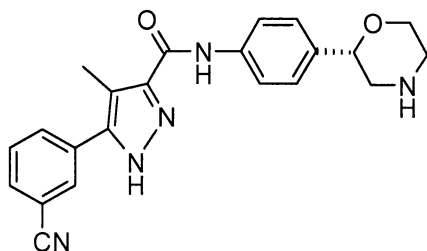
Chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 402,1 ($[M+H]^+$).

Điều chế axit 3-(4-xyanophenyl)-1-etyl-1H-pyrazol-5-carboxylic:

Tương tự với axit 3-(4-xyanophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic, được mô tả trong Ví dụ 21.

Ví dụ 27

(S)-5-(3-xyanophenyl)-4-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit hydroclorua



Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 5-(3-xyanophenyl)-4-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

Chất rắn màu nâu. MS (ISP): 388,1 ($[M+H]^+$).

Điều chế axit 5-(3-xyanophenyl)-4-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic:

Bước a) lithi (Z)-4-(3-xyanophenyl)-1-etoxy-3-metyl-1,4-dioxobut-2-en-2-olat:

Bổ sung từng giọt dung dịch của 3-propionylbenzonitril (1,264 g, 7,94 mmol, đương lượng: 1,00) trong Et₂O (10,0 ml) vào dung dịch đã được khuấy từ tính của LiHMDS trong THF 1M (7,94 ml, 7,94 mmol, đương lượng: 1,00) trong Et₂O (50 ml) ở -78°C trong môi trường argon. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ này trong khoảng thời gian 45 phút nữa, bổ sung từng giọt diethyl oxalat (1,22 g, 1,13 ml, 8,34 mmol, đương lượng: 1,05). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 3 ngày. Chất kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng diethyl ete, và được làm khô trong môi trường chân không để tạo ra muối lithi mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (929 mg, 44,1%).

Bước b) Etyl 5-(3-xyanophenyl)-4-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat:

Bổ sung hydrazin hydroclorua (113 mg, 1,65 mmol, đương lượng: 1,093) vào dung dịch của lithi (Z)-4-(3-xyanophenyl)-1-etoxy-3-metyl-1,4-dioxobut-2-en-2-olat (400 mg, 1,51 mmol, đương lượng: 1,00) trong etanol (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra dung dịch màu cam. Hỗn hợp tạo ra được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ.

Sau 1 ngày, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và nước được bổ sung muối vào hỗn hợp này. Dung dịch này được chiết hai lần bằng AcOEt, và các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng gôm màu vàng (114mg, 26,6%).

MS (ISP): 256,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

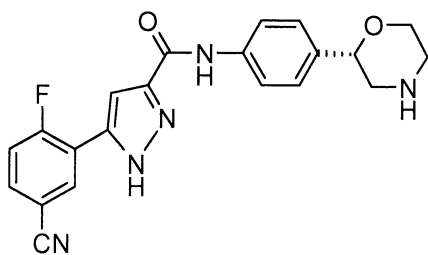
Bước c) axit 3-(3-xyanophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic:

Bổ sung LiOH 1M (2,35 ml, 2,35 mmol, đương lượng: 6) vào dung dịch của etyl 5-(3-xyanophenyl)-4-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat (100 mg, 392 μmol , đương lượng: 1,00) trong THF (5 ml) trong MeOH (1,00 ml). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Nước được bổ sung và HCl 1N (pH:1) vào phần cạn, pha chứa nước này được chiết hai lần bằng etyl axetat, các lớp hữu cơ tạo ra được thu gom và được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô trong môi trường chân không để tạo ra hợp chất mong muốn (52mg, 52,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS (ISP): 228,1 ($\text{M}+1$).

Ví dụ 28

(S)-5-(5-xyano-2-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit hydroclorua



Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 5-(5-xyano-2-flophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

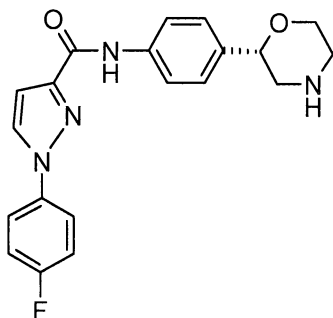
Chất rắn màu nâu. MS (ISP): 392,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Điều chế axit 5-(5-xyano-2-flophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic:

Tương tự với axit 5-(3-xyanophenyl)-4-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic, được mô tả trong Ví dụ 21.

Ví dụ 29

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

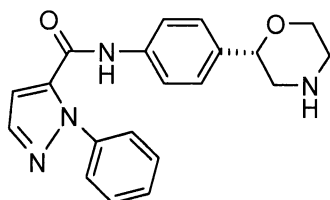


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 1-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic (CAS-1152535-34-6) trong THF thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic trong DMF.

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 367,0 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 30

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

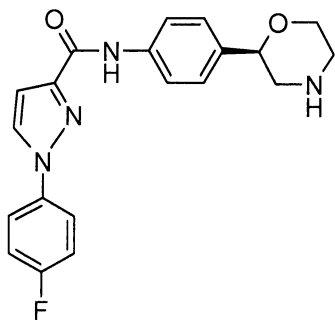


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 1-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (CAS-1133-77-3) thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 349,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 31

(R)-1-(4-Flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit hydroclorua

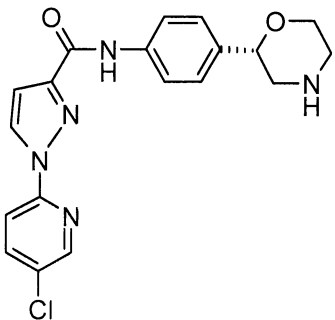


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng (R)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat thay cho (S)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl) morpholin-4-carboxylat và sử dụng axit 1-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic (CAS-1152535-34-6) thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 367,0 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 32

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

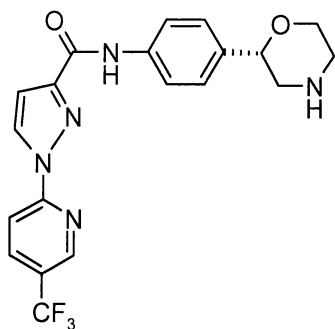


Hợp chất ở đề mục thu được theo cách tương tự với hợp chất của Ví dụ 47 sử dụng 2-bromo-5-clopyridin thay cho 2-clo-5-(triflometyl)pyrimidin trong bước b).

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

Ví dụ 33

(S)-N-(4-(Morpholin-2-yl)phenyl)-1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit hydroclorua

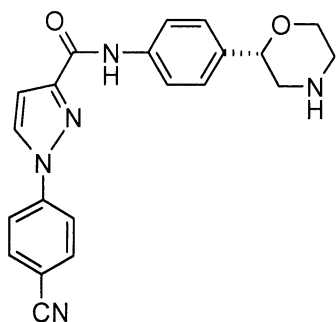


Hợp chất ở đề mục thu được theo cách tương tự với hợp chất của Ví dụ 47 sử dụng 2-bromo-5-(triflometyl)pyridin thay cho 2-clo-5-(triflometyl)pyrimidin trong bước b).

