



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

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

(11)



1-0025483

(51)⁷ C07D 401/14; A61P 35/00; C07D
403/14; A61K 31/4725; C07D 401/04

(13) B

(21) 1-2015-03583

(22) 10/03/2014

(86) PCT/US2014/022801 10/03/2014

(87) WO2014/164558 09/10/2014

(30) 61/776,445 11/03/2013 US

(45) 25/09/2020 390

(43) 25/01/2016 334A

(73) Takeda Pharmaceutical Company Limited (JP)

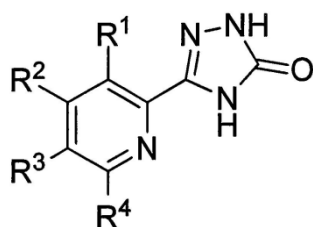
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-Ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan

(72) LAWSON, John David (US); SABAT, Mark (US); SCORAH, Nicholas (GB);
SMITH, Christopher (GB); VU, Phong H. (US); WANG, Haixia (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT TRIAZOLON PYRIDINYL VÀ TRIAZOLON PYRIDINYL NGỪNG
TỤ, DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG, VÀ TỔ HỢP GỒM HỢP CHẤT NÀY VÀ ÍT
NHẤT MỘT DƯỢC CHẤT BỔ SUNG

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức 1,



1

chất hỗ biến của nó hoặc muối dược dụng của hợp chất hoặc chất hỗ biến này, trong đó R¹, R², R³ và R⁴ được xác định trong phần mô tả. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa chúng và hỗn hợp gồm các hợp chất, chất hỗ biến hoặc muối dược dụng này và ít nhất một dược chất. Các hợp chất này là hữu hiệu để điều trị các phản ứng quá mẫn typ I, bệnh tự miễn, rối loạn viêm, bệnh ung thư, rối loạn tăng sinh không ác tính và tình trạng bệnh khác có liên quan đến Bruton's tyrosin kinaza (BTK).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất các hợp chất triazolon pyridinyl và triazolon pyridinyl ngưng tụ, là các chất ức chế Bruton's tyrosin kinaza (BTK), sáng chế đề xuất được phẩm chứa các hợp chất nêu trên và tổ hợp gồm hợp chất này và ít nhất một dược chất bổ sung. Các hợp chất này là hữu hiệu để điều trị bệnh, rối loạn và tình trạng bệnh có liên quan đến BTK.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

BTK là một thành viên thuộc họ TEC gồm các protein tyrosin kinaza không thụ thể và nó có liên quan đến sự điều hòa phát triển, hoạt hóa và sống sót của tế bào B thông qua quá trình truyền tín hiệu thụ thể kháng nguyên tế bào B (BCR). Xem trong tài liệu W.N. Khan et al., *Immunity* 3:283-299 (1995); và A.B. Satterthwaite và O.N. Witte, *Immunol. Rev.* 175:120-127 (2000). Sự đột biến của gen mã hóa BTK ở người sẽ dẫn đến tình trạng được biết là bệnh thiếu gamaglobulin liên quan đến nhiễm sắc thể giới tính X (XLA), bệnh được đặc trưng bởi chức năng miễn dịch giảm, bao gồm cả suy giảm về sự trưởng thành tế bào B, suy giảm mức globulin miễn dịch và tế bào B ngoại vi, giảm đáp ứng miễn dịch không phụ thuộc tế bào T và giảm huy động canxi sau khi kích thích BCR. Xem trong tài liệu F.S. Rosen et al., *N. Engl. J. Med.* 333(7):431-440 (1995); và J.M. Lindvall et al., *Immunol. Rev.* 203:200-215 (2005).

Vai trò then chốt của BTK trong sự phát triển tế bào B và quá trình truyền tín hiệu BCR cho thấy rằng, việc ức chế BTK có thể mang lại lợi ích trị liệu trong điều trị bệnh u lympho, rối loạn viêm và bệnh tự miễn, ngoài các bệnh khác. Các nghiên cứu lâm sàng liên quan đến việc lấy hết tế bào B trưởng thành thông qua việc điều trị bằng rituximab cho thấy rằng, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE) và bệnh đa xơ cứng có thể xuất phát từ sự biểu hiện quá mức tế bào B. Xem trong tài liệu J.C. Edwards et al., *N. Engl. J. Med.* 350:2572-81 (2004); C. Favas và

D.A. Isenberg *Nat. Rev. Rheumatol.* 5:711-16 (2009); và S.L. Hauser et al. *N. Engl. J. Med.* 358:676-88 (2008). Các nghiên cứu khác cho thấy rằng, quá trình BCR có thể có liên quan đến sự tồn tại của các tế bào khối u ở bệnh u lympho không Hodgkin và bệnh u lympho tế bào B lớn lan tỏa. Xem trong tài liệu R. Küppers, *Nat. Rev. Cancer* 5:251-62 (2005); và R.E. Davis et al., *Nature* 463:88-92 (2010). Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, chuột thiếu BTK cho thấy có sự giảm tiến triển bệnh ở các mẫu chuột bị SLE và kháng lại bệnh viêm khớp cảm ứng bằng collagen. Xem trong tài liệu M.J. Shlomchik et al., *J. Exp. Med.* 180:1295-1306 (1994); và L. Jansson và R. Holmdahl, *Clin. Exp. Immunol.* 94(3):459-65 (1993). Ngoài ra, chất ức chế BTK chọn lọc không thể đảo ngược đã được chứng minh là ngăn chặn hoàn toàn bệnh viêm khớp cảm ứng bằng collagen ở chuột, ức chế việc sản xuất tự kháng thể và sự phát triển của bệnh thận ở mẫu chuột bị SLE và cảm ứng các đáp ứng lâm sàng mục tiêu ở chó bị bệnh u lympho tế bào B không Hodgkin tự phát. Xem trong tài liệu L.A. Honigberg et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107(29):13075-80 (2010).

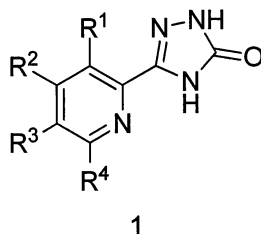
Một số chất ức chế Bruton's tyrosin kinaza được mô tả trong tài liệu WO 99/54286 A2, WO 2002/50071 A1, WO 2007/087068 A2, WO 2008/039218 A2, WO 2008/121742 A2, WO 2007/147771 A2, WO 2009/077334 A1, WO 2009/098144 A1, WO 2009/156284 A1, WO 2010/000633 A1, WO 2010/006947 A1, WO 2008/033834 A1, WO 2010/056875 A1, WO 2010/068788 A1 và WO 2010/068810 A2.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất hữu hiệu để điều trị bệnh, rối loạn và tình trạng bệnh có liên quan đến BTK.

Sáng chế đề xuất các hợp chất triazolon pyridinyl và triazolon pyridinyl ngưng tụ và muối được dụng của chúng. Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa các hợp chất triazolon và hỗn hợp gồm hợp chất này và ít nhất một dược chất bổ sung. Các hợp chất này là hữu hiệu để điều trị bệnh, rối loạn và tình trạng bệnh có liên quan đến BTK.

Một khía cạnh của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1:

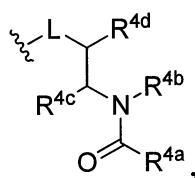


chất hồ biến của hợp chất nêu trên hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất hồ biến này, trong đó:

R^1 được chọn từ hydro, halo, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl và $-OR^{14}$;

R^2 và R^3 mỗi gốc được chọn độc lập từ hydro, halo, -CN, R^6 và R^7 hoặc R^2 và R^3 , cùng với các nguyên tử cacbon liên kết với các gốc này để tạo ra vòng benzen hoặc vòng pyridin, trong đó vòng benzen tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, -CN, R^6 và R^7 và vòng pyridin tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, -CN, R^6 và R^7 ;

R^4 có công thức:



trong đó $\sim$ dùng để chỉ điểm gắn kết;

L được chọn từ $-O-$, $-CH_2O-$ và $-N(R^{4e})-$;

R^{4a} được chọn từ $-CH_2R^5$ và etenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, xyano và R^7 ; và

(a) R^{4c} là hydro, R^{4e} được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl khi L là $-N(R^{4e})-$ và R^{4b} và R^{4d} , cùng với nguyên tử nitơ và các nguyên tử cacbon mà các gốc R^{4b} , R^{4c} và R^{4d} lần lượt gắn với chúng để tạo ra vòng pyrrolidin hoặc vòng piperidin, mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} haloalkyl; hoặc

(b) R^{4b} được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl, R^{4d} là hydro, L là $-N(R^{4e})-$ và R^{4c} và R^{4e} , cùng với các nguyên tử cacbon và nguyên tử nitơ mà các gốc R^{4c} ,

R^{4d} và R^{4e} lần lượt gắn với chúng để tạo ra vòng pyrrolidin hoặc vòng piperidin, mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} haloalkyl; hoặc

(c) R^{4d} là hydro, R^{4e} được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl khi L là $-N(R^{4e})-$ và R^{4b} và R^{4c} , cùng với các nguyên tử nitơ và cacbon mà các gốc R^{4b} và R^{4c} lần lượt gắn với chúng để tạo ra vòng pyrrolidin hoặc vòng piperidin, mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} haloalkyl;

R^5 được chọn từ hydro, halo và C_{1-4} alkyl;

mỗi một R^6 được chọn độc lập từ $-OR^8$, $-N(R^8)R^9$, $-NR^8C(O)R^9$, $-NHC(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)NHR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)N(R^8)R^9$, $-C(O)N(R^8)OR^9$, $-C(O)N(R^8)S(O)_2R^7$, $-N(R^8)S(O)_2R^7$, $-SR^8$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$ và $-S(O)_2N(R^8)R^9$;

mỗi một R^7 được chọn độc lập từ:

(a) C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl, mỗi gốc tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, oxo, $-CN$ và R^{10} ; và

(b) C_{3-10} xycloalkyl- $(CH_2)_m-$, C_{6-14} aryl- $(CH_2)_m-$, C_{2-6} heteroxyclyl- $(CH_2)_m-$ và C_{1-9} heteroaryl- $(CH_2)_m-$, mỗi gốc tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, oxo, $-CN$, R^{10} và C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, oxo, $-CN$ và R^{10} ;

mỗi một R^8 và R^9 được chọn độc lập từ:

(a) hydro;

(b) C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl và C_{2-6} alkynyl, mỗi gốc tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, oxo, $-CN$ và R^{10} ; và

(c) C_{3-10} xycloalkyl- $(CH_2)_m-$, C_{6-14} aryl- $(CH_2)_m-$, C_{2-6} heteroxyclyl- $(CH_2)_m-$ và C_{1-9} heteroaryl- $(CH_2)_m-$, mỗi gốc tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, oxo, $-CN$, R^{10} và C_{1-6} alkyl tùy ý được

thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, oxo, -CN và R^{10} ;

mỗi một R^{10} được chọn độc lập từ $-OR^{11}$, $-N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-NHC(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)NHR^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-C(O)N(R^{11})OR^{12}$, $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{13}$, $-NR^{11}S(O)_2R^{13}$, $-SR^{11}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$ và $-S(O)_2N(R^{11})R^{12}$;

mỗi một R^{11} và R^{12} được chọn độc lập từ:

(a) hydro; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{3-10} xycloalkyl- $(CH_2)_m-$, mỗi gốc tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, oxo, -CN, -OH và $-NH_2$;

mỗi một R^{13} được chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl và C_{3-10} xycloalkyl- $(CH_2)_m-$, mỗi gốc tùy ý được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, oxo, -CN, -OH và $-NH_2$;

mỗi một R^{14} được chọn độc lập từ hydro, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} haloalkyl; và

mỗi một m được chọn độc lập từ 0, 1, 2, 3 và 4;

trong đó mỗi một heteroaryl và heteroxyclyl của R^7 , R^8 và R^9 độc lập có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại, mỗi một trong số các nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm hợp chất mô tả trong các ví dụ, chất hồ biến của hợp chất nêu trên, chất đồng phân lập thể của các hợp chất ví dụ và chất hồ biến của hợp chất nêu trên và muối được dụng của các hợp chất ví dụ, chất hồ biến và chất đồng phân lập thể bất kỳ nêu trên.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức 1, chất hồ biến của hợp chất nêu trên hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất hồ biến như xác định ở trên hoặc hợp chất như được xác định trong đoạn được nêu ngay ở trước; và tá được dụng dụng.

Khía cạnh bổ sung của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1, chất hỗ biến của hợp chất nêu trên hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất hỗ biến như xác định ở trên hoặc hợp chất được chọn từ nhóm hợp chất xác định ở trên, để sử dụng làm thuốc.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức 1, chất hỗ biến của hợp chất nêu trên hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất hỗ biến như xác định ở trên hoặc hợp chất được chọn từ nhóm hợp chất xác định ở trên, trong sản xuất thuốc để điều trị tình trạng bệnh có liên quan đến BTK.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp ức chế BTK ở đối tượng, phương pháp bao gồm bước sử dụng cho đối tượng hợp chất có công thức 1, chất hỗ biến của hợp chất nêu trên hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất hỗ biến như xác định ở trên hoặc hợp chất được chọn từ nhóm hợp chất xác định ở trên.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến BTK ở đối tượng, phương pháp bao gồm bước sử dụng cho đối tượng một lượng hiệu quả của hợp chất có công thức 1, chất hỗ biến của hợp chất nêu trên hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất hỗ biến như xác định ở trên hoặc hợp chất được chọn từ nhóm hợp chất xác định ở trên.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh ở đối tượng, phương pháp bao gồm bước sử dụng cho đối tượng một lượng hiệu quả của hợp chất có công thức 1, chất hỗ biến của hợp chất nêu trên hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất hỗ biến như xác định ở trên hoặc hợp chất được chọn từ nhóm hợp chất xác định ở trên, trong đó bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh được chọn từ các phản ứng quá mẫn typ I, bệnh tự miễn, rối loạn viêm, ung thư và rối loạn tăng sinh không ác tính.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh ở đối tượng, phương pháp bao gồm bước sử dụng cho đối tượng một lượng hiệu quả của hợp chất có công thức 1, chất hỗ biến của hợp chất nêu trên hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất hỗ biến như xác định ở trên hoặc hợp chất được chọn từ nhóm hợp chất xác định ở trên, trong đó bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh được chọn từ

bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh hen, bệnh viêm da cơ địa, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh đa xơ cứng, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh viêm thận lupus, bệnh vảy nến, ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch, bệnh ruột viêm, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, hội chứng Sjögren, bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh Behcet, bệnh pemphigus thông thường, bệnh hạch bạch huyết dạng tương bào tự phát, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh nhồi máu cơ tim và chứng huyết khối.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh ở đối tượng, phương pháp bao gồm bước sử dụng cho đối tượng một lượng hiệu quả của hợp chất có công thức 1, chất hỗ biến của hợp chất nêu trên hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất hỗ biến như xác định ở trên hoặc hợp chất được chọn từ nhóm hợp chất xác định ở trên, trong đó bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh được chọn từ bệnh u lympho tế bào B, bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính và bệnh đa u tủy xương.

Khía cạnh khác của sáng chế đề xuất tổ hợp gồm một lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức 1, chất hỗ biến của hợp chất nêu trên hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất hỗ biến như xác định ở trên hoặc hợp chất được chọn từ nhóm hợp chất xác định ở trên và ít nhất một được chất bổ sung.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi được quy định theo cách khác, sáng chế này sử dụng các định nghĩa được đưa ra dưới đây.

Thuật ngữ “được thế” khi được sử dụng liên quan đến phân tử thể hoặc gốc hóa học (ví dụ, nhóm C₁₋₆ alkyl), có nghĩa là, một hoặc nhiều nguyên tử hydro của phân tử thể hoặc gốc đã được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử hoặc nhóm không phải hydro, miễn là, đáp ứng được các yêu cầu về hóa trị và hợp chất ổn định về hóa học xuất phát từ sự thế này.

Thuật ngữ “khoảng” hoặc “xấp xỉ” khi được sử dụng liên quan đến biến số đo được dùng để chỉ giá trị chỉ báo của biến số và tất cả các giá trị của biến số nằm trong sai số thực nghiệm của giá trị chỉ báo hoặc nằm trong phạm vi $\pm 10\%$ của giá trị chỉ báo, bất kể giá trị nào lớn hơn.

Thuật ngữ “alkyl” dùng để chỉ nhóm hydrocacbon no mạch thẳng và mạch nhánh, thông thường có số lượng nguyên tử cacbon cụ thể (ví dụ, C₁₋₄ alkyl dùng để chỉ nhóm alkyl có 1 đến 4 (tức là, 1, 2, 3 hoặc 4) nguyên tử cacbon, C₁₋₆ alkyl dùng để chỉ nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và v.v.). Ví dụ về nhóm alkyl bao gồm methyl, ethyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *s*-butyl, *i*-butyl, *t*-butyl, pent-1-yl, pent-2-yl, pent-3-yl, 3-methylbut-1-yl, 3-methylbut-2-yl, 2-methylbut-2-yl, 2,2,2-trimethyleth-1-yl, *n*-hexyl và nhóm alkyl tương tự.

Thuật ngữ “alkenyl” dùng để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng và mạch nhánh có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon và thông thường có số lượng nguyên tử cacbon cụ thể. Ví dụ về nhóm alkenyl bao gồm etenyl, 1-propen-1-yl, 1-propen-2-yl, 2-propen-1-yl, 1-buten-1-yl, 1-buten-2-yl, 3-buten-1-yl, 3-buten-2-yl, 2-buten-1-yl, 2-buten-2-yl, 2-methyl-1-propen-1-yl, 2-methyl-2-propen-1-yl, 1,3-butadien-1-yl, 1,3-butadien-2-yl và nhóm alkenyl tương tự.

Thuật ngữ “alkynyl” dùng để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon và thông thường có số lượng nguyên tử cacbon cụ thể. Ví dụ về nhóm alkynyl bao gồm etynyl, 1-propyn-1-yl, 2-propyn-1-yl, 1-butyn-1-yl, 3-butyn-1-yl, 3-butyn-2-yl, 2-butyn-1-yl và nhóm alkynyl tương tự.

Thuật ngữ “halo,” “halogen” và “halogeno” có thể được sử dụng thay đổi lẫn nhau và dùng để chỉ flo, clo, brom và iot.