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

Ví dụ 34

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

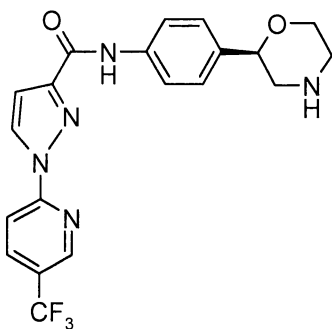


Hợp chất ở đề mục thu được theo cách tương tự với hợp chất của Ví dụ 47 sử dụng 2-bromo-benzonitril thay cho 2-clo-5-(triflometyl)pyrimidin trong bước b).

Chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 374,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 35

(R)-N-(4-(Morpholin-2-yl)phenyl)-1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit hydroclorua

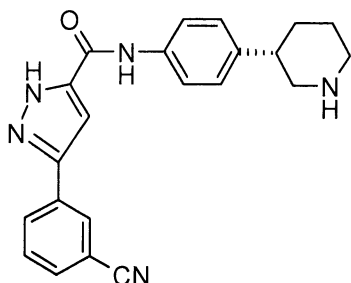


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng (R)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat thay cho (S)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl) morpholin-4-carboxylat và sử dụng axit 1-(5-Triflometyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxylic (CAS-1006962-72-6) thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

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

Ví dụ 36

(S)-3-(3-Xyanophenyl)-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit hydroclorua

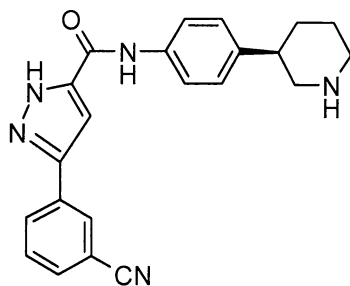


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 5-(3-xiano-phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic (CAS-1242427-10-6) thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 372,0 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 37

(R)-3-(3-Xyanophenyl)-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit hydroclorua

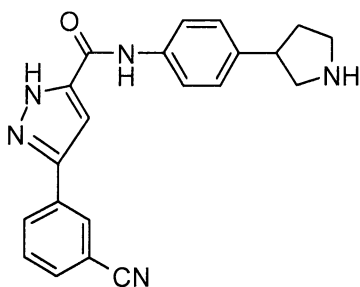


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng (R)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat thay cho (S)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat và sử dụng axit 5-(3-xyano-phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic (CAS-1242427-10-6) thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 372,0 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 38

(rac) 3-(3-Xyanophenyl)-N-(4-(pyrrolidin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit hydroclorua

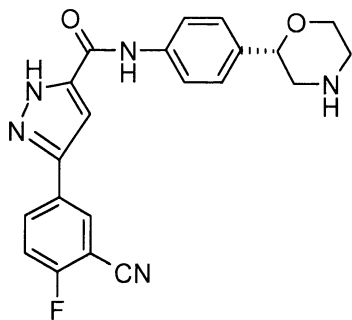


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng tert-butyl este của axit 3-(4-amino-phenyl)-pyrrolidin-1-carboxylic (CAS-908334-28-1) thay cho (S)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat và sử dụng axit 5-(3-xyano-phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic (CAS-1242427-10-6) thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 357,8 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 39

(S)-5-(3-Xyano-4-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit hydroclorua



Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 5-(3-xyano-4-flo-phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic (được điều chế như được nêu dưới đây: a-d) thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

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

Điều chế axit 5-(3-xyano-4-flo-phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic:

a) Lithi (Z)-4-(3-bromo-4-flophenyl)-1-etoxy-1,4-dioxobut-2-en-2-olat: Bỏ sung Et₂O (31,2 ml) vào dung dịch đã được khuấy từ tính của LiHMDS trong THF 1M (9,22 ml, 9,22 mmol, đương lượng: 1) ở -78°C để tạo ra dung dịch màu vàng. Bỏ sung từng giọt dung dịch 1-(3-bromo-4-flophenyl)etanon (2 g, 9,22 mmol, đương lượng: 1,00) trong Et₂O (15,6 ml) vào hỗn hợp này trong môi trường argon. Sau đó khuấy hỗn hợp này ở cùng nhiệt độ trong khoảng thời gian 45 phút nữa. Sau đó, bỏ sung từng giọt diethyl oxalat (1,41 g, 1,31 ml, 9,68 mmol, đương lượng: 1,05). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 ngày nữa. Chất kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng diethyl ete, và được làm khô trong môi trường chân không để tạo ra muối lithi mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (2,677g, 89,9%).

b) Etyl 5-(3-bromo-4-flophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat: Bỏ sung hydrazin monohydrat (139 mg, 2,03 mmol, đương lượng: 1,093) vào dung dịch của lithi (Z)-4-(3-bromo-4-flophenyl)-1-etoxy-1,4-dioxobut-2-en-2-olat (600 mg, 1,86 mmol, đương lượng: 1,00) trong etanol (25 ml) ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra huyền phù màu trắng, sau 1 giờ huyền phù này trở thành dung dịch. Hỗn hợp tạo ra được khuấy qua đêm. Sau 1 ngày, phản ứng hoàn thành. Sau khi khuấy dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và nước được bỏ sung muối vào hỗn hợp này, dung dịch này được chiết hai lần bằng AcOEt, và các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô trên

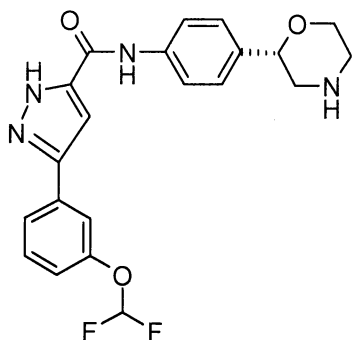
Na₂SO₄, được lọc và được cô để tạo ra etyl 5-(3-bromo-4-flophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng (460 mg, 79,1%). MS (ISP): 314,8 ([M+H]⁺).

c) Etyl 5-(3-xyano-4-flophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat: Hỗn hợp của etyl 5-(3-bromo-4-flophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat (300 mg, 958 μmol, đương lượng: 1,00), kẽm xyanua (65,2 mg, 556 μmol, đương lượng: 0,58) và Pd(PPh₃)₄ (111 mg, 95,8 μmol, đương lượng: 0,1) được gia nhiệt ở 160°C trong DMF (2 ml) (được bảo quản trên sàng phân tử) trong 30 phút trong vi sóng. Hỗn hợp này được phân cách giữa EtOAc (40 mL) và 2N NH₄OH (40 mL). Pha hữu cơ được chiết bằng 2N NH₄OH, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO₄ và được cô trong môi trường chân không. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng sắc ký cột (10g) chất rửa giải:Heptan/EtOAc: 95/5 để tạo ra hợp chất nitril mong muốn dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng (180 mg, 72,5%). MS (ISP): 260,0 ([M+H]⁺).

d) Axit 5-(3-xyano-4-flophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic: Bổ sung LiOH 1M (4,17 ml, 4,17 mmol, đương lượng: 6) vào dung dịch của etyl 5-(3-xyano-4-flophenyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat (180 mg, 694 μmol, đương lượng: 1,00) trong THF (5,00 ml) và MeOH (1 ml). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Sau khi bổ sung LiOH, dung dịch này trở thành màu cam. Nước được bổ sung và HCl 1N (pH: 1) vào phần cạn, pha chứa nước này được chiết hai lần bằng etyl axetat; các lớp hữu cơ tạo ra được thu gom và được rửa bằng nước muối. Sau đó được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cô để tạo ra hợp chất mong muốn (45 mg, 22,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ISP): 232,4 ([M+H]⁺).