Thuật ngữ “haloalkyl,” “haloalkenyl” và “haloalkynyl,” lần lượt dùng để chỉ các nhóm alkyl, alkenyl và alkynyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, trong đó alkyl, alkenyl và alkynyl như được xác định ở trên và thông thường có số lượng nguyên tử cacbon cụ thể. Ví dụ về nhóm haloalkyl bao gồm flometyl, diflometyl, triflometyl, clometyl, diclometyl, tricloetyl và nhóm haloalkyl tương tự.

Thuật ngữ “xycloalkyl” dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon một vòng và hai vòng no, thông thường có số lượng nguyên tử cacbon cụ thể bao gồm vòng hoặc các vòng (ví dụ, C₃₋₁₀ xycloalkyl dùng để chỉ nhóm xycloalkyl có 3 đến 10 nguyên tử cacbon làm các thành phần vòng). Nhóm hydrocacbon hai vòng có thể bao gồm các

vòng xoắn (hai vòng chung nhau một nguyên tử cacbon), các vòng ngưng tụ (hai vòng chung nhau hai nguyên tử cacbon và liên kết giữa hai nguyên tử cacbon chung) và các vòng bắc cầu (hai vòng chung nhau hai nguyên tử cacbon, nhưng không có liên kết chung). Nhóm xycloalkyl có thể được gắn kết thông qua nguyên tử vòng bất kỳ trừ khi sự gắn kết như vậy ảnh hưởng đến các yêu cầu về hóa trị.

Ví dụ về nhóm xycloalkyl một vòng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và nhóm tương tự. Ví dụ về nhóm xycloalkyl hai vòng ngưng tụ bao gồm bixyclo[2.1.0]pentanyl (tức là, bixyclo[2.1.0]pentan-1-yl, bixyclo[2.1.0]pentan-2-yl và bixyclo[2.1.0]pentan-5-yl), bixyclo[3.1.0]hexanyl, bixyclo[3.2.0]heptanyl, bixyclo[4.1.0]heptanyl, bixyclo[3.3.0]octanyl, bixyclo[4.2.0]octanyl, bixyclo[4.3.0]nonanyl, bixyclo[4.4.0]decanyl và nhóm tương tự. Ví dụ về nhóm xycloalkyl bắc cầu bao gồm bixyclo[2.1.1]hexanyl, bixyclo[2.2.1]heptanyl, bixyclo[3.1.1]heptanyl, bixyclo[2.2.2]octanyl, bixyclo[3.2.1]octanyl, bixyclo[4.1.1]octanyl, bixyclo[3.3.1]nonanyl, bixyclo[4.2.1]nonanyl, bixyclo[3.3.2]decanyl, bixyclo[4.2.2]decanyl, bixyclo[4.3.1]decanyl, bixyclo[3.3.3]undecanyl, bixyclo[4.3.2]undecanyl, bixyclo[4.3.3]dodecanyl và nhóm tương tự. Ví dụ về nhóm xycloalkyl xoắn bao gồm spiro[3.3]heptanyl, spiro[2.4]heptanyl, spiro[3.4]octanyl, spiro[2.5]octanyl, spiro[3.5]nonanyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “xycloalkyliden” dùng để chỉ nhóm xycloalkyl một vòng hóa trị hai, trong đó xycloalkyl được xác định ở trên, được gắn kết thông qua nguyên tử cacbon đơn của nhóm và thông thường có số lượng nguyên tử cacbon cụ thể, bao gồm vòng (ví dụ, C₃₋₆ xycloalkyliden dùng để chỉ nhóm xycloalkyliden có 3 đến 6 nguyên tử cacbon làm thành phần vòng). Các ví dụ bao gồm xyclopropyliden, xyclobutyliden, xyclopentyliden và xyclohexyliden.

Thuật ngữ “xycloalkenyl” dùng để chỉ nhóm hydrocacbon một vòng và hai vòng không no một phần, thông thường có số lượng nguyên tử cacbon cụ thể bao gồm vòng hoặc các vòng. Đối với nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkenyl hai vòng có thể bao gồm vòng xoắn, ngưng tụ hoặc vòng bắc cầu. Tương tự, nhóm xycloalkenyl có thể được gắn kết thông qua nguyên tử vòng bất kỳ và khi được nêu, có thể bao gồm một

hoặc nhiều phần tử thế không phải hydro trừ khi sự gắn kết như vậy hoặc sự thế ảnh hưởng đến các yêu cầu về hóa trị. Ví dụ về nhóm xycloalkenyl bao gồm các nhóm tương tự không no một phần của các nhóm xycloalkyl được mô tả ở trên, như xyclobutenyl (tức là, xyclobuten-1-yl và xyclobuten-3-yl), xyclopentenyl, xyclohexenyl, bixyclo[2.2.1]hept-2-enyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “aryl” dùng để chỉ hydrocacbon thơm một vòng hoàn toàn không no và hydrocacbon đa vòng có ít nhất một vòng thơm, cả hai nhóm aryl một vòng và đa vòng thông thường có số lượng nguyên tử cacbon cụ thể bao gồm cả các thành phần vòng của chúng (ví dụ, C₆₋₁₄ aryl dùng để chỉ nhóm aryl có 6 đến 14 nguyên tử cacbon làm thành phần vòng). Nhóm có thể được gắn kết thông qua nguyên tử vòng bất kỳ trừ khi sự gắn kết như vậy ảnh hưởng đến các yêu cầu về hóa trị. Ví dụ về nhóm aryl bao gồm phenyl, xyclobutabenzeryl, indenyl, naphtalenyl, benzoxyheptanyl, biphenylenyl, fluorenyl, các nhóm dẫn xuất từ cation xycloheptatrien và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “arylen” dùng để chỉ nhóm aryl hóa trị hai, trong đó aryl như được xác định ở trên. Ví dụ về nhóm arylen bao gồm phenylen (tức là, benzen-1,2-diyl).

Thuật ngữ “dị vòng” và “heteroxycyl” có thể được sử dụng thay đổi lẫn nhau và dùng để chỉ các nhóm một vòng hoặc hai vòng no hoặc không no một phần có các nguyên tử vòng bao gồm các nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Cả hai nhóm một vòng và hai vòng thông thường có số lượng nguyên tử cacbon cụ thể trong vòng hoặc các vòng của chúng (ví dụ, C₂₋₆ heteroxycyl dùng để chỉ nhóm heteroxycyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại làm thành phần vòng). Đối với nhóm xycloalkyl hai vòng, các nhóm heteroxycyl hai vòng có thể bao gồm các vòng xoắn, vòng ngưng tụ và vòng bắc cầu. Nhóm heteroxycyl có thể được gắn kết thông qua nguyên tử vòng bất kỳ trừ khi sự gắn kết như vậy ảnh hưởng đến các yêu cầu về hóa trị hoặc dẫn đến hợp chất không ổn định về hóa học. Ví dụ về nhóm heteroxycyl một vòng bao gồm oxiranyl, thiiranyl, aziridinyl (ví dụ, aziridin-1-yl và aziridin-2-yl), oxetanyl, thietanyl, azetidiny, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidinyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-oxathianyl, morpholinyl, 1,4-

dithianyl, piperazinyl, 1,4-azathianyl, oxepanyl, thiepanyl, azepanyl, 1,4-dioxepanyl, 1,4-oxathiepanyl, 1,4-oxaazepanyl, 1,4-dithiepanyl, 1,4-thiazepanyl, 1,4-diazepanyl, 3,4-dihydro-2*H*-pyranyl, 3,6-dihydro-2*H*-pyranyl, 2*H*-pyranyl, 1,2-dihydropyridin, 1,2,3,4-tetrahydropyridinyl và 1,2,5,6-tetrahydropyridinyl.

Thuật ngữ “dị vòng-diyl” dùng để chỉ nhóm heteroxyclyl được gắn kết thông qua hai nguyên tử vòng của nhóm, trong đó heteroxyclyl như được xác định ở trên. Các nhóm này thông thường có số lượng nguyên tử cacbon cụ thể trong vòng hoặc các vòng của chúng (ví dụ, C₂₋₆ dị vòng-diyl dùng để chỉ nhóm dị vòng-diyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại làm thành phần vòng). Ví dụ về nhóm dị vòng-diyl bao gồm các nhóm tương tự đa hóa trị của nhóm dị vòng được mô tả ở trên, như morpholin-3,4-diyl, pyrrolidin-1,2-diyl, 1-pyrrolidinyl-2-yliden, 1-pyridinyl-2-yliden, 1-(4*H*)-pyrazolyl-5-yliden, 1-(3*H*)-imidazolyl-2-yliden, 3-oxazolyl-2-yliden, 1-piperidinyl-2-yliden, 1-piperazinyl-6-yliden và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “dị vòng thơm” và “heteroaryl” có thể được sử dụng thay đổi lẫn nhau và dùng để chỉ các nhóm thơm một vòng không no và nhóm đa vòng có ít nhất một vòng thơm, mỗi một trong số các nhóm có các nguyên tử vòng bao gồm các nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Cả hai nhóm một vòng và đa vòng thông thường có số lượng nguyên tử cacbon cụ thể làm thành phần vòng (ví dụ, C₁₋₉ heteroaryl dùng để chỉ nhóm heteroaryl có 1 đến 9 nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại làm thành phần vòng) và có thể bao gồm nhóm hai vòng bất kỳ, trong đó dị vòng một vòng bất kỳ trong số các dị vòng một vòng liệt kê ở trên được ngưng tụ với vòng benzen. Nhóm heteroaryl có thể được gắn kết thông qua nguyên tử vòng bất kỳ trừ khi sự gắn kết như vậy ảnh hưởng đến các yêu cầu về hóa trị hoặc dẫn đến hợp chất không ổn định về hóa học. Ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm nhóm một vòng như pyrolyl (ví dụ, pyrol-1-yl, pyrol-2-yl và pyrol-3-yl), furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, 1-oxa-2,3-diazolyl, 1-oxa-2,4-diazolyl, 1-oxa-2,5-diazolyl, 1-oxa-3,4-diazolyl, 1-thia-2,3-diazolyl, 1-thia-2,4-diazolyl, 1-thia-2,5-diazolyl, 1-thia-3,4-diazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl và pyrazinyl.

Ví dụ về nhóm heteroaryl cũng bao gồm nhóm hai vòng như benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzothiophenyl, benzo[*c*]thiophenyl, indolyl, 3*H*-indolyl, isoindolyl, 1*H*-isoindolyl, indolynyl, isoindolynyl, benzimidazolyl, indazolyl, benzotriazolyl, 1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridinyl, 1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridinyl, 1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyridinyl, 1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridinyl, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridinyl, 3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridinyl, 1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridinyl, 1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridinyl, 1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridinyl, 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridinyl, 7*H*-purinyl, indolizynyl, imidazo[1,2-*a*]pyridinyl, imidazo[1,5-*a*]pyridinyl, pyrazolo[1,5-*a*]pyridinyl, pyrolo[1,2-*b*]pyridazinyl, imidazo[1,2-*c*]pyrimidinyl, quinolynyl, isoquinolynyl, cinnolynyl, quinazolynyl, quinoxalynyl, phtalazinyl, 1,6-naphtyridinyl, 1,7-naphtyridinyl, 1,8-naphtyridinyl, 1,5-naphtyridinyl, 2,6-naphtyridinyl, 2,7-naphtyridinyl, pyrido[3,2-*d*]pyrimidinyl, pyrido[4,3-*d*]pyrimidinyl, pyrido[3,4-*d*]pyrimidinyl, pyrido[2,3-*d*]pyrimidinyl, pyrido[2,3-*b*]pyrazinyl, pyrido[3,4-*b*]pyrazinyl, pyrimido[5,4-*d*]pyrimidinyl, pyrazino[2,3-*b*]pyrazinyl và pyrimido[4,5-*d*]pyrimidinyl.

Thuật ngữ “heteroarylen” dùng để chỉ nhóm heteroaryl được gắn kết thông qua hai nguyên tử vòng của nhóm, trong đó heteroaryl như được xác định ở trên. Các nhóm này thông thường có số lượng nguyên tử cacbon cụ thể trong vòng hoặc các vòng của chúng (ví dụ, C₃₋₅ heteroarylen dùng để chỉ nhóm heteroarylen có 3 đến 5 nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại làm thành phần vòng). Ví dụ về nhóm heteroarylen bao gồm các nhóm tương tự đa hóa trị của nhóm heteroaryl được mô tả ở trên, như pyridin-2,3-diyl, pyridin-3,4-diyl, pyrazol-4,5-diyl, pyrazol-3,4-diyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “oxo” dùng để chỉ oxy liên kết đôi (=O).

Thuật ngữ “nhóm rời chuyển” dùng để chỉ nhóm bất kỳ mà nó để lại một phân tử trong quá trình phân mảnh, bao gồm phản ứng thế, phản ứng loại trừ và phản ứng cộng - loại trừ. Nhóm rời chuyển có thể là ly nhân, trong đó nhóm để lại một cặp điện tử mà trước đó dùng làm liên kết giữa nhóm rời chuyển và phân tử hoặc có thể là ly điện tử, trong đó nhóm không để lại một cặp điện tử. Khả năng nhóm rời chuyển ly nhân để lại tùy thuộc vào nồng độ bazơ của nó, với các bazơ mạnh nhất là các nhóm rời chuyển yếu nhất. Các nhóm rời chuyển ly nhân thông thường bao gồm nitơ (ví dụ,

từ muối diazoni); sulfonat bao gồm alkylsulfonat (ví dụ, mesylat), floalkylsulfonat (ví dụ, triflat, hexaflat, nonaflat và tresylat) và arylsulfonat (ví dụ, tosylat, brosylat, closylat và nosylat). Các nhóm khác bao gồm cacbonat, ion halogenua, anion cacboxylat, ion phenolat và alkoxit. Một số bazơ mạnh hơn, như NH_2^- và OH^- có thể tạo ra các nhóm rời chuyển tốt hơn nhờ xử lý bằng axit. Các nhóm rời chuyển ly điện tử thông thường bao gồm proton, CO_2 và kim loại.

Thuật ngữ “chất đồng phân đối ảnh tương phản” dùng để chỉ một phân tử mà nó là ảnh gương không chồng khít lên nhau của phân tử chuẩn gốc, có thể thu được bằng cách hoán vị tất cả các nguyên tử cacbon không đối xứng của phân tử chuẩn gốc. Ví dụ, nếu phân tử chuẩn gốc có cấu hình hóa học lập thể tuyệt đối *S*, thì chất đồng phân đối ảnh tương phản có cấu hình hóa học lập thể tuyệt đối *R*. Tương tự, nếu phân tử chuẩn gốc có cấu hình hóa học lập thể tuyệt đối *S,S*, thì chất đồng phân đối ảnh tương phản có cấu hình hóa học lập thể *R,R* và v.v..

Thuật ngữ “chất đồng phân lập thể” và “các chất đồng phân lập thể” của hợp chất có cấu hình hóa học lập thể nhất định dùng để chỉ chất đồng phân đối ảnh tương phản của hợp chất và để chỉ chất đồng phân không đối quang bất kỳ, bao gồm các chất đồng phân hình học (*Z/E*) của hợp chất. Ví dụ, nếu hợp chất có cấu hình hóa học lập thể *S,R,Z*, thì các chất đồng phân lập thể của nó sẽ bao gồm chất đồng phân đối ảnh tương phản có cấu hình *R,S,Z* của nó và chất đồng phân không đối quang có cấu hình *S,S,Z*, cấu hình *R,R,Z*, cấu hình *S,R,E*, cấu hình *R,S,E*, cấu hình *S,S,E* và cấu hình *R,R,E* của nó. Nếu cấu hình hóa học lập thể của hợp chất không được chỉ rõ, thì “chất đồng phân lập thể” dùng để chỉ một cấu hình bất kỳ trong số các cấu hình hóa học lập thể có thể của hợp chất.

Thuật ngữ “chất đồng phân lập thể gần như tinh khiết” và các biến thể của nó dùng để chỉ mẫu chứa hợp chất có cấu hình hóa học lập thể đặc trưng và chiếm ít nhất khoảng 95% mẫu.

Thuật ngữ “chất đồng phân lập thể tinh khiết” và các biến thể của nó dùng để chỉ mẫu chứa hợp chất có cấu hình hóa học lập thể đặc trưng và chiếm ít nhất khoảng 99,5% mẫu.

Thuật ngữ “đối tượng” dùng để chỉ động vật có vú, bao gồm cả người.

Thuật ngữ các chất “dược dụng” dùng để chỉ các chất mà thích hợp để dùng cho các đối tượng.

Thuật ngữ “điều trị” dùng để chỉ việc làm đảo ngược, làm thuyên giảm, ức chế sự tiến triển hoặc phòng ngừa bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh mà thuật ngữ này áp dụng hoặc để chỉ việc làm đảo ngược, làm thuyên giảm, ức chế sự tiến triển hoặc phòng ngừa một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn, bệnh hoặc tình trạng bệnh như vậy.

Thuật ngữ “việc điều trị” dùng để chỉ hoạt động “điều trị” như được xác định ngay ở trên.

Thuật ngữ “thuốc” “chất thuốc” “thành phần dược tính” và thuật ngữ tương tự dùng để chỉ hợp chất (ví dụ, hợp chất có công thức 1, bao gồm các hợp chất phân nhóm và hợp chất được gọi tên cụ thể trong bản mô tả) mà có thể được sử dụng để điều trị cho đối tượng cần được điều trị.

Thuật ngữ “lượng hiệu quả” của thuốc, “lượng có hiệu quả điều trị” của thuốc và thuật ngữ tương tự dùng để chỉ lượng thuốc mà có thể được sử dụng để điều trị cho đối tượng và có thể tùy thuộc vào thể trọng và tuổi của đối tượng và đường dùng, trong số các yếu tố khác.

Thuật ngữ “tá dược” dùng để chỉ chất pha loãng hoặc chất mang bất kỳ của thuốc.

Thuật ngữ “dược phẩm” dùng để chỉ hỗn hợp của một hoặc nhiều chất thuốc và một hoặc nhiều tá dược.

Thuật ngữ “sản phẩm thuốc,” “dạng bào chế dược phẩm,” “dạng bào chế,” “dạng bào chế cuối cùng” và thuật ngữ tương tự dùng để chỉ dược phẩm thích hợp để điều trị cho đối tượng cần được điều trị và thông thường có thể ở dạng viên nén, viên nang, gói nhỏ chứa bột hoặc hạt, dung dịch lỏng hoặc huyền phù, tẩm dán, màng mỏng và dạng tương tự.