Ví dụ 40

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



Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 1 sử dụng axit 5-(3-diflometoxy-phenyl)-2H-pyrazol-3-carboxylic (được điều chế như được nêu dưới đây: a-c) thay cho axit 3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxylic.

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 415,2 ($[M+H]^+$).

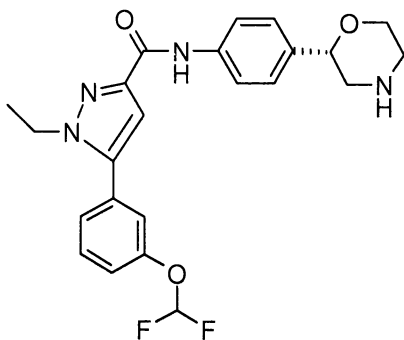
Điều chế axit 5-(3-diflometoxy-phenyl)-2H-pyrazol-3-carboxylic:

a) Metyl este của axit 5-(3-diflometoxy-phenyl)-2H-pyrazol-3-carboxylic: Bổ sung hydrazin hydroclorua (220 mg, 3,21 mmol, đương lượng: 1,093) vào dung dịch của (Z)-metyl 4-(3-(diflometoxy)phenyl)-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoat (CAS-832741-03-4) (800 mg, 2,94 mmol, đương lượng: 1,00) trong ethanol (20 ml) ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra huyền phù màu cam. Hỗn hợp tạo ra được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Sau 1 ngày phản ứng hoàn thành. Sau khi khuấy dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và nước được bổ sung muối vào hỗn hợp này, dung dịch này được chiết hai lần bằng AcOEt, và các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (630 mg, 79,9%). MS (ISP): 269,0 ($[M+H]^+$).

b) Axit 5-(3-diflometoxy-phenyl)-2H-pyrazol-3-carboxylic: Bổ sung LiOH 1M (13,9 ml, 13,9 mmol, đương lượng: 6) vào dung dịch của metyl este của axit 5-(3-diflometoxy-phenyl)-2H-pyrazol-3-carboxylic (620 mg, 2,31 mmol, đương lượng: 1,00) trong THF (10 ml) và MeOH (2,00 ml) để tạo ra dung dịch màu nâu. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Sau khi bổ sung LiOH dung dịch này tạo thành. Nước được bổ sung và HCl 1N (pH:1) vào phần cạn, pha chứa nước này được chiết hai lần bằng etyl axetat, các lớp hữu cơ tạo ra được thu gom và được rửa bằng nước muối. Sau đó được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô để tạo ra hợp chất mong muốn (510 mg, 86,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS (ISP): 255,0 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 41

(S)-5-(3-(diflometoxy)phenyl)-1-etyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamid hydroclorua



- a) (S)-Tert-butyl 2-(4-(3-(3-(difluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat: trong bình đáy tròn dung tích 25mL, axit 3-(3-(difluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxylic (515 mg, 2,03 mmol, đương lượng: 1,1) (quy trình điều chế được mô tả trong ví dụ 40), (S)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat (513 mg, 1,84 mmol, đương lượng: 1,00) (quy trình điều chế được mô tả trong ví dụ 1), N-metylmorpholin (559 mg, 608 μ l, 5,53 mmol, đương lượng: 3) và HBTU (1,05 g, 2,76 mmol, đương lượng: 1,5) được kết hợp với DMF (2 ml) để tạo ra dung dịch màu vàng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở 60°C. Hỗn hợp này rót vào nước (10ml) và được chiết hai lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được rửa bằng NaHCO₃, nước muối, được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cô trong môi trường chân không để tạo ra hỗn hợp thô màu nâu. Hỗn hợp này được pha loãng bằng heptan, được khuấy trong 15 phút và huyền phù được lọc. Chất rắn tạo ra được rửa vài lần bằng heptan để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (550mg, 58,0%).

- b) (S)-Tert-butyl 2-(4-(5-(3-(3-(difluoromethoxy)phenyl)-1-ethyl-1H-pyrazol-3-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat và (S)-tert-butyl 2-(4-(3-(3-(difluoromethoxy)phenyl)-1-ethyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat:

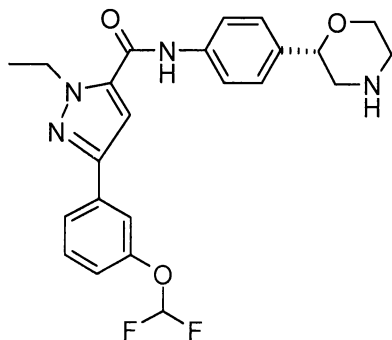
Bổ sung iodoetan (25,5 mg, 13,2 μ l, 163 μ mol, đương lượng: 1,2) vào hỗn hợp của (S)-tert-butyl 2-(4-(3-(3-(difluoromethoxy)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat (70 mg, 136 μ mol, đương lượng: 1,00) và kali cacbonat (41,4 mg, 299 μ mol, đương lượng: 2,2) trong DMF (2 ml) và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng.

Nước được bổ sung vào hỗn hợp tạo ra và pha hữu cơ được chiết bằng nước và nước muối, sau đó, lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc ra và được cô trong môi trường chân không để tạo ra hợp chất thô dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân, các chất này được tách ra bằng sắc ký cột (hộp 10g) để tạo ra: (S)-tert-butyl 2-(4-(5-(3-(diflometoxy)phenyl)-1-ethyl-1H-pyrazol-3-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat (17 mg, 23,0%) và (S)-tert-butyl 2-(4-(3-(3-(diflometoxy)phenyl)-1-ethyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat (27mg, 36,6%).

- c) (S)-5-(3-(diflometoxy)phenyl)-1-ethyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit hydroclorua: Bổ sung 4M-HCl trong dioxan (117 μl , 470 μmol , đương lượng: 15) vào dung dịch của (S)-tert-butyl 2-(4-(5-(3-(diflometoxy)phenyl)-1-ethyl-1H-pyrazol-3-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat (17 mg) trong dioxan (40,8 μl). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C qua đêm. 2ml diethyl ete được bổ sung vào hỗn hợp này và được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được lọc và được cô trong môi trường chân không cao để tạo ra hydroclorua mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (9 mg, 60,0%). MS (ISP): 443,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 42

(S)-3-(3-(diflometoxy)phenyl)-1-ethyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit hydroclorua

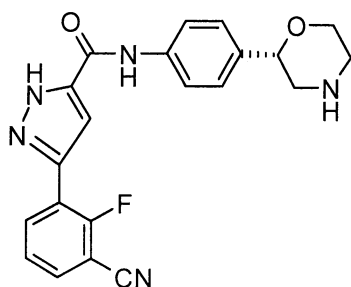


Bổ sung 4M-HCl trong dioxan (117 μl , 470 μmol , đương lượng: 15) vào dung dịch của (S)-tert-butyl 2-(4-(3-(3-(diflometoxy)phenyl)-1-ethyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat (27mg) (được điều chế trong Ví dụ 41,

b)) trong dioxan (40,8 μ l). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C qua đêm. Bổ sung 2ml dietyl ete vào hỗn hợp này và được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được lọc và được cô trong môi trường chân không cao để tạo ra hydroclorua mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (15 mg, 63%). MS (ISP): 443,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 43

(S)-3-(3-Xyano-2-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit hydroclorua

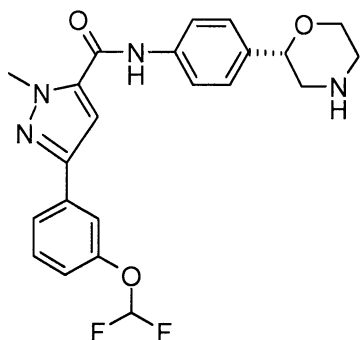


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 39 sử dụng 1-(3-bromo-2-flophenyl)etanon thay cho 1-(3-bromo-4-flophenyl)etanon.