Thuật ngữ “tình trạng bệnh có liên quan đến BTK” và các câu tương tự đề cập đến bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh ở đối tượng mà sự ức chế BTK có thể mang lại lợi ích trị liệu hoặc phòng ngừa.

Các chữ viết tắt sau được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả: Ac (axetyl); ACN (axetonitril); AIBN (azo-bis-isobutyronitril); API (thành phần dược tính); aq (dạng nước); Boc (*tert*-butoxycarbonyl); Cbz (cacbobenzyloxy); CDI (1,1'-cacbonyldiimidazol); dba (dibenzylidenaxeton); DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-1(7)-en); DCC (1,3-dicyclohexylcarbodiimide); DCM (diclometan); DIPEA (*N,N*-diisopropyletylamin, Hünig's Base); DMA (*N,N*-dimetylaxetamid); DMAP (4-dimetylaminopyridin); DMARD (thuốc chống thấp khớp thay đổi được bệnh); DME (1,2-dimetoxyetan); DMF (*N,N*-dimetylformamid); DMSO (dimetylsulfoxit); DPPA (diphenylphosphoryl azit); dppf (1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen); DTT (dithiotreitol); EDA rượu dodexyl etoxy hóa, Brj®35); EDC (*N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimide); EDTA (axit etylendiamintetraaxetic); ee (lượng dư chất đồng phân đối ảnh); eq (đương lượng); Et (etyl); Et₃N (trietyl-amin); EtOAc (etyl axetat); EtOH (etanol); 5-FAM (5-cacboxyflorescein); HATU (2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat(V)); HEPES (axit 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-etansulfonic); HOAc (axit axetic); HOBt (1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol); IC₅₀ (nồng độ ở mức ức chế 50%); IPA (isopropanol); IPAc (isopropyl axetat); IPE (isopropylete); LDA (lithi diisopropylamid); LiHMDS (lithi bis(trimetylsilyl)amid); mCPBA (axit *m*-cloperoxybenzoic); Me (metyl); MeOH (metanol); MTBE (metyl *tert*-butyl ete); mp (điểm nóng chảy); NaOt-Bu (natri butoxit bậc ba); NMM (*N*-metylmorpholin); NMP (1-metyl-2-pyrrolidinon); PE (ete dầu mỏ); Ph (phenyl); pIC₅₀ (-log₁₀(IC₅₀), trong đó IC₅₀ được xác định bằng đơn vị mol (M)); Pr (propyl); *i*-Pr (isopropyl); PTFE (polytetrafloetylen); RT (nhiệt độ trong phòng, xấp xỉ 20°C đến 25°C); TCEP (*tris*(2-cacboxyetyl)phosphin); Tf (triflometylsulfonyl); TFA (axit trifloaxetic); TFAA (2,2,2-trifloaxetic anhydrit); THF (tetrahydrofuran); TMS (trimetylsilyl); và dung dịch đậm Tris (dung dịch đậm 2-amino-2-hydroxymetyl-propan-1,3-diol).

Như được mô tả dưới đây, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức 1, chất hỗ biến và muối được dụng của hợp chất này. Sáng chế cũng đề xuất nguyên liệu và phương pháp để điều chế hợp chất có công thức 1, được phẩm chứa hợp chất này. Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức 1 và muối được dụng của chúng (tùy ý kết hợp với các được chất khác) để điều trị các phản ứng quá mẫn typ I, bệnh tự miễn, rối loạn viêm, ung thư, rối loạn tăng sinh không ác tính và các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng khác kết hợp với BTK.

Ngoài những hợp chất cụ thể trong các ví dụ, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó: (i) R^1 được chọn từ hydro, halo, metyl và $-OCH_3$; (ii) R^1 được chọn từ hydro, halo và metyl; (iv) R^1 được chọn từ hydro và metyl; hoặc (v) R^1 là hydro.

Ngoài một trong các phương án từ (i) đến (v) nêu trên hoặc theo cách khác, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó: (vi) mỗi gốc R^2 và R^3 được chọn độc lập từ hydro, halo và metyl; (vii) mỗi gốc R^2 và R^3 được chọn độc lập từ hydro, flo, clo và metyl; (viii) R^2 là metyl và R^3 là hydro; (ix) R^2 là hydro và R^3 là metyl; hoặc (x) mỗi một R^2 và R^3 là hydro.

Ngoài một trong các phương án từ (i) đến (v) nêu trên hoặc theo cách khác, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất, trong đó R^2 và R^3 , cùng với các nguyên tử cacbon gắn kết với các gốc này để tạo ra vòng benzen, và: (xi) vòng benzen tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, $-CN$, R^6 và R^7 ; (xii) vòng benzen tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn độc lập từ halo và C_{1-6} alkyl; (xiii) vòng benzen tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn độc lập từ flo, clo và metyl; (xiv) vòng benzen tùy ý được thế bằng 1 đến 2 phần tử thế được chọn độc lập từ flo, clo và metyl; hoặc (xv) vòng benzen là không được thế.

Ngoài một trong các phương án từ (i) đến (v) nêu trên hoặc theo cách khác, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất, trong đó R^2 và R^3 , cùng với các nguyên tử cacbon gắn kết với các gốc này để tạo ra vòng pyridin, và: (xvi) vòng pyridin tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, $-CN$, R^6 và R^7 ; (xvii) vòng pyridin tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo và

C₁₋₆ alkyl; (xviii) vòng pyridin tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ flo, clo và methyl; (xix) vòng pyridin tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn độc lập từ flo, clo và methyl; hoặc (xx) vòng pyridin là không được thế.

Ngoài một trong các phương án từ (i) đến (v) nêu trên hoặc theo cách khác, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất, trong đó R² và R³, cùng với các nguyên tử cacbon gắn kết với các gốc này để tạo ra vòng pyridin có nguyên tử vòng nitơ liên kết trực tiếp với nguyên tử cacbon được gắn với gốc R³, và: (xxi) vòng pyridin tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, -CN, R⁶ và R⁷; (xxii) vòng pyridin tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo và C₁₋₆ alkyl; (xxiii) vòng pyridin tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ flo, clo và methyl; (xxiv) vòng pyridin tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn độc lập từ flo, clo và methyl; hoặc (xxv) vòng pyridin là không được thế.

Ngoài một trong các phương án từ (i) đến (v) nêu trên hoặc một trong các phương án từ (vi) đến (xxv) nêu trên hoặc theo cách khác, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất, trong đó L là -N(R^{4e})-, R^{4c} là hydro và R^{4b} và R^{4d}, cùng với nguyên tử nitơ và các nguyên tử cacbon mà các gốc R^{4b}, R^{4c} và R^{4d} lần lượt gắn với chúng để tạo ra vòng pyrrolidin, và: (xxvi) R^{4e} được chọn từ hydro và C₁₋₄ alkyl và vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (xxvii) R^{4e} được chọn từ hydro và C₁₋₄ alkyl và vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (xxviii) R^{4e} là hydro và vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (xxix) R^{4e} là hydro và vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; hoặc (xxx) R^{4e} là hydro và vòng pyrrolidin là không được thế.

Ngoài một trong các phương án từ (i) đến (v) nêu trên hoặc một trong các phương án từ (vi) đến (xxv) nêu trên hoặc theo cách khác, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất, trong đó L là -N(R^{4e})-, R^{4c} là hydro và R^{4b} và R^{4d}, cùng với nguyên tử nitơ và các nguyên tử cacbon mà các gốc R^{4b}, R^{4c} và R^{4d} lần lượt gắn với chúng để tạo ra vòng piperidin, và: (xxxi) R^{4e} được chọn từ hydro và C₁₋₄ alkyl và

vòng piperidin tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (xxxii) R^{4e} được chọn từ hydro và C₁₋₄ alkyl và vòng piperidin tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (xxxiii) R^{4e} là hydro và vòng piperidin tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (xxxiv) R^{4e} là hydro và vòng piperidin tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; hoặc (xxxv) R^{4e} là hydro và vòng piperidin là không được thế.

Ngoài một trong các phương án từ (i) đến (v) nêu trên hoặc một trong các phương án từ (vi) đến (xxv) nêu trên hoặc theo cách khác, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất, trong đó L là -N(R^{4e})-, R^{4d} là hydro và R^{4c} và R^{4e}, cùng với các nguyên tử cacbon và nguyên tử nitơ mà các gốc R^{4c}, R^{4d} và R^{4e} lần lượt gắn với chúng để tạo ra vòng pyrrolidin, và: (xxxvi) R^{4b} được chọn từ hydro và C₁₋₄ alkyl và vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (xxxvii) R^{4b} được chọn từ hydro và C₁₋₄ alkyl và vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (xxxviii) R^{4b} là hydro và vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (xxxix) R^{4b} là hydro và vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; hoặc (xl) R^{4b} là hydro và vòng pyrrolidin là không được thế.

Ngoài một trong các phương án từ (i) đến (v) nêu trên hoặc một trong các phương án từ (vi) đến (xxv) nêu trên hoặc theo cách khác, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất, trong đó L là -N(R^{4e})-, R^{4d} là hydro và R^{4c} và R^{4e}, cùng với các nguyên tử cacbon và nguyên tử nitơ mà các gốc R^{4c}, R^{4d} và R^{4e} lần lượt gắn với chúng để tạo ra vòng piperidin, và: (xli) R^{4b} được chọn từ hydro và C₁₋₄ alkyl và vòng piperidin tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (xlii) R^{4b} được chọn từ hydro và C₁₋₄ alkyl và vòng piperidin tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (xliii) R^{4b} là hydro và vòng piperidin tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần

tử thể được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (xlv) R^{4b} là hydro và vòng piperidin tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thể được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; hoặc (xlv) R^{4b} là hydro và vòng piperidin là không được thế.

Ngoài một trong các phương án từ (i) đến (v) nêu trên hoặc một trong các phương án từ (vi) đến (xxv) nêu trên hoặc theo cách khác, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất, trong đó L là -N(R^{4e})-, R^{4d} là hydro và R^{4b} và R^{4c}, cùng với các nguyên tử nitơ và cacbon mà các gốc R^{4b} và R^{4c} lần lượt gắn với chúng để tạo ra vòng pyrrolidin, và: (xlvii) R^{4e} được chọn từ hydro và C₁₋₄ alkyl và vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thể được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (xlvii) R^{4e} được chọn từ hydro và C₁₋₄ alkyl và vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thể được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (xlviii) R^{4e} là hydro và vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thể được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (xlix) R^{4e} là hydro và vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thể được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; hoặc (l) R^{4e} là hydro và vòng pyrrolidin là không được thế.

Ngoài một trong các phương án từ (i) đến (v) nêu trên hoặc một trong các phương án từ (vi) đến (xxv) nêu trên hoặc theo cách khác, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất, trong đó L là -N(R^{4e})-, R^{4d} là hydro và R^{4b} và R^{4c}, cùng với các nguyên tử nitơ và cacbon mà các gốc R^{4b} và R^{4c} lần lượt gắn với chúng để tạo ra vòng piperidin, và: (li) R^{4e} được chọn từ hydro và C₁₋₄ alkyl và vòng piperidin tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thể được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (lii) R^{4e} được chọn từ hydro và C₁₋₄ alkyl và vòng piperidin tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thể được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (liii) R^{4e} là hydro và vòng piperidin tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thể được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (liv) R^{4e} là hydro và vòng piperidin tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thể được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; hoặc (lv) R^{4e} là hydro và vòng piperidin là không được thế.

Ngoài một trong các phương án từ (i) đến (v) nêu trên hoặc một trong các phương án từ (vi) đến (xxv) nêu trên hoặc theo cách khác, hợp chất có công thức 1 còn

bao gồm các hợp chất, trong đó L là $-O-$, R^{4c} là hydro và R^{4b} và R^{4d} , cùng với nguyên tử nitơ và các nguyên tử cacbon mà các gốc R^{4b} , R^{4c} và R^{4d} lần lượt gắn với chúng để tạo ra vòng pyrrolidin, và: (lvi) vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} haloalkyl; (lvii) vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} haloalkyl; (lviii) vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} haloalkyl; (lix) vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} haloalkyl; hoặc (lx) vòng pyrrolidin là không được thế.

Ngoài một trong các phương án từ (i) đến (v) nêu trên hoặc một trong các phương án từ (vi) đến (xxv) nêu trên hoặc theo cách khác, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất, trong đó L là $-O-$, R^{4c} là hydro và R^{4b} và R^{4d} , cùng với nguyên tử nitơ và các nguyên tử cacbon mà các gốc R^{4b} , R^{4c} và R^{4d} lần lượt gắn với chúng để tạo ra vòng piperidin, và: (lxi) vòng piperidin tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} haloalkyl; (lxii) vòng piperidin tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} haloalkyl; (lxiii) vòng piperidin tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} haloalkyl; (lxiv) vòng piperidin tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} haloalkyl; hoặc (lxv) vòng piperidin là không được thế.

Ngoài một trong các phương án từ (i) đến (v) nêu trên hoặc một trong các phương án từ (vi) đến (xxv) nêu trên hoặc theo cách khác, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất, trong đó L là $-O-$, R^{4d} là hydro và R^{4b} và R^{4c} , cùng với các nguyên tử nitơ và cacbon mà các gốc R^{4b} và R^{4c} lần lượt gắn với chúng để tạo ra vòng pyrrolidin, và: (lxvi) vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} haloalkyl; (lxvii) vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} haloalkyl; (lxviii) vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} haloalkyl; (lxix) vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế

được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; hoặc (lxx) vòng pyrrolidin là không được thể.

Ngoài một trong các phương án từ (i) đến (v) nêu trên hoặc một trong các phương án từ (vi) đến (xxv) nêu trên hoặc theo cách khác, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất, trong đó L là -O-, R^{4d} là hydro và R^{4b} và R^{4c}, cùng với các nguyên tử nitơ và cacbon mà các gốc R^{4b} và R^{4c} lần lượt gắn với chúng để tạo ra vòng piperidin, và: (lxxi) vòng piperidin tùy ý được thể bằng 1 đến 6 phần tử thể được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (lxxii) vòng piperidin tùy ý được thể bằng 1 đến 4 phần tử thể được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (lxxiii) vòng piperidin tùy ý được thể bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (lxxiv) vòng piperidin tùy ý được thể bằng 1 hoặc 2 phần tử thể được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; hoặc (lxxv) vòng piperidin là không được thể.

Ngoài một trong các phương án từ (i) đến (v) nêu trên hoặc một trong các phương án từ (vi) đến (xxv) nêu trên hoặc theo cách khác, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất, trong đó L là -CH₂O-, R^{4c} là hydro và R^{4b} và R^{4d}, cùng với nguyên tử nitơ và các nguyên tử cacbon mà các gốc R^{4b}, R^{4c} và R^{4d} lần lượt gắn với chúng để tạo ra vòng pyrrolidin, và: (lxxvi) vòng pyrrolidin tùy ý được thể bằng 1 đến 6 phần tử thể được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (lxxvii) vòng pyrrolidin tùy ý được thể bằng 1 đến 4 phần tử thể được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (lxxviii) vòng pyrrolidin tùy ý được thể bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (lxxix) vòng pyrrolidin tùy ý được thể bằng 1 hoặc 2 phần tử thể được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; hoặc (lxxx) vòng pyrrolidin là không được thể; trong đó ở các phương án từ (lxxvi) đến (lxxx), nguyên tử O của L liên kết trực tiếp với nguyên tử cacbon gắn với gốc R^{4d}.

Ngoài một trong các phương án từ (i) đến (v) nêu trên hoặc một trong các phương án từ (vi) đến (xxv) nêu trên hoặc theo cách khác, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất, trong đó L là -CH₂O-, R^{4c} là hydro và R^{4b} và R^{4d}, cùng với nguyên tử nitơ và các nguyên tử cacbon mà các gốc R^{4b}, R^{4c} và R^{4d} lần lượt gắn với

chúng để tạo ra vòng piperidin, và: (lxxxix) vòng piperidin tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (lxxxix) vòng piperidin tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (lxxxix) vòng piperidin tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (lxxxix) vòng piperidin tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; hoặc (lxxxix) vòng piperidin là không được thế; trong đó ở các phương án từ (lxxxix) đến (lxxxix), nguyên tử O của L liên kết trực tiếp với nguyên tử cacbon gắn với gốc R^{4d}.

Ngoài một trong các phương án từ (i) đến (v) nêu trên hoặc một trong các phương án từ (vi) đến (xxv) nêu trên hoặc theo cách khác, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất, trong đó L là -CH₂O-, R^{4d} là hydro và R^{4b} và R^{4c}, cùng với các nguyên tử nitơ và cacbon mà các gốc R^{4b} và R^{4c} lần lượt gắn với chúng để tạo ra vòng pyrrolidin, và: (lxxxvi) vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (lxxxvii) vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (lxxxviii) vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (lxxxix) vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; hoặc (xc) vòng pyrrolidin là không được thế; trong đó ở các phương án từ (lxxxvi) đến (xc), nguyên tử O của L liên kết trực tiếp với nguyên tử cacbon gắn với gốc R^{4d}.

Ngoài một trong các phương án từ (i) đến (v) nêu trên hoặc một trong các phương án từ (vi) đến (xxv) nêu trên hoặc theo cách khác, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất, trong đó L là -CH₂O-, R^{4d} là hydro và R^{4b} và R^{4c}, cùng với các nguyên tử nitơ và cacbon mà các gốc R^{4b} và R^{4c} lần lượt gắn với chúng để tạo ra vòng piperidin, và: (xci) vòng piperidin tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (xcii) vòng piperidin tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (xciii) vòng piperidin tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; (xciv) vòng piperidin tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được

chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; hoặc (xcv) vòng piperidin là không được thể; trong đó ở các phương án từ (xci) đến (xcv), nguyên tử O của L liên kết trực tiếp với nguyên tử cacbon gắn với gốc R^{4d}.

Ngoài một trong các phương án từ (i) đến (v) nêu trên, một trong các phương án từ (vi) đến (xxv) nêu trên hoặc một trong các phương án từ (xxvi) đến (xcv) nêu trên hoặc theo cách khác, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất, trong đó: (xcvi) R^{4a} là etenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, xyano và R⁷; (xcvii) R^{4a} là etenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm methyl; (xcviii) R^{4a} là etenyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, xyano và R⁷; (xcix) R^{4a} là etenyl tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm methyl; hoặc (c) R^{4a} là etenyl.

Ngoài một trong các phương án từ (i) đến (v) nêu trên, một trong các phương án từ (vi) đến (xxv) nêu trên, một trong các phương án từ (xxvi) đến (xcv) nêu trên và một trong các phương án từ (xcvi) đến (c) nêu trên hoặc theo cách khác, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất, trong đó: (ci) mỗi một m được chọn độc lập từ 0, 1, 2 và 3; (cii) mỗi một m được chọn độc lập từ 0, 1 và 2; (ciii) mỗi một m được chọn độc lập từ 0 và 1; hoặc (civ) mỗi một m đều bằng 0.

Hợp chất có công thức 1, bao gồm các phương án từ (i) đến (civ) được mô tả ở trên và tất cả các hợp chất được gọi tên cụ thể trong các ví dụ, có thể tồn tại ở dạng muối, phức hợp, solvat, hydrat và tinh thể lỏng. Tương tự, hợp chất có công thức 1 mà là muối có thể tồn tại ở dạng phức hợp, solvat, hydrat và tinh thể lỏng.

Hợp chất có công thức 1 có thể tạo ra phức hợp, muối, solvat và hydrat được dụng. Các muối này bao gồm muối cộng axit (bao gồm các di-axit) và các muối bazơ. Muối cộng axit được dụng bao gồm muối dẫn xuất từ axit vô cơ như axit clohydric, axit nitric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit hydrofloric và các axit phosphorơ, cũng như các muối không độc tính dẫn xuất từ các axit hữu cơ, như các axit béo mono- và dicarboxylic, axit alkanoic được thế bằng phenyl, axit hydroxy alkanoic, axit alkandioic, axit thơm, axit sulfonic béo và thơm, v.v.. Các muối như vậy bao gồm các muối axetat, adipat, aspartat, benzoat, besylat,

bicacbonat, cacbonat, bisulfat, sulfat, borat, camsylat, xitrat, xyclamat, edisylat, esylat, format, fumarat, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexaflophosphat, hibenzat, hydroclorua/clorua, hydrobromua/bromua, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, malat, maleat, malonat, mesylat, metylsulfat, naphtylat, 2-napsylat, nicotinat, nitrat, orotat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat, hydro phosphat, dihydro phosphat, pyroglutamat, sacarat, stearat, suxinat, tanat, tartrat, tosylat, trifloaxetat và muối xinofloat.

Các muối bazơ được dùng bao gồm các muối dẫn xuất từ các bazơ, bao gồm các cation kim loại, như cation kim loại kiềm hoặc kiềm thổ, cũng như các amin. Ví dụ về các cation kim loại thích hợp bao gồm natri, kali, magie, canxi, kẽm và nhôm. Ví dụ về các amin thích hợp bao gồm arginin, *N,N'*-dibenzyletylendiamin, cloprocain, cholin, dietylamin, dietanolamin, dixyclohexylamin, etylendiamin, glyxin, lysin, *N*-metylglucamin, olamin, 2-amino-2-hydroxymetyl-propan-1,3-diol và procain. Để thảo luận thêm về các muối cộng axit và muối bazơ hữu ích, xem trong tài liệu của tác giả S. M. Berge et al., *J. Pharm. Sci.* (1977) 66:1-19; cũng xem trong tài liệu của tác giả Stahl và Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use* (2002).

Muối được dùng có thể được điều chế sử dụng các phương pháp khác nhau. Ví dụ, hợp chất có công thức 1 có thể được cho phản ứng với một axit hoặc bazơ thích hợp để thu được muối mong muốn. Theo cách khác, tiền chất của hợp chất có công thức 1 có thể được cho phản ứng với một axit hoặc bazơ để loại bỏ nhóm bảo vệ không ổn định với axit hoặc bazơ hoặc để mở nhóm lacton hoặc lactam của tiền chất. Ngoài ra, muối của hợp chất có công thức 1 có thể được chuyển đổi thành muối khác (hoặc dạng tự do) thông qua việc xử lý bằng một axit hoặc bazơ thích hợp hoặc thông qua sự tiếp xúc với nhựa trao đổi ion. Sau phản ứng, muối có thể được tách bằng phương pháp lọc nếu nó kết tủa từ dung dịch hoặc bằng cách làm bay hơi để thu hồi muối. Độ ion hóa của muối có thể thay đổi từ được ion hóa hoàn toàn đến hầu như không được ion hóa.

Hợp chất có công thức 1 có thể tồn tại ở thể liên tục của các trạng thái rắn nằm trong phạm vi từ hoàn toàn vô định hình đến kết tinh hoàn toàn. Thuật ngữ “vô định hình” dùng để chỉ trạng thái trong đó nguyên liệu không có trật tự diện rộng ở mức

phân tử và phụ thuộc vào nhiệt độ, có thể thể hiện các đặc tính vật lý của một chất rắn hoặc chất lỏng. Một cách điển hình, các chất như vậy không có mô hình nhiễu xạ tia X phân biệt và trong khi thể hiện các đặc tính của chất rắn, chúng lại được mô tả chính thức hơn ở dạng chất lỏng. Khi gia nhiệt, sự thay đổi từ các đặc tính chất rắn sang chất lỏng xuất hiện, được đặc trưng bởi sự thay đổi về trạng thái, điển hình là trật tự thứ hai (“chuyển pha thủy tinh”). Thuật ngữ “kết tinh” dùng để chỉ pha rắn trong đó nguyên liệu có cấu trúc bên trong trật tự, đều đặn ở mức phân tử và có mô hình nhiễu xạ tia X phân biệt với các đỉnh xác định. Các nguyên liệu như vậy khi được gia nhiệt đầy đủ cũng sẽ thể hiện các đặc tính của chất lỏng, nhưng sự thay đổi từ rắn sang lỏng được đặc trưng bởi sự chuyển pha, điển hình là trật tự thứ nhất (“điểm nóng chảy”).

Hợp chất có công thức 1 cũng có thể tồn tại ở dạng không solvat hóa và solvat hóa. Thuật ngữ “solvat” mô tả một phức hợp phân tử bao gồm hợp chất và một hoặc nhiều phân tử dung môi được dụng (ví dụ, etanol). Thuật ngữ “hydrat” là một solvat trong đó dung môi là nước. Solvat được dụng bao gồm các solvat trong đó dung môi có thể được thể theo kiểu đồng vị (ví dụ, D_2O , axeton- d_6 , DMSO- d_6).

Hệ thống phân loại được chấp nhận hiện nay đối với solvat và hydrat của các hợp chất hữu cơ đó là hệ thống mà nó phân biệt giữa solvat và hydrat vị trí tách, kênh và được phối trí ion kim loại. Ví dụ, xem trong tài liệu của tác giả K. R. Morris (H. G. Brittain ed.) *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* (1995). Solvat và hydrat vị trí được tách là các loại, trong đó các phân tử dung môi (ví dụ, nước) được tách từ việc tiếp xúc trực tiếp với nhau bằng cách gây nhiễu các phân tử của hợp chất hữu cơ. Trong solvat kênh, các phân tử dung môi nằm ở các kênh mạng tinh thể ở đó chúng kế liên với các phân tử dung môi khác. Trong solvat phối trí ion kim loại, các phân tử dung môi liên kết với ion kim loại.

Khi dung môi hoặc nước được liên kết chặt chẽ, phức hợp sẽ có tính tỷ lệ lượng xác định rõ không phụ thuộc vào độ ẩm. Tuy nhiên, khi dung môi hoặc nước liên kết yếu, vì solvat kênh và trong các hợp chất hút ẩm, hàm lượng nước hoặc dung môi sẽ phụ thuộc vào độ ẩm và các điều kiện làm khô. Trong các trường hợp này, tính không tỷ lệ lượng tốt hơn sẽ được quan sát.

Hợp chất có công thức 1 cũng có thể tồn tại ở dạng phức hợp đa thành phần (khác với muối và solvat) trong đó hợp chất (thuốc) và ít nhất một thành phần khác có mặt với lượng theo tỷ lệ hoặc không theo tỷ lệ. Phức hợp thuộc loại này bao gồm các hợp chất mắt lưới (clathrate) (phức hợp bao gồm thuốc-thể chủ) và các đồng tinh thể. Các chất nói sau điển hình được xác định là phức hợp kết tinh của các thành phần phân tử trung tính mà chúng được liên kết với nhau thông qua các tương tác không đồng hóa trị, nhưng cũng có thể là phức hợp của phân tử trung tính với muối. Các đồng tinh thể có thể được điều chế bằng phương pháp kết tinh nóng chảy, bằng phương pháp tái kết tinh từ dung môi hoặc bằng phương pháp nghiền vật lý các thành phần với nhau. Ví dụ, xem trong tài liệu của tác giả O. Almarsson và M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.* (2004) 17:1889-1896. Để đánh giá chung về phức hợp đa thành phần, xem trong tài liệu của tác giả J. K. Haleblan, *J. Pharm. Sci.* (1975) 64(8):1269-88.

Khi được đưa vào các điều kiện thích hợp, hợp chất có công thức 1 có thể tồn tại ở trạng thái trung gian (pha trung gian hoặc tinh thể lỏng). Trạng thái trung gian nằm ở giữa trạng thái kết tinh thực và trạng thái lỏng thực (nóng chảy hoặc dung dịch). Trạng thái cấu trúc trung gian xuất hiện do kết quả của sự thay đổi về nhiệt độ được mô tả là “có tính hướng nhiệt” và trạng thái cấu trúc trung gian xuất phát từ việc bổ sung thành phần thứ hai, như nước hoặc dung môi khác, được mô tả là “có tính dung môi”. Các hợp chất mà có tiềm năng tạo ra các pha trung gian có tính dung môi được mô tả là “lưỡng tính” và bao gồm các phân tử có phần ion phân cực (ví dụ, $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$, $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) hoặc phần phân cực không ion (như $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). Ví dụ, xem trong tài liệu của tác giả N. H. Hartshorne và A. Stuart, *Crystals and the Polarizing Microscope* (4th ed, 1970).

Mỗi một hợp chất có công thức 1 có thể tồn tại ở dạng đa hình thể, chất đồng phân lập thể, chất hỗn hợp hoặc một số hỗn hợp của chúng, có thể được đánh dấu đồng vị, có thể nảy sinh từ việc đưa vào tiền dược chất hoặc tạo ra chất chuyển hóa sau khi sử dụng.

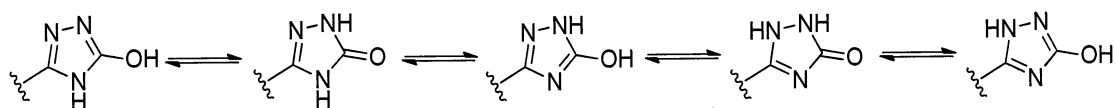
“Tiền dược chất” dùng để chỉ các hợp chất có ít hoặc không có hoạt tính dược lý mà, khi được chuyển hóa *in vivo*, có thể trải qua sự chuyển đổi thành các hợp chất có hoạt tính dược lý mong muốn. Tiền dược chất có thể được điều chế bằng cách thay

thể các nhóm chức thích hợp có mặt trong các hợp chất có hoạt tính dược lý bằng “các tiền gốc” như được mô tả, ví dụ, trong tài liệu của tác giả H. Bundgaard, *Design of Tiền dược chất* (1985). Ví dụ về tiền dược chất bao gồm các dẫn xuất este, ete hoặc amit của hợp chất có công thức 1 lần lượt có các nhóm chức axit cacboxylic, hydroxy hoặc amino. Để thảo luận thêm về tiền dược chất, ví dụ, xem trong tài liệu của tác giả T. Higuchi và V. Stella “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” *ACS Symposium Series* 14 (1975) và E. B. Roche ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design* (1987).

Thuật ngữ “chất chuyển hóa” dùng để chỉ các hợp chất được tạo ra *in vivo* khi sử dụng các hợp chất có hoạt tính dược lý. Ví dụ bao gồm các dẫn xuất hydroxymetyl, hydroxy, amino bậc hai, amino bậc nhất, phenol và axit cacboxylic của hợp chất có công thức 1 lần lượt có các nhóm methyl, alkoxy, amino bậc ba, amino bậc hai, phenyl và amit.

Hợp chất có công thức 1 có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân lập thể xuất phát từ sự có mặt của một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng, một hoặc nhiều liên kết đôi hoặc cả hai. Chất đồng phân lập thể có thể tinh khiết, gần như tinh khiết hoặc hỗn hợp. Chất đồng phân lập thể như vậy cũng có thể xuất phát từ muối cộng axit hoặc muối kiềm, trong đó ion đối có hoạt tính quang học, ví dụ, khi ion đối là D-lactat hoặc L-lysin.

Hợp chất có công thức 1 có thể tồn tại ở dạng các chất hỗ biến, chúng là các chất đồng phân xuất phát từ quá trình hỗ biến. Ví dụ về hiện tượng đồng phân hỗ biến bao gồm hiện tượng hỗ biến imin-enamin, keto-enol, oxim-nitroso và amit-axit imidic. Phần triazolol có công thức 1 có thể tồn tại, ví dụ, ở các dạng hỗ biến sau:



Hợp chất có công thức 1 có thể biểu hiện nhiều hơn một kiểu hiện tượng đồng phân.

Các chất đồng phân hình học (*cis/trans*) có thể được tách bằng các kỹ thuật thông thường như phương pháp sắc ký và phương pháp kết tinh phân đoạn.

Kỹ thuật thông thường để điều chế hoặc tách hợp chất có cấu hình hóa học lập thể đặc trưng bao gồm phương pháp tổng hợp không đối xứng từ tiền chất tinh khiết quang thích hợp hoặc phương pháp tách chất triệt quang (hoặc chất triệt quang của muối hoặc dẫn xuất) nhờ sử dụng, ví dụ, phương pháp sắc ký lỏng áp suất cao không đối xứng (HPLC). Theo cách khác, chất triệt quang (hoặc tiền chất triệt quang) có thể được cho phản ứng với hợp chất hoạt quang thích hợp, ví dụ, rượu, hoặc trong trường hợp trong đó hợp chất có công thức 1 chứa phân axit hoặc phân bazơ, một axit hoặc bazơ như axit tartaric hoặc 1-phenyletylamin. Hỗn hợp đồng phân không đối quang tạo ra có thể được tách bằng phương pháp sắc ký, phương pháp kết tinh phân đoạn, v.v.. và chất đồng phân không đối quang thích hợp được chuyển đổi thành hợp chất có cấu hình hóa học lập thể cần thiết. Để thảo luận thêm về các kỹ thuật tách các chất đồng phân lập thể, xem trong tài liệu của tác giả E. L. Eliel và S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Các hợp chất* (1994).

Hợp chất có công thức 1 có thể có các biến thể đồng vị, trong đó ít nhất một nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có cùng số nguyên tử, nhưng có khối lượng nguyên tử khác với khối lượng thông thường được phát hiện trong tự nhiên. Các chất đồng vị thích hợp để đưa vào trong hợp chất có công thức 1 bao gồm, ví dụ, các chất đồng vị của hydro, như ^2H và ^3H ; các chất đồng vị của carbon, như ^{11}C , ^{13}C và ^{14}C ; các chất đồng vị của nitơ, như ^{13}N và ^{15}N ; các chất đồng vị của oxy, như ^{15}O , ^{17}O và ^{18}O ; các chất đồng vị của lưu huỳnh, như ^{35}S ; các chất đồng vị của flo, như ^{18}F ; các chất đồng vị của clo, như ^{36}Cl và các chất đồng vị của iốt, như ^{123}I và ^{125}I . Việc sử dụng các biến thể đồng vị (ví dụ, đơteri, ^2H) có thể đạt được một số lợi ích điều trị nhất định do có độ ổn định chuyển hóa cao hơn, ví dụ, các yêu cầu về chu kỳ bán rã *in vivo* tăng hoặc yêu cầu về liều lượng giảm. Ngoài ra, một số biến thể đồng vị của các hợp chất bộc lộ theo sáng chế có thể kết hợp đồng vị phóng xạ (ví dụ, triti, ^3H hoặc ^{14}C), các hợp chất này có thể hữu dụng trong các nghiên cứu về thuốc và/hoặc sự phân bố trong mô nền. Việc thay thế bằng các chất đồng vị phát positron, như ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O và ^{13}N , có thể hữu dụng trong các nghiên cứu chụp cắt lớp phát xạ (Positron Emission Topography - PET) để khảo sát về sự chiếm chỗ thụ thể nền. Hợp chất đánh dấu đồng vị có thể được điều chế bằng quy trình tương tự như các quy trình được mô tả ở phần

khác trong bậc lộ của sáng chế nhờ sử dụng chất phản ứng đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu.

Hợp chất có công thức 1 có thể được điều chế sử dụng các kỹ thuật mô tả dưới đây. Một số sơ đồ và ví dụ có thể bỏ qua các chi tiết của các phản ứng chung, bao gồm kỹ thuật oxy hóa, kỹ thuật khử và v.v., kỹ thuật tách (chiết, làm bay hơi, kết tủa, kỹ thuật sắc ký, lọc, nghiền, kết tinh và kỹ thuật tương tự) và các phương thức phân tích, các phương thức này đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực hóa hữu cơ. Chi tiết về các phản ứng và kỹ thuật này có thể được tìm thấy trong nhiều sách chuyên luận, bao gồm chuyên luận của tác giả Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1999) và loạt chuyên luận nhiều tập biên tập bởi tác giả Michael B. Smith và tác giả khác, *Compendium of Organic Synthetic Methods* (1974 *et seq.*). Nguyên liệu khởi đầu và chất phản ứng có thể thu được từ nguồn thương mại hoặc có thể được điều chế sử dụng các phương pháp đã nêu trong tài liệu. Một số sơ đồ phản ứng có thể bỏ qua các sản phẩm thứ yếu do bởi sự chuyển dạng hóa học (ví dụ, rượu tự phản ứng thủy phân của este, CO₂ từ phản ứng loại cacboxy của di-axit, v.v.). Ngoài ra, trong một số tình huống, các hợp chất trung gian phản ứng có thể được sử dụng trong các bước tiếp sau không cần tách hoặc tinh chế thêm (tức là, dùng tại chỗ).