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

Ví dụ 44

(S)-3-(3-(diflometoxy)phenyl)-1-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit hydroclorua

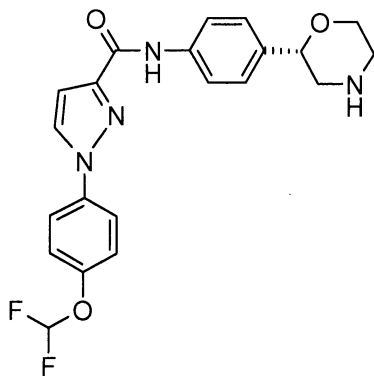


Hợp chất ở đề mục được điều chế tương tự với hợp chất của Ví dụ 42 sử dụng Metyl iodua thay cho iodoetan.

Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 429,1 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 45

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



a) Etyl 2-clo-2-(2-(4-(diflometoxy)phenyl)hydrazono)axetat

4-(diflometoxy)anilin (796 mg, 5 mmol) được hòa tan trong axit tetrafloboric (2,38 g, 1,7 ml, 13,0 mmol) và nước (2 ml). Sau khi làm lạnh xuống 0°C, bổ sung từ từ dung dịch của natri nitrit (345 mg, 5,0 mmol) trong nước (0,75 ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút và chất kết tủa đặc được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng dietylete (khoảng 3 ml). Chất rắn màu đỏ nhạt được hòa tan trong 1,5 ml axeton và bổ sung 5 ml dietylete. Sau khi khuấy trong 15 phút cùng với làm lạnh, chất rắn màu trắng được lọc, được rửa bằng dietylete và được làm khô ở HV trong 15 phút để tạo ra 4-diflometoxy-benzendiazoni tetrafloborat.

Muối diazoni (851 mg, 3,3 mmol) được bổ sung vào dung dịch của etyl 2-clo-3-oxobutanoat (494 mg, 420 µl, 3 mmol) trong pyridin (0,8 ml) và nước (0,8 ml). Huyền phù rất đặc này được khuấy ở nhiệt độ -5°C trong 30 phút. Chất rắn được lọc, được rửa bằng nước lạnh như đá và được làm khô trong môi trường chân không để tạo ra chất rắn màu cam (0,67 g, 76%). MS (ISP): 293,1 ([^{35}Cl]M+H)⁺, 295,2 ([^{37}Cl]M+H)⁺.

b) Etyl 1-(4-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat

Etyl 2-clo-2-(2-(4-(diflometoxy)phenyl)hydrazono)axetat (585 mg, 2 mmol) được hòa tan trong toluen (4 ml) và 2,5-norbornadien (906 mg, 1 ml, 9,83 mmol) và bổ sung trietylamin (587 mg, 808 µl, 5,8 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 70°C trong 30 phút và hỗn hợp phản ứng này được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn được lọc ra và được rửa bằng toluen. Phần chiết hữu cơ được làm bay hơi và phần cặn thu được được hòa tan trong xylen (12 ml) và được hồi lưu trong

2 giờ. Dung môi này được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (50 g Silicagel, diclometan) để tạo ra 387 mg (69%) chất rắn màu vàng nhạt. MS (ISP): 283,1 ($[M+H]^+$).

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

Lithi hydroxit hydrat (89 mg, 3,72 mmol) được bổ sung vào dung dịch của etyl 1-(4-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat (350 mg, 1,24 mmol) trong hỗn hợp của THF (3,1 ml), metanol (1,6 ml), nước (1,6 ml). Dung dịch này được gia nhiệt đến 80°C trong 2 giờ. Hầu hết dung môi hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm. Dung dịch natri bicacbonat và etyl axetat được bổ sung và lớp hữu cơ được tách ra. Lớp chứa nước được tạo môi trường axit bằng cách bổ sung axit clohydric chứa nước 25% và hỗn hợp này được chiết 2 lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô ($MgSO_4$) và được làm bay hơi. Sản phẩm này được làm khô trong môi trường chân không và được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

d) (S)-tert-Butyl 2-(4-(1-(4-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat

(S)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat (110 mg, 0,39 mmol), axit 1-(4-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic (100 mg, 0,39 mmol), HBTU (167 mg, 0,44 mmol) và N-metylmorpholin (119 mg, 130 μ l, 1,18 mmol) được kết hợp với DMF (2 ml) để tạo ra dung dịch màu vàng nhạt. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 17 giờ.

Hỗn hợp phản ứng này được rót vào 25 ml nước và được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ và được cô trong môi trường chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (20 g Silicagel, 30 đến 50% etyl axetat trong heptan) để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt (130 mg, 64%). MS (ISP): 459,4 (100%, $[M-tBu+H]^+$), 515,4 (5%, $[M+H]^+$).

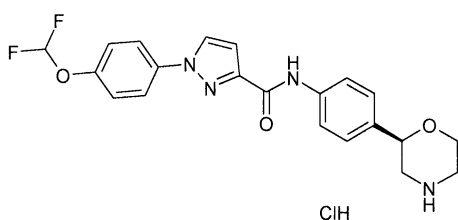
e) (S)-1-(4-(diflometoxy)phenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit hydroclorua

(S)-tert-Butyl 2-(4-(1-(4-(diflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat (130 mg, 0,25 mmol) được hòa tan trong dioxan (0,6

ml) và bổ sung dung dịch của HCl trong dioxan (4M, 0,12 ml, 3,8 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở 60°C. Sau khi làm lạnh, bổ sung ete, chất rắn này được lọc ra, được rửa bằng ete và được làm khô trong chân không để tạo ra (S)-1-(4-(diflometoxy)phenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit hydroclorua (90 mg, 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 415,4 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 46

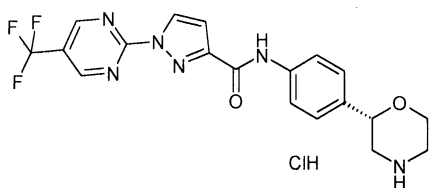
(R)-1-(4-(diflometoxy)phenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit hydroclorua



Hợp chất ở đề mục thu được theo cách tương tự với hợp chất của Ví dụ 45 sử dụng (R)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat thay cho (S)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl) morpholin-4-carboxylat trong bước c). Chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 415,4 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 47

(S)-N-(4-(Morpholin-2-yl)phenyl)-1-(5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit hydroclorua



a) (S)-tert-Butyl 2-(4-(1H-pyrazol-3-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat

Axit 1H-pyrazol-3-carboxylic (560 mg, 5 mmol) được hòa tan trong metanol (62 ml) và bổ sung (S)-tert-butyl 2-(4-aminophenyl)morpholin-4-carboxylat (1,39 g, 5 mmol). Dung dịch này làm lạnh xuống 0°C và bổ sung từng giọt 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua (1,8 g, 6,5 mmol) được hòa tan trong 5

ml metanol vào hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong hai giờ sau đó, được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi này được làm bay hơi, phần cặn được hòa tan trong diclometan và được hấp phụ trên silicagel.