Trong một số sơ đồ phản ứng và ví dụ dưới đây, một số hợp chất có thể được điều chế sử dụng các nhóm bảo vệ, các nhóm bảo vệ này ngăn chặn phản ứng hóa học không mong muốn tại các vị trí phản ứng khác. Các nhóm bảo vệ cũng có thể được sử dụng để tăng cường tính hòa tan hoặc theo cách khác để cải biến các đặc tính vật lý của hợp chất. Để thảo luận thêm về chiến lược nhóm bảo vệ, về mô tả nguyên liệu và phương pháp để thiết lập và loại bỏ các nhóm bảo vệ và tích lũy các nhóm bảo vệ hữu dụng cho các nhóm chức thông thường, bao gồm amin, axit cacboxylic, rượu, keton, aldehyt và v.v., xem trong tài liệu của tác giả T. W. Greene và P. G. Wuts, *Protecting Groups in Organic Chemistry* (1999) và P. Kocienski, *Protective Groups* (2000).

Nói chung, các quá trình biến đổi hóa học mô tả trong toàn bộ bản mô tả có thể được thực hiện về cơ bản sử dụng các lượng hợp thức của các chất phản ứng, mặc dù một số phản ứng có thể được lợi từ việc sử dụng lượng dư của một hoặc nhiều trong số

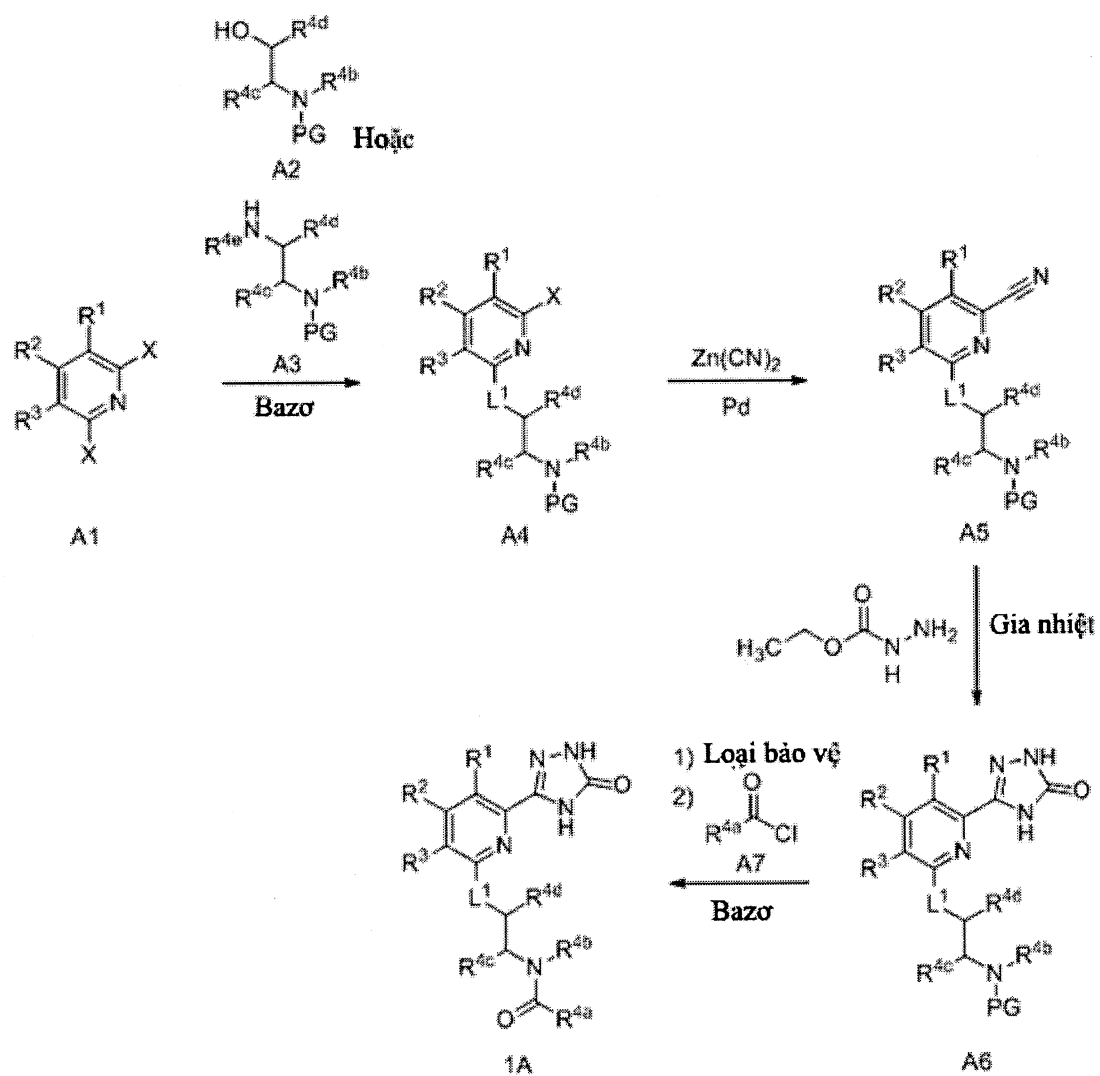
các chất phản ứng. Ngoài ra, nhiều phản ứng mô tả trong toàn bộ bản mô tả có thể được thực hiện ở khoảng nhiệt độ trong phòng (RT) và áp suất môi trường xung quanh, nhưng tùy thuộc vào độc học phản ứng, hiệu suất và v.v., một số phản ứng có thể được tiến hành tại áp suất cao hoặc sử dụng nhiệt độ cao hơn (ví dụ, điều kiện hồi lưu) hoặc nhiệt độ thấp hơn (ví dụ, nằm trong khoảng từ -78°C đến 0°C). Tham chiếu bất kỳ trong bản mô tả về phạm vi tỷ lệ, khoảng nhiệt độ, khoảng pH, v.v., dù sử dụng chính xác thuật ngữ “khoảng” hay không cũng bao gồm cả các điểm đầu mút xác định.

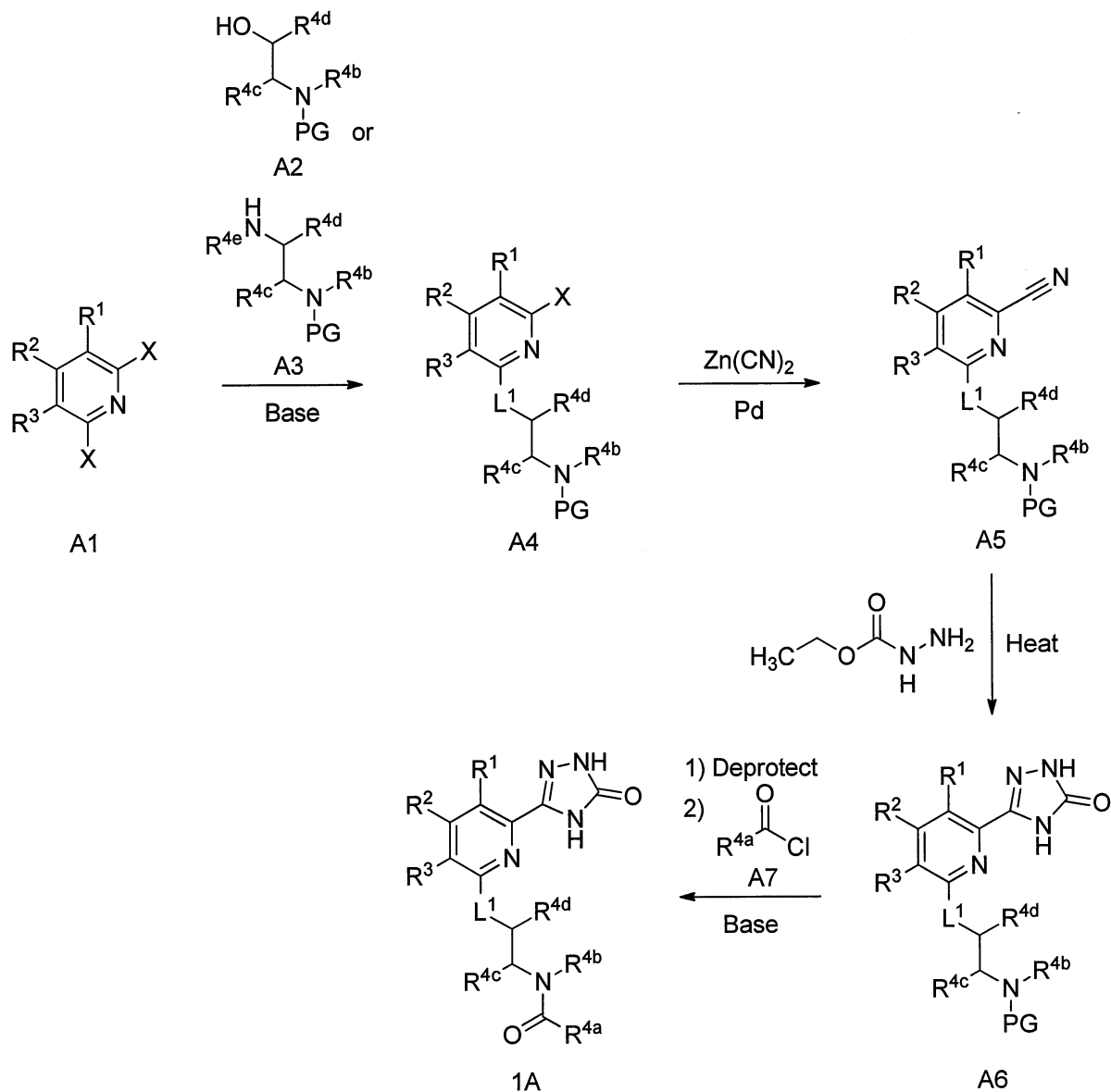
Nhiều quá trình biến đổi hóa học cũng có thể sử dụng một hoặc nhiều dung môi tương thích, which có thể ảnh hưởng đến tốc độ và hiệu suất phản ứng. Tùy thuộc vào bản chất của các chất phản ứng, một hoặc nhiều dung môi có thể là các dung môi proton phân cực (bao gồm nước), dung môi không proton phân cực, dung môi không phân cực hoặc một số dung môi hỗn hợp. Các dung môi đại diện bao gồm hydrocacbon béo no (ví dụ, *n*-pentan, *n*-hexan, *n*-heptan, *n*-octan); hydrocacbon thơm (ví dụ, benzen, toluen, xylen); hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, metylen clorua, cloroform, cacbon tetracolorua); rượu béo (ví dụ, metanol, etanol, propan-1-ol, propan-2-ol, butan-1-ol, 2-metyl-propan-1-ol, butan-2-ol, 2-metyl-propan-2-ol, pentan-1-ol, 3-metyl-butan-1-ol, hexan-1-ol, 2-metoxi-etanol, 2-etoxi-etanol, 2-butoxi-etanol, 2-(2-metoxi-etoxi)-etanol, 2-(2-etoxi-etoxi)-etanol, 2-(2-butoxi-etoxi)-etanol); các ete (ví dụ, dietyl ete, di-isopropyl ete, dibutyl ete, 1,2-dimetoxi-etan, 1,2-dietoxi-etan, 1-metoxi-2-(2-metoxi-etoxi)-etan, 1-etoxi-2-(2-etoxi-etoxi)-etan, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan); các keton (ví dụ, axeton, metyl etyl keton); các este (metyl axetat, etyl axetat); các dung môi chứa nitơ (ví dụ, formamit, *N,N*-dimetylformamit, axetonitril, *N*-metyl-pyrrolidon, pyridin, quinolin, nitrobenzen); dung môi chứa lưu huỳnh (ví dụ, cacbon disulfit, dimetyl sulfoxit, tetrahydro-thiophen-1,1,-dioxit); và dung môi chứa phospho (ví dụ, hexametylphosphoric triamit).

Trong các sơ đồ dưới đây các ký hiệu nhận dạng phân tử thế (ví dụ, R^1 , R^2 , R^3 , v.v..) được xác định như ở trên trong công thức 1. Tuy nhiên, như đã nêu ở trên, một số nguyên liệu khởi đầu và hợp chất trung gian có thể chứa nhóm bảo vệ, chúng được loại bỏ trước khi tạo ra sản phẩm cuối cùng. Trong các trường hợp này, ký hiệu nhận

dạng phần tử thể dùng để chỉ các gốc được xác định trong công thức 1 và để chỉ các gốc có nhóm bảo vệ thích hợp. Ví dụ, nguyên liệu khởi đầu hoặc hợp chất trung gian trong các sơ đồ có thể bao gồm ký hiệu nhận dạng phần tử thể mà nó là một gốc có amin phản ứng tiềm tàng. Trong các trường hợp này, ký hiệu nhận dạng phần tử thể sẽ bao gồm gốc có hoặc không có nhóm Boc hoặc Cbz gắn với amin.

Các sơ đồ A và B mô tả phương pháp chung để điều chế hợp chất có công thức 1, trong đó L là $-O-$ hoặc $-N(R^{4e})-$. Như được thể hiện trong sơ đồ A, dẫn xuất dihalopyridin (A1) được phản ứng với rượu (A2) hoặc amin (A3) với sự có mặt của bazơ không ái nhân hoặc bazơ vô cơ (ví dụ, NaH, Et_3N , Cs_2CO_3 , v.v.). Trong công thức A1, X là halo (tốt hơn là Cl hoặc Br) và trong công thức A2 và A3, PG là nhóm bảo vệ amin, như Boc. Phản ứng được thực hiện trong dung môi tương thích (ví dụ, NMP, DMF, THF, v.v.) và ở nhiệt độ mà nhiệt độ này có thể nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến $140^\circ C$. Hợp chất trung gian tạo ra (A4, trong đó L^1 là $-O-$ hoặc $-N(R^{4e})-$) được phản ứng với kẽm xyanua với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ, $Pd(PPh_3)_4$) và dung môi (ví dụ, DMF, DMA, v.v.) và ở nhiệt độ cao (ví dụ, nằm trong khoảng từ 150 đến $165^\circ C$). Nitril tạo ra (A5) được kết hợp với etyl hydrazinecarboxylat trong dung môi tương thích (ví dụ, NMP) và được gia nhiệt (ví dụ, ở nhiệt độ khoảng $175^\circ C$) để tạo ra hợp chất trung gian triazolone (A6). Việc loại bỏ nhóm bảo vệ amin sau đó (ví dụ, thông qua việc xử lý bằng axit khi PG là Boc) và phản ứng với axyl clorua (A7) với sự có mặt của bazơ không ái nhân (ví dụ, 2,6-dimethylpyridin) và dung môi tương thích (ví dụ, DCM, NMP, DMSO, v.v.) thu được hợp chất mong muốn có công thức 1A.

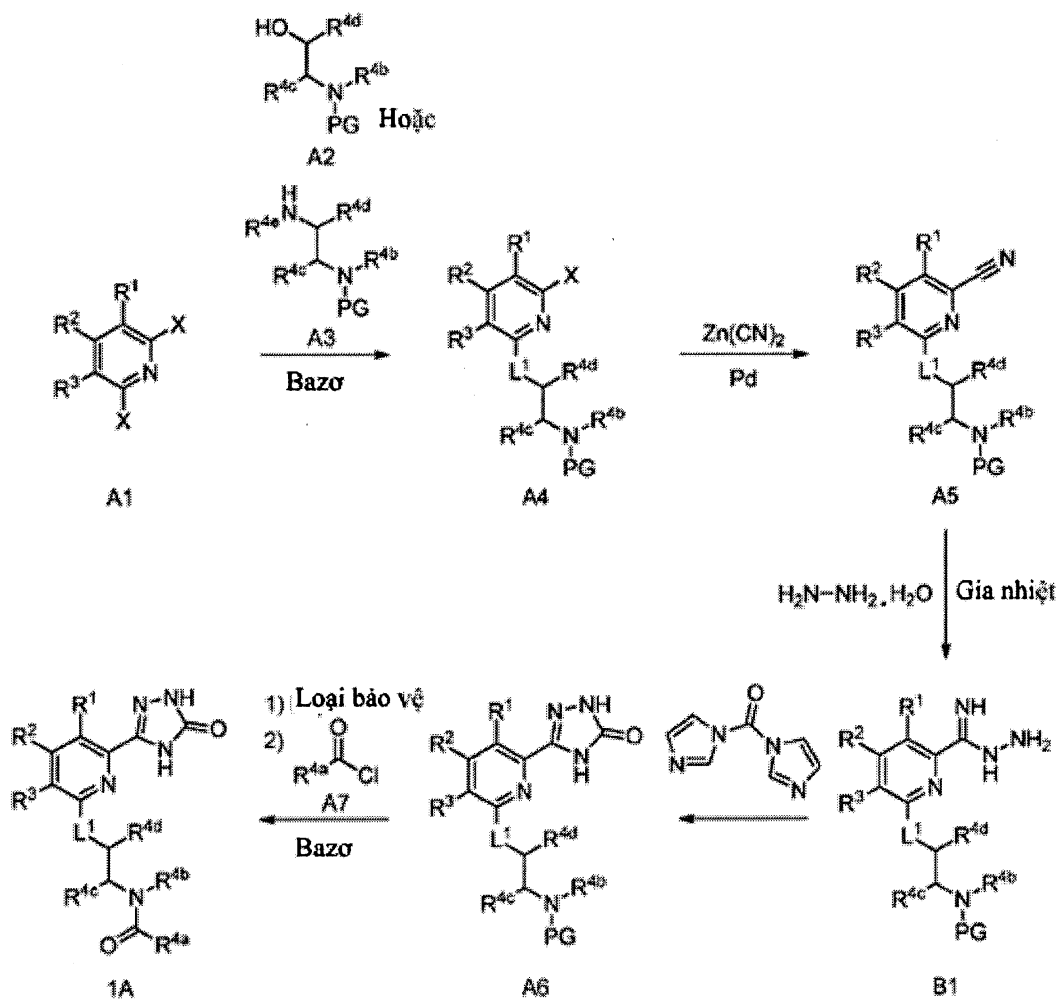




Sơ đồ A

Sơ đồ B đề xuất phương pháp khác để thiết đặt gốc triazolôn. Theo sơ đồ A, dẫn xuất dihalopyridin (A1) được phản ứng với rượu (A2) hoặc amin (A3) với sự có mặt của bazơ không ưa nhân hoặc bazơ vô cơ và hợp chất trung gian tạo ra (A4) được phản ứng với kẽm xyanua với sự có mặt của chất xúc tác paladi và dung môi. Ngược lại với sơ đồ A, nitril tạo ra (A5) được kết hợp với hydrazin hydrat trong dung môi tương thích (ví dụ, MeOH) và được gia nhiệt tới nhiệt độ cao (ví dụ, nhiệt độ hồi lưu) để tạo ra hợp chất trung gian picolinimidohydrazit (B1). Dẫn xuất picolinimidohydrazit (B1) sau đó được phản ứng với 1,1'-cacbonyldiimidazol (CDI) trong dung môi tương thích (ví dụ, dioxan) và ở nhiệt độ cao (ví dụ, nhiệt độ hồi lưu)