Nguyên liệu này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, 20 g, 30% đến 50% EtOAc trong heptan) để tạo ra chất rắn màu trắng (1,61 g; 86%) chất này được sử dụng cho bước tiếp theo.

b) (S)-tert-Butyl 2-(4-(1-(5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat

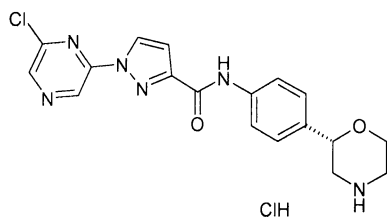
(S)-tert-Butyl 2-(4-(1H-pyrazol-3-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat (33 mg, 0,089 mmol) và 2-clo-5-(triflometyl)pyrimidin (16,2 mg, 0,089 mmol) được hòa tan trong DMSO (0,7 ml) và bổ sung kali cacbonat (24,5 mg, 0,177 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đặt trên thiết bị lắc Büchi trong 20 giờ ở 120°C. Sau khi làm lạnh hỗn hợp, nước được bổ sung tiếp theo là được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô trên MgSO₄ và được làm bay hơi. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, 5 g, 25% đến 50% EtOAc trong heptan) để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt (11 mg, 24%). MS (ISP): 463,1 (100%, [M-tBu+H]⁺), 519,3 (10%, [M+H]⁺).

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

(S)-tert-Butyl 2-(4-(1-(5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat (11 mg, 21,2 µmol) được hòa tan trong dioxan (80 µL) và bổ sung dung dịch của HCl trong dioxan (79,6 µL, 318 µmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh, bổ sung dietylete và chất rắn được lọc và được rửa bằng dietylete để tạo ra (S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(4-(triflometoxy)phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit hydroclorua (7 mg, 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 419,3 ([M+H]⁺).

Ví dụ 48

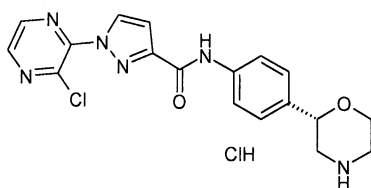
(S)-1-(6-Clopyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit hydroclorua



Hợp chất ở đề mục thu được theo cách tương tự với hợp chất của Ví dụ 47 sử dụng 2,6-diclopyrazin thay cho 2-clo-5-(triflometyl)pyrimidin trong bước b). Chất rắn màu vàng. MS (ISP): 385,3 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 387,3 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$). ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 49

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



a) (S)-tert-Butyl 2-(4-(1-(3-clopyrazin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat

(S)-tert-Butyl 2-(4-(1H-pyrazol-3-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat (90 mg, 0,24 mmol) và 2,3-diclopyrazin (43 mg, 0,29 mmol) được hòa tan trong dimetylaxetamit (2 ml) và bổ sung kali cacbonat (67 mg, 0,48 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đặt trên thiết bị lắc Büchi trong 16 giờ ở 80°C. Để hoàn thành phản ứng, bổ sung thêm một lượng 2,3-diclopyrazin (10 mg) nữa và tiếp tục gia nhiệt trong 2 giờ nữa ở 120°C. Sau khi làm lạnh hỗn hợp, nước được bổ sung, tiếp theo là được chiết hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô trên MgSO_4 và được làm bay hơi. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, 10 g, 25% đến 50% EtOAc trong heptan) để tạo ra gôm màu trắng nhạt (48 mg, 42%). MS (ISP): 429,3 (100%, $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$), 485,4 (10%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

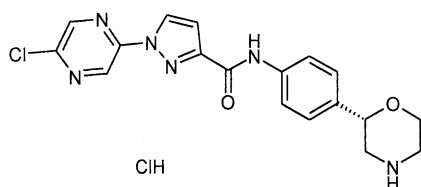
b) (S)-1-(3-Clopyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit hydroclorua

(S)-tert-Butyl 2-(4-(1-(3-clopyrazin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamido)phenyl)morpholin-4-carboxylat (44 mg, 90,7 μ mol) được hòa tan trong dioxan (0,35 ml) và bổ sung dung dịch của HCl trong dioxan (340 μ l, 1,36 mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 90 phút.

Dung môi này được làm bay hơi và phần cặn được tái kết tinh từ hỗn hợp của ethyl axetat và etanol để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt (27 mg, 70%). MS (ISP): 385,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 387,2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$). ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 50

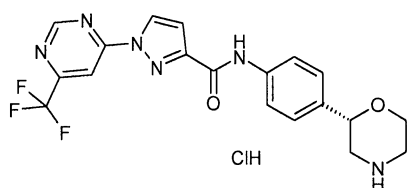
(S)-1-(5-Clopyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit hydroclorua



Hợp chất ở đề mục thu được theo cách tương tự với hợp chất của Ví dụ 49 sử dụng 2,5-diclopyrazin thay cho 2,3-diclopyrazin trong bước a). Chất rắn màu trắng nhạt. MS (ISP): 385,2 ($[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$), 387,2 ($[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$). ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 51

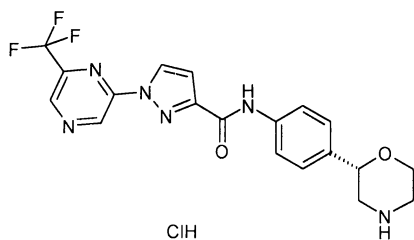
(S)-N-(4-(Morpholin-2-yl)phenyl)-1-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit hydroclorua



Hợp chất ở đề mục thu được theo cách tương tự với hợp chất của Ví dụ 49 sử dụng 4-clo-6-(triflometyl)pyrimidin thay cho 2,3-diclopyrazin trong bước a). Chất rắn màu trắng. MS (ISP): 419,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 52

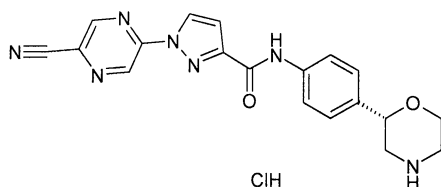
(S)-N-(4-(Morpholin-2-yl)phenyl)-1-(6-(triflometyl)pyrazin-2-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit hydroclorua



Hợp chất ở đề mục thu được theo cách tương tự với hợp chất của Ví dụ 49 sử dụng 2-iodo-6-(triflometyl)pyrazin thay cho 2,3-diclopyrazin trong bước a). Chất rắn màu vàng nhạt. MS (ISP): 419,2 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 53

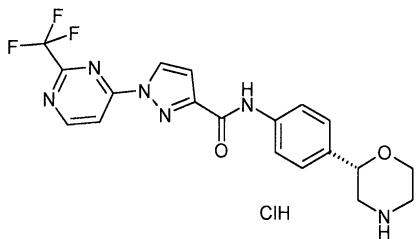
(S)-1-(5-Xyanopyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit hydroclorua



Hợp chất ở đề mục thu được theo cách tương tự với hợp chất của Ví dụ 49 sử dụng 5-bromopyrazin-2-cacbonitril thay cho 2,3-diclopyrazin trong bước a). Chất rắn màu vàng nhạt. MS (ISP): 376,3 ($[M+H]^+$).