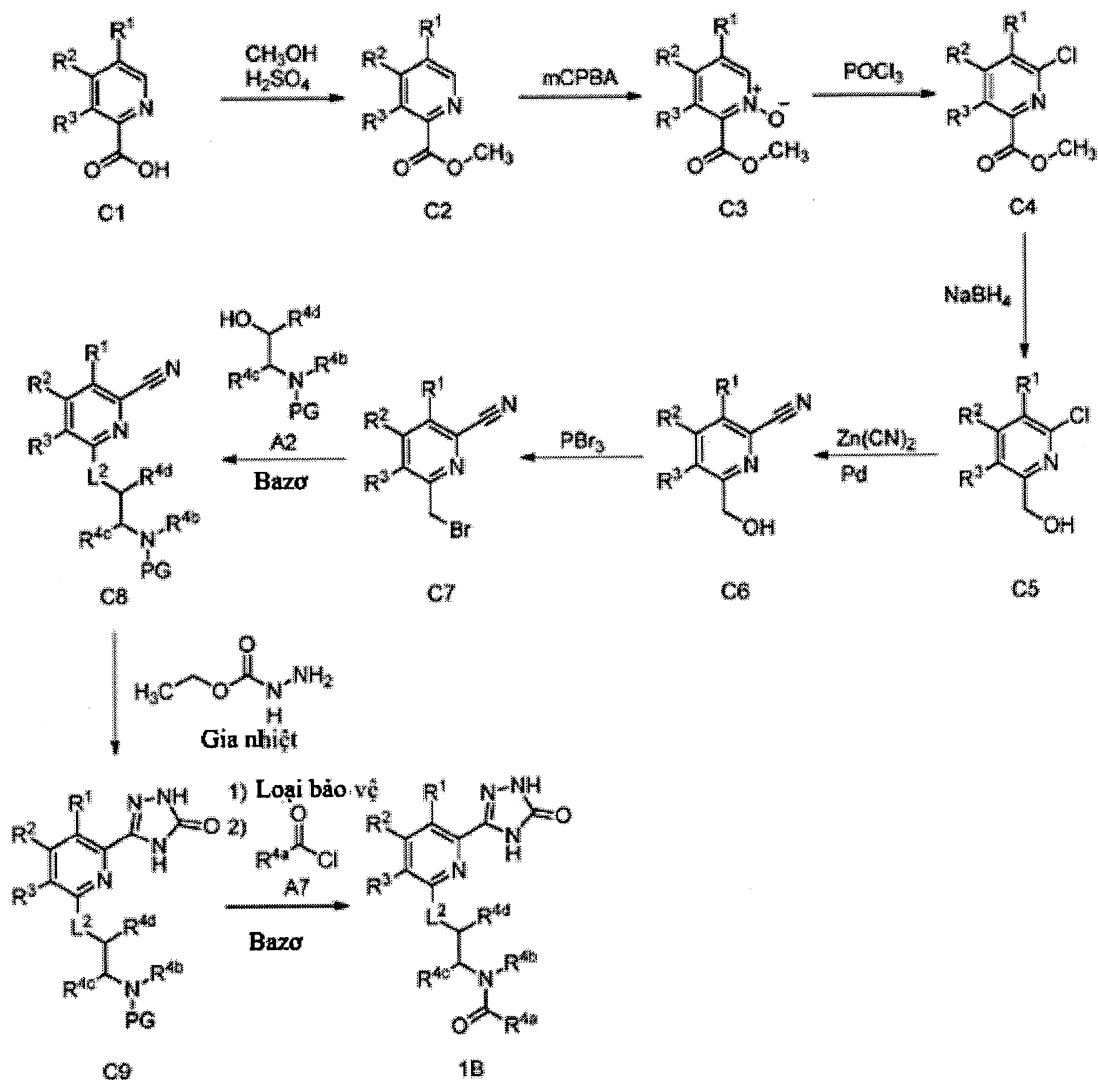
để tạo ra hợp chất trung gian triazolon (A6). Theo sơ đồ A, nhóm bảo vệ (PG) được loại bỏ và amin tạo ra (không được thể hiện) được phản ứng với axyl clorua (A7) với sự có mặt của bazơ không ái nhân và dung môi tương thích để tạo ra hợp chất mong muốn có công thức 1A.



Sơ đồ B

Sơ đồ C mô tả phương pháp chung để điều chế hợp chất có công thức 1 trong đó L là $-CH_2O-$. Như được thể hiện trong sơ đồ C, dẫn xuất axit picolinic (C1) được phản ứng với metanol và axit sulfuric ở nhiệt độ cao (ví dụ, khoảng $65^\circ C$). Dẫn xuất methyl picolinat tạo ra (C2) được hoạt hóa thông qua việc xử lý bằng axit *m*-cloperoxybenzoic trong dung môi tương thích (ví dụ, DCM) để tạo ra hợp chất trung

gian *N*-oxit (C3), hợp chất trung gian này sau đó được phản ứng với phosphoryl trichlorua ở nhiệt độ cao (ví dụ, khoảng 100°C). Dẫn xuất methyl 6-clopicolinat tạo ra (C4) được xử lý bằng natri bohydrua và metanol để tạo ra dẫn xuất (6-clopyridin-2-yl)metanol (C5), dẫn xuất này được phản ứng với kẽm xyanua với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ, Pd₂(dba)₃), phối tử tùy ý (ví dụ, XPhos) và dung môi (ví dụ, DMF, DMA, v.v..) ở nhiệt độ cao (ví dụ, nằm trong khoảng từ 150 đến 165°C). Dẫn xuất 6-(hydroxymetyl)picolinonitril tạo ra (C6) được phản ứng với tribromophosphin trong dung môi tương thích (ví dụ, THF) để tạo ra hợp chất trung gian brom hóa (C7), hợp chất này được phản ứng với rượu (A2) với sự có mặt của bazơ để tạo ra nitril (C8) trong đó L² là -CH₂O-. Theo sơ đồ A, nitril (C8) được kết hợp với etyl hydrazincacboxylat trong dung môi tương thích và được gia nhiệt để tạo ra hợp chất trung gian triazolon (C9). Việc loại bỏ sau đó đối với nhóm bảo vệ amin và phản ứng với axyl clorua (A7) với sự có mặt của bazơ không ái nhân và dung môi tương thích tạo ra hợp chất mong muốn có công thức 1B.



Sơ đồ C

Phương pháp mô tả trong các sơ đồ A, B và C có thể được thay đổi khi cần thiết. Ví dụ, các nhóm bảo vệ bổ sung có thể được bổ sung hoặc loại bỏ ở các bước khác nhau trong lộ trình. Các hợp chất trung gian có thể được tinh chế thêm, ví dụ, bằng phương pháp alkyl hóa, axyl hóa, thủy phân, oxy hóa, khử, amit hóa, sulfonat hóa, alkyl hóa và phương pháp tương tự để tạo ra sản phẩm sau cùng mong muốn. Ngoài ra, hợp chất trung gian triệt quang bất kỳ tùy ý có thể được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột không đối xứng (ví dụ, phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn) hoặc bằng phương pháp dẫn xuất hóa bằng các chất phản ứng tinh khiết quang như được mô tả ở trên, để tạo ra chất đồng phân lập thể mong muốn.

Hợp chất có công thức 1, bao gồm cả hợp chất được gọi tên trong các ví dụ và phức hợp, muối, solvat và hydrat được dùng của chúng, cần được đánh giá về các đặc tính dược sinh học của chúng, như tính hòa tan và độ ổn định dung dịch theo độ pH, tính thấm và đặc tính tương tự, để lựa chọn dạng bào chế và đường dùng thích hợp. Các hợp chất được dự định trong sử dụng làm dược phẩm có thể được dùng ở dạng sản phẩm kết tinh hoặc vô định hình và có thể thu được, ví dụ, thuốc rắn, bột hoặc màng mỏng bằng các phương pháp như kết tủa, kết tinh, đông khô, phun sấy khô, sấy khô bay hơi, sấy khô bằng vi sóng hoặc sấy khô bằng tần số vô tuyến.

Hợp chất có công thức 1 có thể được dùng riêng biệt hoặc kết hợp với nhau hoặc với một hoặc nhiều hợp chất có hoạt tính dược lý mà các hợp chất này khác với hợp chất có công thức 1. Nói chung, một hoặc nhiều hợp chất này được dùng làm dược phẩm (công thức phối chế) kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dùng. Việc lựa chọn tá dược phụ thuộc vào phương thức dùng cụ thể, sự tác động của tá dược lên tính hòa tan và độ ổn định và bản chất của dạng bào chế, trong số các yếu tố khác. Dược phẩm hữu dụng và các phương pháp điều chế dược phẩm này có thể được tìm thấy, ví dụ, trong tài liệu của tác giả A. R. Gennaro (ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20th ed., 2000).

Hợp chất có công thức 1 có thể được dùng theo đường uống. Việc dùng theo đường uống có thể liên quan đến động tác nuốt, trong trường hợp này, hợp chất đi vào dòng máu thông qua đường dạ dày – ruột. Theo cách khác hoặc ngoài ra, việc dùng theo đường uống có thể liên quan đến việc dùng theo đường niêm mạc (ví dụ, dùng theo đường niêm mạc má, dưới lưỡi, trên lưỡi) sao cho, hợp chất đi vào dòng máu thông qua niêm mạc miệng.

Công thức phối chế thích hợp cho việc dùng theo đường uống bao gồm các hệ rắn, nửa rắn và hệ lỏng như viên nén; viên nang mềm hoặc cứng chứa đa hạt hoặc hạt nano, dạng lỏng hoặc bột; viên ngậm có thể nạp chất lỏng; viên nhai; dạng gel; dạng bào chế phân tán nhanh; dạng màng; viên trứng; dạng phun; và tấm dán dính vào niêm mạc miệng hoặc niêm mạc. Công thức phối chế lỏng bao gồm huyền phù, dung dịch, xi-rô và cồn ngọt. Các công thức phối chế như vậy có thể được sử dụng ở dạng chất độn trong viên nang mềm hoặc cứng (ví dụ, được làm từ gelatin hoặc

hydroxypropylmethylxenluloza) và tốt hơn bao gồm chất mang (ví dụ, nước, etanol, polyetylen glycol, propylen glycol, metylxenluloza hoặc dầu thích hợp) và một hoặc nhiều chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù hoặc cả hai. Công thức phối chế dạng lỏng cũng có thể được điều chế bằng cách hoàn nguyên dạng rắn (ví dụ, từ dạng gói).

Hợp chất có công thức 1 cũng có thể được sử dụng ở các dạng bào chế hòa tan nhanh, phân hủy nhanh như các dạng bào chế được mô tả trong tài liệu của tác giả Liang và Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents* (2001) 11(6):981-986.

Đối với dạng bào chế viên nén, tùy thuộc vào liều lượng, thành phần dược tính (API) có thể chiếm từ 1% khối lượng đến khoảng 80% khối lượng của dạng bào chế hoặc tốt hơn nữa từ 5% khối lượng đến khoảng 60% khối lượng của dạng bào chế. Ngoài thành phần API, viên nén có thể còn chứa một hoặc nhiều chất phân hủy, chất dính, chất pha loãng, chất hoạt diện, chất trượt, chất làm trơn, chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất tạo hương, chất bảo quản và chất dầu vị. Ví dụ về chất phân hủy bao gồm natri tinh bột glycolat, natri cacboxymetyl xenluloza, canxi cacboxymetyl xenluloza, croscarmelloza natri, crospovidon, polyvinylpyrrolidon, metyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropylxenluloza được thế tại C₁₋₆ alkyl, tinh bột, tinh bột gelatin hóa sơ bộ và natri alginat. Nói chung, chất phân hủy sẽ chiếm khoảng từ 1% khối lượng đến khoảng 25% khối lượng hoặc từ 5% khối lượng đến khoảng 20% khối lượng của dạng bào chế.

Chất dính thường được sử dụng để truyền các lượng dính kết cho công thức phối chế viên nén. Chất dính thích hợp bao gồm xenluloza vi tinh thể, gelatin, đường, polyetylen glycol, gôm tự nhiên và tổng hợp, polyvinylpyrrolidon, tinh bột gelatin hóa sơ bộ, hydroxypropylxenluloza và hydroxypropylmethylxenluloza. Viên nén cũng có thể chứa chất pha loãng, như lactoza (monohydrat, monohydrat phun sấy, khan), manitol, xylitol, dextroza, sucroza, sorbitol, xenluloza vi tinh thể, tinh bột và diaxit canxi phosphat dihydrat.

Viên nén cũng có thể bao gồm chất có hoạt tính bề mặt, như natri lauryl sulfat và polysorbat 80 và chất trượt như silicon dioxit và bột talc. Khi có mặt, chất có hoạt tính bề mặt có thể chiếm từ 0,2% khối lượng đến khoảng 5% khối lượng của viên nén

và chất trượt có thể chiếm từ 0,2% khối lượng đến khoảng 1% khối lượng của viên nén.

Viên nén cũng có thể chứa chất làm trơn như magie stearat, canxi stearat, kẽm stearat, natri stearyl fumarat và hỗn hợp của magie stearat với natri lauryl sulfat. Chất làm trơn có thể chiếm từ 0,25% khối lượng đến khoảng 10% khối lượng hoặc từ 0,5% khối lượng đến khoảng 3% khối lượng của viên nén.

Các hỗn hợp trong viên nén có thể được nén trực tiếp hoặc bằng cách đầm nén để tạo ra viên nén. Hỗn hợp trong viên nén hoặc các phần của hỗn hợp theo cách khác có thể được tạo hạt ướt, khô hoặc tạo hạt nóng chảy, kết đông hoặc ép đùn nóng chảy trước khi tạo viên nén. Nếu muốn, trước khi tạo hỗn hợp, một hoặc nhiều thành phần có thể được thiết đặt kích cỡ bằng cách sàng hoặc nghiền hoặc cả hai phương pháp. Dạng bào chế cuối cùng có thể bao gồm một hoặc nhiều lớp và có thể được bọc, không được bọc hoặc được tạo nang. Viên nén minh họa có thể chứa tới khoảng 80% khối lượng của API, từ 10% khối lượng đến khoảng 90% khối lượng của chất dính, từ 0% khối lượng đến khoảng 85% khối lượng của chất pha loãng, từ 2% khối lượng đến khoảng 10% khối lượng của chất phân hủy và từ 0,25% khối lượng đến khoảng 10% khối lượng của chất làm trơn. Để thảo luận thêm về kỹ thuật pha trộn, tạo hạt, nghiền, sàng, tạo viên nén, bọc phủ, cũng như việc mô tả về các kỹ thuật khác để điều chế sản phẩm thuốc, xem trong tài liệu của tác giả A. R. Gennaro (ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20th ed., 2000); H. A. Lieberman et al. (ed.), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1-3* (2d ed., 1990); và D. K. Parikh & C. K. Parikh, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Vol. 81* (1997).

Dạng màng mỏng có thể dùng theo đường uống cho người hoặc trong thú ý là các dạng bào chế màng mỏng hòa tan trong nước hoặc trương nở trong nước mềm dẻo mà các dạng này có thể hòa tan hoặc dính vào niêm mạc một cách nhanh chóng. Ngoài thành phần API, màng điển hình bao gồm một hoặc nhiều polyme tạo màng, chất dính, dung môi, chất hút ẩm, chất dẻo hóa, chất ổn định hoặc chất nhũ tương hóa, chất cải biến độ nhớt và dung môi. Các thành phần màng khác có thể bao gồm chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất tạo hương và chất tăng cường hương vị, chất bảo quản, chất kích thích nước bọt, chất làm lạnh, đồng dung môi (bao gồm dầu), chất làm mềm, chất

độn, chất chống tạo bọt, chất hoạt diện và chất dầu vị. Một số thành phần của công thức phối chế có thể thể hiện nhiều hơn một chức năng.

Ngoài các yêu cầu về phân liều, lượng API trong màng có thể còn phụ thuộc vào tính hòa tan của nó. Nếu hòa tan được trong nước, thì API tốt hơn bao gồm từ 1% khối lượng đến khoảng 80% khối lượng của thành phần không phải dung môi (các chất tan) trong màng hoặc từ 20% khối lượng đến khoảng 50% khối lượng của các chất tan trong màng. API ít hòa tan có thể bao gồm tỷ lệ thành phần lớn hơn, tốt hơn đến 88% khối lượng của thành phần không phải dung môi trong màng.

Polyme tạo màng có thể được chọn từ polysacarit tự nhiên, protein hoặc hydrocoloit tổng hợp và tốt hơn chiếm từ 0,01% khối lượng đến khoảng 99% khối lượng hoặc từ 30% khối lượng đến khoảng 80% khối lượng của màng.

Dạng bào chế màng mỏng tốt hơn được điều chế bằng phương pháp sấy khô bay hơi màng mỏng dạng nước được bọc lên nền hoặc giấy đỡ có thể bóc ra được, thao tác này có thể được thực hiện trong lò hoặc ống sấy (ví dụ, trong một thiết bị sấy – bọc phủ phối hợp), trong thiết bị làm khô lạnh hoặc trong lò chân không.

Công thức phối chế rắn hữu dụng cho việc dùng theo đường uống có thể bao gồm công thức phối chế giải phóng nhanh và công thức phối chế giải phóng biến đổi. Công thức phối chế giải phóng biến đổi bao gồm giải phóng chậm, kéo dài, theo nhịp, có kiểm soát, hướng đích và theo lập trình. Đối với mô tả chung về các công thức phối chế giải phóng biến đổi thích hợp, xem trong tài liệu patent Mỹ số 6,106,864. Đối với mô tả chi tiết hơn về các kỹ thuật giải phóng hữu dụng khác, như phân tán năng lượng cao và các phần tử thẩm thấu và bọc phủ, xem trong tài liệu của tác giả Verma et al, *Pharmaceutical Technology On-line* (2001) 25(2):1-14.