Ví dụ 54

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



Hợp chất ở đề mục thu được theo cách tương tự với hợp chất của Ví dụ 49 sử dụng 4-clo-2-(triflometyl)pyrimidin thay cho 2,3-diclopyrazin trong bước a). Chất rắn màu xanh lá cây nhạt. MS (ISP): 419,2 ($[M+H]^+$).

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

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

Nguyên liệu và phương pháp

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

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

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

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

Chuẩn bị màng và liên kết phối tử phóng xạ.

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

thanh bào thai bê (10%, được bất hoạt bởi nhiệt độ trong 30 phút ở nhiệt độ 56°C), penixilin/streptomycin (1%), và 375 µg/ml genetixin (Gibco). Các tế bào này được lấy ra khỏi các bình nuôi cấy bằng cách sử dụng trypsin/ EDTA, thu hoạch, rửa hai lần bằng PBS lạnh như đá (không có Ca^{2+} và Mg^{2+}), được tạo viên lắng ở tốc độ 1000 vòng/phút trong 5 phút ở nhiệt độ 4°C, được làm đông lạnh và được bảo quản ở nhiệt độ -80°C. Các viên lắng sau khi làm đông lạnh được tái tạo huyền phù trong 20 ml HEPES-NaOH (20 mM, độ pH=7,4) chứa 10 mM EDTA và được đồng hóa bằng máy đồng hóa Polytron (PT 6000, Kinematica) ở tốc độ 14000 vòng/phút trong 20 giây. Ly tâm dịch đồng hóa này ở tốc độ 480000 m/giây² trong 30 phút ở nhiệt độ 4°C. Sau đó, lấy dịch nổi ra và bỏ đi, và các viên lắng được tái tạo huyền phù trong 20 ml HEPES-NaOH (20 mM, độ pH=7,4) chứa 0,1 mM EDTA bằng cách sử dụng thiết bị Polytron (20 giây ở tốc độ 14000 vòng/phút). Lặp lại quy trình này và viên lắng cuối cùng được tái huyền phù trong HEPES-NaOH chứa 0,1 mM EDTA và được đồng hóa bằng cách sử dụng máy đồng hóa Polytron. Thông thường, phân ước 2 ml của chế phẩm màng được bảo quản ở nhiệt độ -80°C. Với mỗi mẻ màng mới, hằng số phân ly (Kd) được xác định thông qua đường cong bão hòa. Phối tử phóng xạ TAAR1 ³[H]-(S)-4-[(etyl-phenyl-amino)-metyl]-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamin (được mô tả trong WO 2008/098857) được sử dụng ở nồng độ bằng giá trị Kd tính được, mà thường xung quanh khoảng 2,3 nM, để tạo ra mức liên kết với khoảng 0,2% phối tử phóng xạ và liên kết đặc hiệu vào khoảng 85% trong tổng liên kết. Liên kết không đặc hiệu được xác định bằng lượng ³[H]-(S)-4-[(etyl-phenyl-amino)-metyl]-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamin được liên kết khi có mặt 10 µM phối tử không được đánh dấu. Tất cả các hợp chất được thử nghiệm ở nồng độ rộng (từ 10 pM đến 10 µM), lặp lại hai lần. Các hợp chất thử nghiệm (20µl/lỗ) được chuyển vào trong đĩa sâu có 96 lỗ (TreffLab), và 180 µl HEPES-NaOH (20 mM, độ pH=7,4) chứa MgCl_2 (10 mM) và CaCl_2 (2 mM) (đệm liên kết), 300 µl phối tử phóng xạ ³[H]-(S)-4-[(etyl-phenyl-amino)-metyl]-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamin ở nồng độ là 3,3 x Kd tính bằng nM và bổ sung 500 µl màng tế bào (được tái huyền phù ở nồng độ 50µg protein cho mỗi ml). Các đĩa sâu 96 lỗ được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ 4°C. Việc ủ được chấm dứt bằng cách lọc nhanh qua các đĩa Unifilter-96 (Packard Instrument Company) và thiết bị lọc bằng thủy tinh GF/C (Perkin Elmer) đã ngâm trước trong 1 giờ trong polyetylenimin (0,3%) và rửa ba lần bằng 1 ml đệm liên kết lạnh. Sau khi bổ sung 45 µl Microscint 40 (PerkinElmer) đĩa

Unifilter-96 được làm kín và sau 1 giờ, đếm hoạt tính phóng xạ bằng cách sử dụng thiết bị đếm nhấp nháy vi đĩa TopCount (TopCount Microplate Scintillation Counter_ (Packard Instrument Company).

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

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

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

HEPES-NaOH (20 mM, độ pH=7,4) chứa $MgCl_2$ (10 mM) và $CaCl_2$ (2 mM) (đệm liên kết), 300 μ l phối tử phóng xạ $^3[H]$ -(S)-4-[(etyl-phenyl-amino)-metyl]-4,5-dihydro-oxazol-2-ylamin ở nồng độ là 3,3 x Kd tính theo nM và bổ sung 500 μ l màng tế bào (được tái huyền phù ở nồng độ 60 μ g protein cho mỗi ml). Các đĩa sâu 96 lỗ được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ 4°C. Việc ủ được chấm dứt bằng cách lọc nhanh qua các đĩa Unifilter-96 (Packard Instrument Company) và thiết bị lọc bằng thủy tinh GF/C (Perkin Elmer) được ngâm trước trong 1 giờ trong polyetylenimin (0,3%) và rửa ba lần bằng 1 ml đệm liên kết lạnh. Sau khi bổ sung 45 μ l Microscint 40 (PerkinElmer) đĩa Unifilter-96 được làm kín và sau 1 giờ đếm hoạt tính phóng xạ bằng cách sử dụng máy đếm vi đĩa TopCount Microplate Scintillation Counter (Packard Instrument Company).

Các hợp chất thể hiện giá trị K_i (μ M) ở chuột nhắt hoặc chuột cống trên TAAR1 nằm trong khoảng <0,1 μ M như được thể hiện trong bảng dưới đây.