Hợp chất có công thức 1 cũng có thể được dùng trực tiếp vào dòng máu, cơ hoặc cơ quan nội tạng của đối tượng. Các kỹ thuật thích hợp để dùng theo đường ngoài tiêu hóa bao gồm đường tĩnh mạch, đường trong động mạch, đường trong phúc mạc, đường nội tủy mạc, đường trong não thất, đường trong niệu đạo, đường trong xương ức, đường nội sọ, đường trong cơ, đường trong bao hoạt dịch và đường dưới da. Các

dụng cụ thích hợp để dùng theo đường ngoài tiêu hóa bao gồm dụng cụ bơm kim tiêm, bao gồm dụng cụ vi bơm kim tiêm, dụng cụ bơm không kim và dụng cụ truyền.

Công thức phối chế dùng theo đường ngoài tiêu hóa tốt hơn là các dung dịch nước mà chúng có thể chứa tá dược như muối, hydrat cacbon và chất đệm (ví dụ, độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 9). Tuy nhiên, đối với một số ứng dụng, hợp chất có công thức 1 có thể được phối chế thích hợp hơn thành dung dịch vô trùng không ở dạng nước hoặc thành dạng sấy khô để được sử dụng kết hợp với thể mang thích hợp như nước vô trùng, nước không chứa chất gây sốt. Việc điều chế công thức phối chế dùng theo đường ngoài tiêu hóa trong các điều kiện vô trùng (ví dụ, bằng cách làm khô lạnh) có thể được hoàn thành một cách dễ dàng nhờ sử dụng các kỹ thuật được phẩm chuẩn.

Tính hòa tan của các hợp chất được sử dụng trong điều chế các dung dịch dùng theo đường ngoài tiêu hóa có thể được gia tăng thông qua các kỹ thuật phối chế thích hợp, như kết hợp các chất tăng cường tính hòa tan. Công thức phối chế để dùng theo đường ngoài tiêu hóa có thể được thiết lập công thức hóa thành dạng giải phóng nhanh hoặc giải phóng biến đổi. Công thức phối chế giải phóng biến đổi bao gồm giải phóng chậm, kéo dài, theo nhịp, có kiểm soát, hướng đích và theo lập trình. Do đó, hợp chất có công thức 1 có thể được thiết lập công thức hóa thành huyền phù, dạng rắn, nửa rắn hoặc dung dịch dạng lỏng xúc biến để dùng ở dạng kho chứa được cấy ghép để tạo ra sự giải phóng biến đổi của hợp chất hoạt tính. Ví dụ về dạng công thức phối chế này bao gồm stent phủ thuốc và dạng nửa rắn và huyền phù chứa các vi cầu axit poly(DL-lactic-co-glycolic) (PGLA) nạp thuốc.

Hợp chất có công thức 1 cũng có thể được dùng theo đường tại chỗ, theo đường trong da hoặc qua da hoặc đường niêm mạc. Công thức phối chế điển hình dùng cho mục đích này bao gồm các dạng gel, hydrogel, nước xúc, dung dịch, kem, mỡ, bột dạng bụi, băng ép, dạng bột, dạng màng, tấm dán trên da, viên nhện, thể cấy ghép, dạng xốp, dạng sợi, băng và vi nhũ tương. Dạng hạt mỡ cũng có thể được sử dụng. Các chất mang điển hình có thể bao gồm rượu, nước, dầu khoáng, vazolin lỏng, vazolin trắng, glyxerin, polyetylen glycol và propylen glycol. Công thức phối chế điển

hình cũng có thể bao gồm các chất tăng tính thấm. Ví dụ, xem trong tài liệu của tác giả Finnin và Morgan, *J. Pharm. Sci.* 88(10):955-958 (1999).

Các phương tiện dùng tại chỗ khác bao gồm việc phân phối bằng phương pháp điện di, phương pháp điện chuyển ion, phương pháp siêu âm, phương pháp siêu âm đưa thuốc qua da và phương pháp tiêm vi kim hoặc không kim (ví dụ, Powderject™ và Bioject™). Công thức phối chế để dùng theo đường tại chỗ có thể được thiết lập công thức hóa thành dạng giải phóng nhanh hoặc giải phóng biến đổi như được mô tả ở trên.

Hợp chất có công thức 1 cũng có thể được dùng theo đường trong mũi hoặc theo đường xông, tốt hơn ở dạng bột khô, phun sol khí hoặc nhỏ mũi. Dụng cụ xông hít có thể được sử dụng để dùng bột khô, bao gồm API riêng biệt, hỗn hợp bột của API và chất pha loãng, như lactoza hoặc hạt thành phần hỗn hợp bao gồm API và phospholipit, như phosphatidylcholin. Để sử dụng theo đường trong mũi, bột có thể bao gồm chất kết dính sinh học, ví dụ, chitosan hoặc cyclodextrin. Dụng cụ chứa tạo áp, bơm, dụng cụ xịt, dụng cụ phun hoặc dụng cụ xông, có thể được sử dụng để tạo ra dạng phun sol khí từ dung dịch hoặc huyền phù chứa API, một hoặc nhiều chất giúp phân tán, hòa tan hoặc kéo dài sự giải phóng API (ví dụ, EtOH có hoặc không có nước), một hoặc nhiều dung môi (ví dụ, 1,1,1,2-tetrafloetan hoặc 1,1,1,2,3,3,3-heptafloropropan) sử dụng làm chất đẩy và chất hoạt diện tùy ý, như sorbitan trioleat, axit oleic hoặc axit oligolactic. Dụng cụ phun sử dụng điện thủy động có thể được sử dụng để tạo ra bụi mịn.

Trước khi sử dụng trong công thức phối chế bột khô hoặc huyền phù, sản phẩm thuốc thông thường được nghiền tới cỡ hạt thích hợp để phân phối bằng cách xông hít (tốt hơn là 90% số hạt, tính theo thể tích, có kích thước lớn nhất nhỏ hơn 5 micron). Điều này có thể đạt được bằng phương pháp làm giảm kích cỡ thích hợp bất kỳ, như nghiền phun xoắn, nghiền phun tầng sôi, xử lý lỏng siêu tới hạn, đồng nhất hóa áp lực cao hoặc phun sấy khô.

Dạng nang, vỉ phòng và dạng hộp (ví dụ, được làm từ gelatin hoặc hydroxypropylmetyl xenluloza) để sử dụng trong dụng cụ xông hít hoặc dụng cụ bơm có thể được thiết lập công thức hóa để chứa hỗn hợp bột gồm hợp chất hoạt tính, nên

bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột và chất cải biến tính năng như L-leuxin, manitol hoặc magie stearat. Lactoza có thể là khan hoặc dạng monohydrat. Tá được thích hợp khác bao gồm dextran, glucoza, maltoza, sorbitol, xylitol, fructoza, sucroza và trehaloza.

Công thức phối chế dung dịch thích hợp để sử dụng trong dụng cụ phun sử dụng điện thủy động để tạo ra dạng bụi mịn có thể chứa từ 1µg đến khoảng 20mg API mỗi lần phát động và thể tích phát động có thể thay đổi từ 1µL đến khoảng 100µL. Công thức phối chế điển hình có thể bao gồm một hoặc nhiều hợp chất có công thức 1, propylen glycol, nước vô trùng, EtOH và NaCl. Các dung môi khác có thể được sử dụng thay cho propylen glycol, bao gồm glyxerol và polyetylen glycol.

Công thức phối chế để dùng theo đường xông, dùng theo đường trong mũi hoặc cả hai đường, có thể được thiết lập công thức hóa thành dạng giải phóng nhanh hoặc giải phóng biến đổi nhờ sử dụng, ví dụ, PGLA. Các hương vị thích hợp, như menthol và levomenthol hoặc chất tạo ngọt, như sacarin hoặc natri sacarin, có thể được bổ sung vào công thức phối chế được dự định dùng theo đường xông/đường trong mũi.

Trong trường hợp dụng cụ xông hít bột khô và sol khí, đơn vị liều lượng được xác định nhờ bởi van phân phối lượng định lượng. Các đơn vị tốt hơn nằm trong phạm vi để đưa liều lượng định lượng hoặc “lượng phụt” chứa từ 10µg đến khoảng 1000µg API. Tổng liều lượng hàng ngày tốt hơn nằm trong khoảng từ 100µg đến khoảng 10mg, liều này có thể được dùng ở dạng liều đơn duy nhất hoặc thông thường được chia ra thành các liều trong cả ngày.

Hợp chất hoạt tính có thể được dùng theo đường trực tràng hoặc theo đường âm đạo, ví dụ, ở dạng viên đặt, vòng đặt hoặc dạng thụt tháo. Bơ cacao là nền viên đặt truyền thống, nhưng các chất lựa chọn khác có thể được sử dụng khi thích hợp. Công thức phối chế để dùng theo đường trực tràng hoặc âm đạo có thể được thiết lập công thức hóa thành dạng giải phóng nhanh hoặc giải phóng biến đổi như được mô tả ở trên.

Hợp chất có công thức 1 cũng có thể được dùng trực tiếp ở mắt hoặc tai, tốt hơn ở dạng nhỏ giọt gồm huyền phù micron hóa hoặc dung dịch trong nước muối vô trùng đẳng trương, được điều chỉnh độ pH. Các công thức phối chế khác thích hợp để dùng

theo đường mắt và tai bao gồm mỡ bôi, gel, thể cấy có thể phân hủy sinh học được (ví dụ, tấm bông gel có thể hấp thụ được, collagen), thể cấy không phân hủy sinh học được (ví dụ, silicon), viên nhện, thấu kính và dạng hạt hoặc các hệ dạng bong nhỏ, như niosom hoặc dạng hạt mỡ. Công thức phối chế có thể bao gồm một hoặc nhiều polyme và chất bảo quản, như benzalkoni clorua. Các polyme tốt hơn bao gồm axit polyacrylic liên kết ngang, rượu polyvinyl, axit hyaluronic, các polyme xenluloza (ví dụ, hydroxypropylmethylxenluloza, hydroxyethylxenluloza, methyl xenluloza) và các polyme heteropolysacarit (ví dụ, gồm gelatin). Các công thức phối chế này cũng có thể phân phối bằng phương pháp điện chuyển ion. Công thức phối chế để dùng theo đường mắt hoặc tai có thể được thiết lập công thức hóa thành dạng giải phóng nhanh hoặc giải phóng biến đổi như được mô tả ở trên.

Để cải thiện tính hòa tan, tốc độ hòa tan, dấu vị, khả dụng sinh học hoặc độ ổn định của chúng, hợp chất có công thức 1 có thể được kết hợp với các thực thể cao phân tử hòa tan được, bao gồm xyclodextrin và dẫn xuất của chúng và các polyme chứa polyetylen glycol. Ví dụ, phức hợp API-yclodextrin thông thường hữu dụng trong hầu hết các dạng bào chế và đường dùng. Cả hai dạng phức hợp bao gồm và không bao gồm có thể được sử dụng. Đối với dạng thay thế để hướng sự tạo phức với API, xyclodextrin có thể được sử dụng làm chất bổ trợ thêm, tức là ở dạng chất mang, chất pha loãng hoặc chất hòa tan. Các dạng alpha-, beta- và gama-yclodextrin thông thường được sử dụng cho các mục đích này. Ví dụ, xem trong tài liệu WO 91/11172, WO 94/02518 và WO 98/55148.

Như đã nêu ở trên, một hoặc nhiều hợp chất có công thức 1, bao gồm được nêu tên cụ thể trong các ví dụ và phức hợp, muối, solvat và hydrat có hoạt tính dược của chúng, có thể được kết hợp với nhau hoặc với một hoặc nhiều hợp chất có hoạt tính dược khác để điều trị các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh khác nhau. Trong các trường hợp này, hợp chất hoạt tính có thể được kết hợp trong dạng bào chế đơn như được mô tả ở trên hoặc có thể được cung cấp ở dạng kit thích hợp cho việc đồng sử dụng các chế phẩm. Bộ kit bao gồm (1) hai hoặc nhiều dược phẩm khác nhau, ít nhất một trong số này chứa hợp chất có công thức 1; và (2) dụng cụ để giữ hai dược phẩm một cách riêng biệt, như lọ phân chia hoặc gói mỏng phân chia. Ví dụ về bộ kit như

vậy là bao gói thông thường được sử dụng để đóng gói viên nén hoặc viên nang. Bộ kit thích hợp để sử dụng các kiểu dạng bào chế khác nhau (ví dụ, dùng theo đường uống và theo đường ngoài tiêu hóa) hoặc để sử dụng các dược phẩm khác nhau với khoảng giãn cách định liều riêng biệt hoặc để chuẩn độ các dược phẩm khác nhau. Để hỗ trợ cho sự tuân thủ của bệnh nhân, bộ kit tốt hơn bao gồm các hướng dẫn sử dụng và có thể cung cấp cả biện pháp trợ giúp trí nhớ.

Để sử dụng cho bệnh nhân, tổng liều lượng hàng ngày của các hợp chất nêu trong phần yêu cầu bảo hộ và được bộc lộ tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,1mg đến khoảng 3000mg tùy thuộc vào đường dùng. Ví dụ, việc dùng theo đường uống có thể đòi hỏi tổng liều lượng hàng ngày từ 1mg đến khoảng 3000mg, trong khi liều lượng theo đường tĩnh mạch có thể chỉ đòi hỏi tổng liều lượng hàng ngày từ 0,1mg đến khoảng 300mg. Tổng liều lượng hàng ngày có thể được dùng theo một liều đơn hoặc chia ra các liều, theo hướng dẫn của bác sĩ, có thể nằm ngoài khoảng điển hình nêu trên. Mặc dù các liều lượng này được dựa trên đối tượng người trung bình có thể trọng từ khoảng 60kg đến khoảng 70kg, bác sĩ có khả năng xác định liều thích hợp cho bệnh nhân (ví dụ, trẻ em) mà thể trọng nằm ngoài phạm vi thể trọng này.

Như lưu ý ở trên, hợp chất có công thức 1 có thể được sử dụng để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh mà sự ức chế BTK được chỉ định trong các trường hợp này. Bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh như vậy thường liên quan đến trạng thái không khỏe mạnh hoặc trạng thái bất thường bất kỳ ở đối tượng mà sự ức chế BTK mang đến lợi ích điều trị cho các đối tượng này. Cụ thể hơn, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh như vậy có thể liên quan đến hệ miễn dịch và tình trạng viêm, bao gồm các phản ứng quá mẫn typ I (dị ứng) (bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh hen dị ứng và bệnh viêm da cơ địa); bệnh tự miễn (bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh đa xơ cứng, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh vẩy nến, bệnh viêm thận lupus, ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch, hội chứng Sjögren, bệnh viêm cột sống dính khớp và bệnh Behcet); bệnh ruột viêm; viêm phổi (bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính), bệnh xơ vữa động mạch, chứng huyết khối và bệnh nhồi máu cơ tim. Hợp chất có công thức 1 cũng có thể được sử dụng để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh liên quan đến sự phát triển tế bào bất thường, bao gồm các bệnh máu ác tính, như bệnh bạch cầu tủy cấp tính, bệnh

bạch cầu lympho tế bào B mãn tính, bệnh u lympho tế bào B (ví dụ, bệnh u lympho tế bào vỏ), bệnh u lympho tế bào T (ví dụ, bệnh u lympho tế bào T ngoại vi) và bệnh đa u tủy xương, cũng như bệnh ung thư biểu mô (tức là, cacxinôm), như bệnh ung thư phổi (bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ và bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ), bệnh ung thư tụy và bệnh ung thư đại tràng.

Ngoài các bệnh máu ác tính và bệnh ung thư biểu mô nêu trên, hợp chất có công thức 1 cũng có thể được sử dụng để điều trị các loại ung thư khác, bao gồm bệnh bạch cầu (bệnh bạch cầu tủy mãn tính và bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính); ung thư vú, ung thư sinh dục - tiết niệu, ung thư da, ung thư xương, ung thư tiền liệt tuyến và ung thư gan; ung thư não; ung thư thanh quản, túi mật, trực tràng, tuyến cận giáp trạng, tuyến giáp trạng, tuyến thượng thận, mô thần kinh, bàng quang, đầu, cổ, dạ dày, phế quản và thận; cacxinôm tế bào đáy, cacxinôm tế bào vảy, cacxinôm da di căn, sacôm xương, sacôm Ewing, sacôm tế bào lưới và sacôm Kaposi; u tủy xương, khối u tế bào khổng lồ, khối u tế bào đảo tụy, các khối u lymphô bào và bạch cầu hạt cấp tính và mãn tính, tế bào tóc, u tuyến, cacxinôm tủy, u tế bào ưa crôm, u thần kinh niêm, u hạch thần kinh ruột, u thần kinh giác mạc tăng sản, khối u dạng hội chứng marfan, khối u Wilms, u tinh, u buồng trứng, khối u cơ trơn, loạn sản cổ tử cung, u nguyên bào thần kinh, u nguyên bào võng mạc, hội chứng rối loạn sinh tủy, sacôm cơ vân, u não tế bào hình sao, bệnh u lympho không Hodgkin, tăng canxi huyết ác tính, đa hồng cầu nguyên phát, ung thư tuyến, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, u thần kinh đệm, bệnh u lympho và u hắc sắc tố ác tính, trong số các ung thư khác.

Ngoài bệnh ung thư, hợp chất có công thức 1 cũng có thể được sử dụng để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh khác liên quan đến sự phát triển tế bào bất thường, bao gồm bệnh tăng sinh không ác tính như phì đại tiền liệt tuyến lành tính, tái phát hẹp, tăng sản, rối loạn tăng sinh hoạt dịch, bệnh hạch bạch huyết dạng tương bào tự phát, bệnh võng mạc hoặc rối loạn tân tạo mạch khác ở mắt, trong số các bệnh khác.