Ví dụ	K_i (μ M) chuột nhắt/chuột cống	Ví dụ	K_i (μ M) chuột nhắt/chuột cống	Ví dụ	K_i (μ M) chuột nhắt/chuột cống
1	0,0007/ 0,0043	19	0,0079/ 0,0028	37	0,0017/ 0,0027
2	0,0003/ 0,0004	20	0,0022 / 0,0074	38	0,0021/ 0,0042
3	0,0008/ 0,0027	21	0,0053/ 0,0055	39	0,0014/ 0,003
4	0,001/ 0,0022	22	0,0023 / 0,0022	40	0,0005/ 0,0013
5	0,0072/ 0,0045	23	0,0064/ 0,0088	41	0,0025/ 0,0016
6	0,0016/ 0,008	24	0,0067/ 0,0142	42	0,001/ 0,0021

7	0,0012/ 0,0049	25	0,0051/ 0,0078	43	0,0016/ 0,011
8	0,0009/ 0,0073	26	0,0734/ 0,0316	44	0,0663/ 0,0262
9	0,0014/ 0,014	27	0,0021/ 0,0135	45	0,0018/ 0,0014
10	0,0005/ 0,0026	28	0,0043/ 0,0129	46	0,004/ 0,0006
11	0,0026/ 0,0127	29	0,0011/ 0,0024	47	0,0198/ 0,0196
12	0,0005/ 0,0004	30	0,1428/ 1,3212	48	0,0086/ 0,0118
13	0,0008/ 0,001	31	0,0013/ 0,0024	49	0,0142/ 0,139
14	0,0017 / 0,0028	32	0,0007/ 0,0011	50	0,0027/ 0,0091
15	0,0006/ 0,0004	33	0,0028/ 0,0016	51	0,0142/ 0,0071
16	0,0013/ 0,0014	34	0,0037/ 0,0092	52	0,0084/ 0,0074
17	0,0016 / 0,0024	35	0,0022/ 0,0006	53	0,011/ 0,0298
18	0,0017/ 0,0254	36	0,0014/ 0,0138	54	0,0065/ 0,0088

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

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

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

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

Các chỉ định bệnh được ưu tiên nhất theo sáng chế là các chỉ định bệnh mà bao gồm rối loạn của hệ thần kinh trung ương, ví dụ điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh trầm

cảm, chứng loạn tâm thần, bệnh Parkinson, bệnh lo âu và rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD) và bệnh tiểu đường.

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

Công thức bào chế viên nén (tạo hạt ướt)

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

Quy trình sản xuất

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

Công thức bào chế viên nang

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

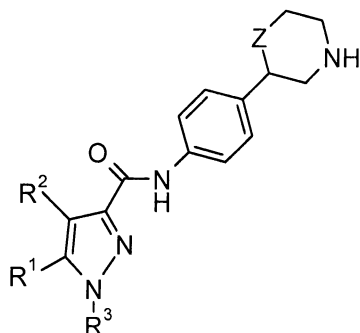
4.	Bột talc	10	15	10	25
5.	Magie stearat	1	2	2	5
	Tổng cộng	200	200	300	600

Quy trình sản xuất

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

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:

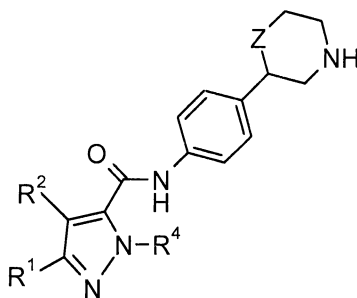


IA

trong đó:

- R^1 là hydro hoặc phenyl, tùy ý thay thế bằng halogen, CN hoặc C_{1-7} alkoxy hoặc C_{1-7} alkoxy được thế bằng halogen;
- R^2 là hydro hoặc C_{1-7} alkyl;
- R^3 là hydro hoặc C_{1-7} alkyl hoặc là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, được chọn từ halogen, xyano hoặc C_{1-7} alkoxy được thế bằng halogen, hoặc là pyridinyl, tùy ý được thế bằng halogen hoặc C_{1-7} alkyl được thế bằng halogen, hoặc là pyrimidinyl, tùy ý được thế bằng C_{1-7} alkyl được thế bằng halogen, hoặc là pyrazinyl, tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc C_{1-7} alkyl được thế bằng halogen;
- R^4 là hydro, C_{1-7} alkyl hoặc phenyl;
- Z là liên kết, $-CH_2-$ hoặc $-O-$;
- hoặc muối cộng axit được dụng của nó.

2. Hợp chất có công thức:



IB

trong đó:

R^1 là hydro hoặc phenyl, tùy ý thay thế bằng halogen, CN hoặc C_{1-7} alkoxy hoặc C_{1-7} alkoxy được thế bằng halogen;

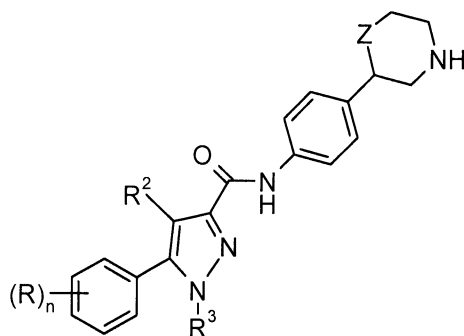
R^2 là hydro hoặc C_{1-7} alkyl;

R^4 là hydro hoặc C_{1-7} alkyl;

Z là liên kết, $-CH_2-$ hoặc $-O-$;

hoặc muối cộng axit được dùng của nó.

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



IA-1

trong đó:

R là hydro, halogen, CN hoặc C_{1-7} alkoxy hoặc C_{1-7} alkoxy được thế bằng halogen;

R^2 là hydro hoặc C_{1-7} alkyl;

R^3 là hydro hoặc C_{1-7} alkyl;

Z là liên kết, $-CH_2-$ hoặc $-O-$;

n bằng 1 hoặc 2; nếu $n=2$, mỗi R có thể được xác định một cách độc lập với nhau;

hoặc muối cộng axit được dùng của nó.

4. Hợp chất có công thức IA-1 theo điểm 1 hoặc 3, trong đó các hợp chất này là:

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

(S)-1-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-3-carboxamit

(S)-5-(3-xyanophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit

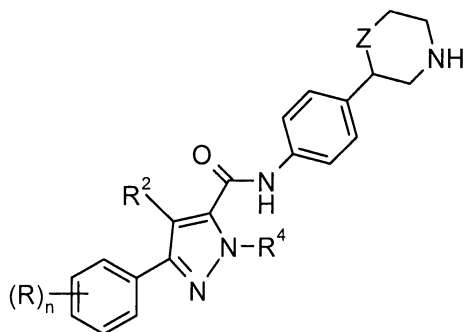
(S)-5-(3-xyanophenyl)-4-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit

(S)-5-(5-xyno-2-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit

(S)-5-(3-xyno-4-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit hoặc

(S)-5-(3-(diflometoxy)phenyl)-1-etyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit.

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



IB-1

trong đó:

R là hydro, halogen, CN hoặc C₁₋₇alkoxy hoặc C₁₋₇alkoxy được thế bằng halogen;

R² là hydro hoặc C₁₋₇alkyl;

R⁴ là hydro hoặc C₁₋₇alkyl;

Z là liên kết, -CH₂- hoặc -O-;

n bằng 1 hoặc 2; nếu n=2, mỗi R có thể được xác định một cách độc lập với nhau;

hoặc muối cộng axit được dụng của nó.

6. Hợp chất có công thức IB-1 theo điểm 2 hoặc 5, trong đó các hợp chất này là:

(S)-3-(3-clophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(4-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(3-metoxyphenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-1-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-4-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(4-metoxyphenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(2-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(2-metoxyphenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(2-clophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(3,4-dimetoxiphyenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(R)-3-(4-clophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(R)-3-(2-clophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(4-clophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(R)-3-(3-clophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(R)-3-(3-metoxyphenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(3-clophenyl)-1-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(R)-1-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(4-xyanophenyl)-1-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(4-flophenyl)-1-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(3-metoxyphenyl)-1-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(3-xyanophenyl)-1-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(3-xyanophenyl)-1-etyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(4-xyanophenyl)-1-etyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(3-xyanophenyl)-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(R)-3-(3-xyanophenyl)-N-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(rac)3-(3-xyanophenyl)-N-(4-(pyrrolidin-3-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

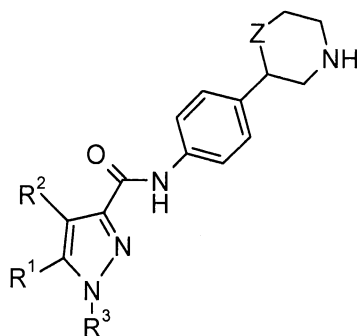
(S)-3-(3-(diflometoxy)phenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(3-(diflometoxy)phenyl)-1-etyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit

(S)-3-(3-xyno-2-flophenyl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit hoặc

(S)-3-(3-(diflometoxy)phenyl)-1-metyl-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit.

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



IA-2

trong đó:

R¹ là hydro;

R² là hydro hoặc C₁₋₇alkyl;

R³ phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, được chọn từ halogen, xyano hoặc C₁₋₇alkoxy được thế bằng halogen, hoặc là pyridinyl, tùy ý được thế bằng halogen hoặc C₁₋₇alkyl được thế bằng halogen, hoặc là pyrimidinyl, tùy ý được thế bằng C₁₋₇alkyl được thế bằng halogen, hoặc là pyrazinyl, tùy ý được thế bằng halogen, xyano hoặc C₁₋₇alkyl được thế bằng halogen;

Z là liên kết, -CH₂- hoặc -O-;

hoặc muối cộng axit được dùng của nó.

8. Hợp chất có công thức IA-2 theo điểm 1 hoặc 7, trong đó các hợp chất này là:

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

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

(S)-1-(5-clopyridin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit

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

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

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

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

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

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

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

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

(S)-1-(5-clopyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit

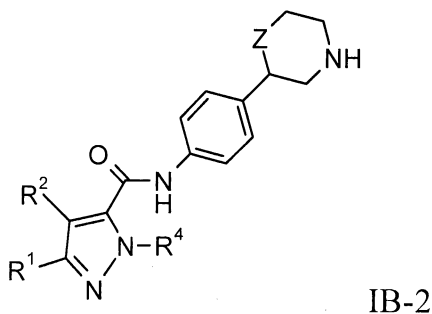
(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-(6-(triflometyl)pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit

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

(S)-1-(5-xyanopyrazin-2-yl)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit hoặc

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

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



trong đó:

R¹ là hydro;

R² là hydro hoặc C₁₋₇alkyl;

R⁴ là hydro, C₁₋₇alkyl hoặc phenyl;

Z là liên kết, -CH₂- hoặc -O-;

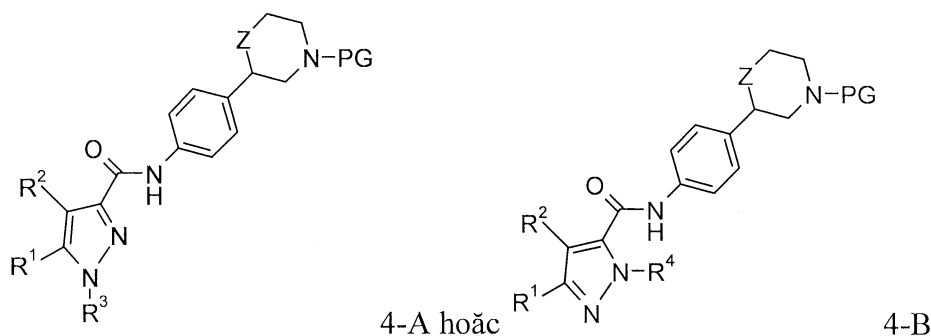
hoặc muối cộng axit được dựng của nó.

10. Hợp chất theo điểm 2 hoặc 9, trong đó hợp chất này là:

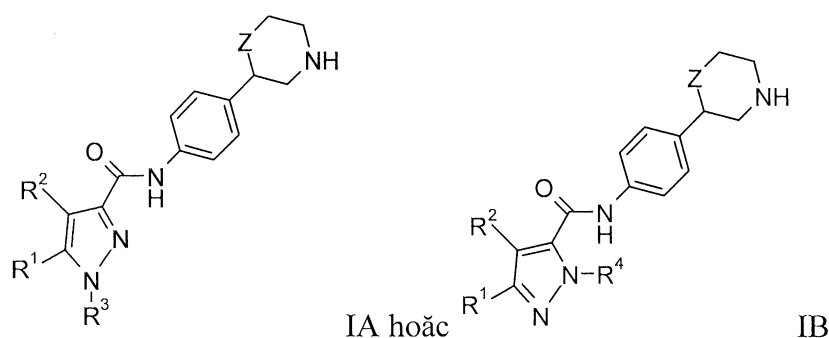
(S)-N-(4-(morpholin-2-yl)phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5-carboxamit.

11. Quy trình điều chế hợp chất có công thức IA hoặc IB như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, quy trình này bao gồm bước:

a) tách nhóm bảo vệ N ra khỏi các hợp chất có công thức:



để tạo ra hợp chất có công thức:



trong đó PG là nhóm bảo vệ N được chọn từ $-C(O)O$ -tert-butyl và các định nghĩa khác là như được mô tả trong điểm 1, và,

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

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, mà được điều chế bằng quy trình theo điểm 11.

13. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 3, 4, 7 hoặc 8 và chất mang và/hoặc tá dược được dụng.

14. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 2, 5, 6, 9 hoặc 10 và chất mang và/hoặc tá dược được dụng.

15. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 3, 4, 7 hoặc 8 và chất mang và/hoặc tá dược được dụng để sử dụng trong việc điều trị bệnh trầm cảm, các rối loạn lo âu, rối loạn lưỡng cực, rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), các rối loạn liên quan đến căng thẳng, rối loạn tâm thần, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh thần

kinh, bệnh Parkinson, rối loạn thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer, bệnh động kinh, chứng nhức nửa đầu, chứng tăng huyết áp, nghiện chất, rối loạn chuyển hóa, rối loạn ăn uống, bệnh tiểu đường, biến chứng bệnh tiểu đường, bệnh béo phì, loạn lipid huyết, các rối loạn tiêu thụ và đồng hóa năng lượng, các rối loạn và sai chức năng của ổn định nội mô của nhiệt độ cơ thể, rối loạn giấc ngủ và nhịp tim, và các rối loạn tim mạch.

16. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 2, 5, 6, 9 hoặc 10 và chất mang và/hoặc tá dược được dùng để dùng làm chất có hoạt tính trị liệu trong việc điều trị bệnh trầm cảm, các rối loạn lo âu, rối loạn lưỡng cực, rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), các rối loạn liên quan đến căng thẳng, rối loạn tâm thần, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh thần kinh, bệnh Parkinson, rối loạn thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer, bệnh động kinh, chứng nhức nửa đầu, chứng tăng huyết áp, nghiện chất, rối loạn chuyển hóa, rối loạn ăn uống, bệnh tiểu đường, biến chứng bệnh tiểu đường, bệnh béo phì, loạn lipid huyết, các rối loạn tiêu thụ và đồng hóa năng lượng, các rối loạn và sai chức năng của ổn định nội mô của nhiệt độ cơ thể, rối loạn giấc ngủ và nhịp tim, và các rối loạn tim mạch.