Hợp chất có công thức 1 cũng có thể được sử dụng để điều trị bệnh tự miễn, rối loạn hoặc tình trạng bệnh ngoài các bệnh liệt kê ở trên. Bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh như vậy bao gồm bệnh Crohns, viêm da cơ, bệnh tiểu đường typ 1, hội chứng Goodpasture, bệnh Graves, hội chứng Guillain-Barré, bệnh Hashimoto, tổn thương mô

liên kết hỗn hợp, bệnh nhược cơ nặng, bệnh ngứa rỗ, bệnh pemphigus thông thường, thiếu máu ác tính, viêm đa cơ, xơ gan mật tiên phát, viêm động mạch thái dương, viêm loét đại tràng, viêm mạch máu và bệnh u hạt Wegener, trong số các bệnh khác.

Hợp chất có công thức 1 có thể được sử dụng để điều trị bệnh viêm, rối loạn hoặc tình trạng bệnh bao gồm bệnh hen, tình trạng viêm mãn tính, viêm tiền liệt tuyến mãn tính, viêm cầu thận, tình trạng quá mẫn, bệnh ruột viêm (viêm loét đại tràng ngoài bệnh Crohn), bệnh viêm vùng chậu, tổn thương tái tưới máu, đào thải cơ quan ghép, viêm mạch máu và hội chứng đáp ứng viêm hệ thống.

Hợp chất có công thức 1 cũng có thể được sử dụng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh cụ thể mà các bệnh này nằm trong phạm vi của một hoặc nhiều rối loạn chung mô tả ở trên, bao gồm bệnh viêm khớp. Ngoài bệnh viêm khớp dạng thấp, hội chứng Sjögren, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, SLE ở trẻ em và vị thành niên, hợp chất có công thức 1 cũng có thể được sử dụng để điều trị bệnh viêm khớp khác, bao gồm bệnh viêm cột sống dính khớp, hoại tử vô mạch, bệnh Behcet, viêm túi thanh mạc, bệnh lắng đọng tinh thể canxi pyrophosphat dihydrat (giả gút), hội chứng ống cổ tay, hội chứng Ehlers-Danlos, hội chứng đau cơ xơ hóa, bệnh thư năm hay còn gọi là ban đỏ nhiễm khuẩn cấp (Fifth disease), viêm động mạch tế bào khổng lồ, bệnh gút, viêm da cơ thiếu niên, bệnh viêm khớp dạng thấp thiếu niên, bệnh lý về cột sống thiếu niên, bệnh Lyme, hội chứng Marfan, viêm cơ, bệnh viêm xương khớp, bệnh tạo xương bất toàn, bệnh loãng xương, bệnh Paget, bệnh viêm khớp vẩy nến, hiện tượng Raynaud, bệnh viêm khớp phản ứng, hội chứng loạn dưỡng phản xạ giao cảm, bệnh xơ cứng bì, bệnh hẹp đốt sống, bệnh Still và bệnh viêm gân, trong số các bệnh khác.

Hợp chất nêu trong phần yêu cầu bảo hộ và được bộc lộ có thể được kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất có hoạt tính dược lý khác hoặc các liệu pháp trị liệu để điều trị một hoặc nhiều bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh mà BTK được chính định trong các trường hợp này, bao gồm các bệnh liên quan đến hệ miễn dịch, tình trạng viêm và sự phát triển tế bào bất thường. Ví dụ, hợp chất có công thức 1, bao gồm các hợp chất được nêu tên cụ thể trong các ví dụ và phức hợp, muối, solvat và hydrat được dùng của chúng, có thể được dùng đồng thời, tuần tự hoặc riêng biệt kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất hoặc các liệu pháp trị liệu để điều trị bệnh viêm khớp, bao gồm bệnh

viêm khớp dạng thấp và bệnh viêm xương khớp hoặc để điều trị ung thư, bao gồm các bệnh máu ác tính, như bệnh bạch cầu tủy cấp tính, bệnh bạch cầu lympho tế bào B mãn tính, bệnh u lympho tế bào B, bệnh u lympho tế bào T, bệnh đa u tủy xương và cacxinôm, như ung thư phổi, bệnh ung thư tụy và bệnh ung thư đại tràng. Sự kết hợp như vậy có thể mang lại lợi ích đáng kể trong điều trị, bao gồm ít tác dụng phụ hơn, cải thiện khả năng điều trị cho nhóm bệnh nhân được cung cấp không đầy đủ hoặc hoạt tính hiệp đồng.

Ví dụ, khi được sử dụng để điều trị bệnh viêm khớp, hợp chất có công thức 1 có thể được kết hợp với một hoặc nhiều thuốc chống viêm không nhân steroid (NSAID), thuốc giảm đau, thuốc corticosteroid, thuốc cải biến đáp ứng sinh học và liệu pháp điều trị hấp phụ miễn dịch protein-A. Theo cách khác hoặc ngoài ra, khi điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp, hợp chất có công thức 1 có thể được kết hợp với một hoặc nhiều thuốc chống thấp khớp thay đổi được bệnh (DMARD) và khi điều trị bệnh viêm xương khớp, hợp chất có công thức 1 có thể được kết hợp với một hoặc nhiều thuốc chống loãng xương.

Thuốc NSAID đại diện bao gồm apazone, aspirin, celecoxib, diclofenac (có và không có misoprostol), diflunisal, etodolac, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, meclofenamat natri, axit mefenamic, meloxicam, nabumeton, naproxen, oxaprozin, phenylbutazon, piroxicam, cholin và magie salixylat, salsalat và sulindac. Thuốc giảm đau đại diện bao gồm axetaminophen và morphin sulfat, cũng như codein, hydrocodon, oxycodon, propoxyphen và tramadol, tất cả có hoặc không có axetaminophen. Thuốc corticosteroid đại diện bao gồm betamethason, cortison axetat, dexamethason, hydrocortison, metylprednisolon, prednisolon và prednison. Thuốc cải biến đáp ứng sinh học đại diện bao gồm thuốc ức chế TNF- α , như adalimumab, etanercept và infliximab; thuốc ức chế tế bào B chọn lọc, như rituximab; thuốc ức chế IL-1, như anakinra và thuốc điều biến đồng kích thích chọn lọc, như abatacept.

Thuốc DMARD đại diện bao gồm auranofin (vàng uống), azathioprin, clorambucil, xyclophosamit, xyclosporin, vàng natri thiomalat (vàng tiêm), hydroxycloquin, leflunomide, metotrexat, minoxycilin, myophenolat mofetil,

penicillamin, sulfasalazin và thuốc ức chế JAK3 (ví dụ, tofacitinib). Thuốc chống loãng xương đại diện bao gồm bisphosphonat, như alendronat, ibandronat, risedronat và axit zoledronic; thuốc điều biến thụ thể estrogen chọn lọc, như droloxifen, lasofoxifen và raloxifen; các hocmon, như canxitonin, estrogen và hocmon tuyến cận giáp trạng; và thuốc ức chế miễn dịch như azathioprin, xyclosporin và rapamycin.

Các hỗn hợp đặc biệt hữu dụng để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp bao gồm hợp chất có công thức 1 và metotrexat; hợp chất có công thức 1 và một hoặc nhiều thuốc cải biến đáp ứng sinh học, như leflunomide, etanercept, adalimumab và infliximab; hoặc hợp chất có công thức 1, metotrexat và một hoặc nhiều thuốc cải biến đáp ứng sinh học, như leflunomide, etanercept, adalimumab và infliximab.

Để điều trị chứng huyết khối và chứng tái phát hẹp, hợp chất có công thức 1 có thể được kết hợp với một hoặc nhiều thuốc tim mạch như thuốc phong bế kênh canxi, statin, fibrat, thuốc phong bế beta, thuốc ức chế ACE và thuốc ức chế kết tập tiểu cầu.

Hợp chất có công thức 1 cũng có thể được kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất hoặc liệu pháp trị liệu để điều trị ung thư. Các hợp chất hoặc liệu pháp này bao gồm các thuốc hóa trị liệu (tức là, thuốc gây độc tế bào hoặc chống hình thành khối u) như tác nhân alkyl hóa, kháng sinh, thuốc chống chuyển hóa, tác nhân dẫn xuất từ thực vật và thuốc ức chế men topoisomeraza, cũng như thuốc hướng đích phân tử mà các thuốc này ngăn chặn sự phát triển và lan rộng của ung thư bằng cách can thiệp bằng các phân tử đặc hiệu liên quan đến sự phát triển và tiến triển của khối u. Thuốc hướng đích phân tử bao gồm cả các phân tử nhỏ và chế phẩm sinh học.

Tác nhân alkyl hóa đại diện bao gồm biscloetylamin (nitơ mù tạc, ví dụ, chlorambucil, xyclophosphamit, ifosfamid, mechlorethamin, melphalan và mù tạc uracil); aziridin (ví dụ, thiotepa); alkyl alkon sulfonat (ví dụ, busulfan); nitrosoure (ví dụ, carmustin, lomustin và streptozocin); tác nhân alkyl hóa không cổ điển (ví dụ, altretamin, dacarbazin và procarbazine); và các hợp chất platin (ví dụ, carboplatin, cisplatin, nedaplatin, oxaliplatin, satraplatin và triplatin tetranitrat).

Kháng sinh đại diện bao gồm anthracyclin (ví dụ, aclarubicin, amrubicin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin, pirarubicin, valrubicin và

zorubicin); anthraxendion (ví dụ, mitoxantron và pixantron); và streptomyces (ví dụ, actinomycin, bleomycin, dactinomycin, mitomycin C và plicamycin).

Thuốc chống chuyển hóa đại diện bao gồm thuốc ức chế dihydrofolat reductaza (ví dụ, aminopterin, metotrexat và pemetrexed); thuốc ức chế hymidylat synthaza (ví dụ, raltitrexed và pemetrexed); axit folinic (ví dụ, leucovorin); thuốc ức chế adenosin deaminaza (ví dụ, pentostatin); thuốc ức chế halogen hóa/ribonucleotit reductaza (ví dụ, cladribin, clofarabin và fludarabin); thiopurin (ví dụ, thioguanin và mercaptopurin); thuốc ức chế thymidylat synthaza (ví dụ, flouracil, capecitabin, tegafur, carmofur và floxuridin); thuốc ức chế ADN polymeraza (ví dụ, xytarabin); thuốc ức chế ribonucleotit reductaza (ví dụ, gemcitabin); tác nhân hypomethyl hóa (ví dụ, azacitidin và decitabin); và thuốc ức chế ribonucleotit reductaza (ví dụ, hydroxyure); và thuốc phân hủy asparagin (ví dụ, asparaginaza).

Tác nhân dẫn xuất từ thực vật đại diện bao gồm vinca alkaloit (ví dụ, vincristin, vinblastin, vindesin, vinzolidin và vinorelbin), podophylotoxin (ví dụ, etoposit và teniposit) và taxan (ví dụ, doxetaxel, larotaxel, ortataxel, paclitaxel và tesetaxel).

Thuốc ức chế men topoisomeraza typ I đại diện bao gồm camptothecin, như belotecan, irinotecan, rubitecan và topotecan. Thuốc ức chế men topoisomeraza typ II đại diện bao gồm amsacrin, etoposit, etoposit phosphat và teniposit, chúng là các dẫn xuất của epipodophylotoxin.

Các liệu pháp trị liệu hướng đích phân tử bao gồm các tác nhân sinh học như xytokin và các tác nhân điều hòa miễn dịch khác. Xytokin hữu dụng bao gồm interleukin-2 (IL-2, aldesleukin), interleukin 4 (IL-4), interleukin 12 (IL-12) và interferon, các loại này bao gồm nhiều hơn 23 kiểu phụ liên quan. Các xytokin khác bao gồm yếu tố kích thích tạo cụm bạch cầu hạt (CSF) (ví dụ, filgrastim) và yếu tố kích thích tạo cụm đại thực bào bạch cầu hạt (GM-CSF hoặc CSF2) (ví dụ, sargramostim, namimulab). Các tác nhân điều biến miễn dịch khác bao gồm bacillus Calmette-Guerin, levamisol và octreotit; các kháng thể đơn dòng kháng các kháng nguyên khối u, như trastruzumab và rituximab; và các vaccin ung thư, các vaccin này gây ra đáp ứng miễn dịch đối với các khối u.

Ngoài ra, thuốc hướng đích phân tử mà can thiệp bằng các phân tử đặc hiệu liên quan đến sự phát triển và tiến triển của khối u bao gồm thuốc ức chế yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGF), yếu tố tăng trưởng chuyển dạng- α ($TGF\alpha$), $TGF\beta$, heregulin, yếu tố tăng trưởng giống insulin (IGF), yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF), yếu tố tăng trưởng tế bào sừng (KGF), yếu tố kích thích tạo cụm (CSF), erythropoietin (EPO), interleukin-2 (IL-2), yếu tố tăng trưởng thần kinh (NGF), yếu tố tăng trưởng nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGF), yếu tố tăng trưởng tế bào gan (HGF), yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF), angiopoietin, thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR), thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì ở người 2 (HER2), HER4, thụ thể yếu tố tăng trưởng giống insulin 1 (IGF1R), IGF2R, thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 1 (FGF1R), FGF2R, FGF3R, FGF4R, thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGFR), tyrosin kinaza có các vùng giống globulin miễn dịch và vùng giống yếu tố tăng trưởng biểu bì 2 (Tie-2), thụ thể yếu tố tăng trưởng nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGFR), Abl, Bcr-Abl, Raf, tyrosin kinaza giống FMS 3 (FLT3), c-Kit, Src, protein kinaza c (PKC), kinaza thụ thể tropomyosin (Trk), Ret, đích động vật có vú của rapamycin (mTOR), Aurora kinaza, kinaza giống polo (PLK), protein kinaza kích hoạt bởi chất gián phân (MAPK), yếu tố chuyển dịch trung mô - biểu mô (c-MET), kinaza phụ thuộc xyclin (CDK), Akt, các kinaza được điều hòa bởi tín hiệu ngoại bào (ERK), poly(ADP) riboza polymeraza (PARP) và tác nhân tương tự.

Thuốc hướng đích phân tử đặc hiệu bao gồm thuốc điều biến thụ thể estrogen chọn lọc, như tamoxifen, toremifen, fulvestrant và raloxifen; các kháng androgen, như bicalutamit, nilutamit, megestrol và flutamit; và thuốc ức chế aromataza, như exemestan, anastrozol và letrozol. Thuốc hướng đích phân tử đặc hiệu khác bao gồm các thuốc ức chế dẫn truyền tín hiệu, như imatinib, dasatinib, nilotinib, trastuzumab, gefitinib, erlotinib, cetuximab, lapatinib, panitumumab và temsirolimus; các thuốc cảm ứng tế bào chết theo lập trình, như bortezomib; các tác nhân ngăn chặn sự tạo mạch, như bevacizumab, sorafenib và sunitinib; các tác nhân trợ giúp cho các tế bào hủy bỏ sự phá hủy hệ miễn dịch, như rituximab và alemtuzumab; và các kháng thể đơn dòng cung cấp các phân tử độc tính đến tế bào ung thư, như gemtuzumab ozogamicin, tositumomab, ^{131}I -tositumomab và ibritumomab tiuxetan.

Hoạt tính sinh học

Hoạt tính của các hợp chất làm thuốc ức chế BTK có thể được xác định bằng nhiều phương pháp, bao gồm các phương pháp *in vitro* và *in vivo*. Thử nghiệm *in vitro* sau đánh giá về khả năng của hợp chất thử nghiệm trong việc ức chế quá trình phosphoryl hóa qua trung gian bởi BTK của nền đánh dấu bằng FAM, 5-FAM-EEPLYWSFPAKKK-NH₂.

BTK tinh khiết có thể thu được như sau (dòng vô tính SBVC-1603_9P được sử dụng). Trình tự cADN mã hóa các gốc từ 382 đến 659 của BTK người được tách dòng vào trong vector pSXB4. Cấu trúc này tạo ra sự dung hợp dịch mã bên trong khung với protein Glutathion-S-Transferaza (GST) để sử dụng trong tinh chế ái lực. Protein dung hợp dẫn xuất từ cấu trúc này chứa trình tự nhận dạng proteaza để giải phóng BTK từ thể ái lực GST. Nguyên liệu baculovirut hiệu giá cao, được tạo ra nhờ sử dụng hệ Bac-to-Bac® (Invitrogen), được sử dụng để biểu hiện protein tái tổ hợp trong các tế bào *Spodoptera frugiperda* Sf9 trong các túi Wave thể tích 10L. Protein tái tổ hợp được tách từ các phần chiết tế bào bằng cách cấy chuyển trên Glutathion Sepharosa 4B (GE Healthcare) và phần BTK được giải phóng từ thể ái lực GST thông qua việc xử lý bằng men PreScission proteaza. Protein tái tổ hợp BTK được tinh chế thêm bằng phương pháp sắc ký loại trừ kích thước (HiLoad 16/60 Superdex 200, GE Healthcare) trong dung dịch đệm chứa 20mM Hepes (pH 7,4), 50mM NaCl, 10mM MgCl₂, 0,25mM TCEP và 0,1mM EDTA. Độ tinh khiết của phân được đánh giá bằng phương pháp SDS PAGE và các phần protein đỉnh điểm được gộp chung lại và được cô nhờ sử dụng các thiết bị lọc ly tâm Amicon Ultra-15 (Millipore).

Các đặc tính ức chế của các hợp chất liên quan đến BTK được xác định nhờ sử dụng định dạng đĩa 384 lỗ màu đen trong hệ dung dịch đệm chứa 50mM Hepes, 10mM NaCl, 10mM MgCl₂, 0,2mM EDTA, Brij35® 0,01%, 1mM DTT và 0,1mg/mL BSA ở độ pH 7,3. Hợp chất thử nghiệm được điều chế trong DMSO sử dụng các dung dịch pha loãng hàng loạt 2 lần cho 11 điểm dữ liệu, các dung dịch pha loãng này được bổ sung vào dung dịch đệm sao cho mỗi một dung dịch pha loãng chứa DMSO 3%. Để khởi đầu thử nghiệm, 5μL của 3μM 5FAM-EEPLYWSFPAKKK-NH₂ (trong dung dịch đệm), 5μL hợp chất thử nghiệm pha loãng (DMSO 3% trong dung dịch đệm) và

5 μ L của 9nM BTK và 150 μ M ATP trong dung dịch đệm được kết hợp vào trong mỗi một lỗ. Hỗn hợp phản ứng được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 60 phút và sau đó được làm dừng bằng cách bổ sung 25 μ L 50mM EDTA. Để định lượng nền đánh dấu huỳnh quang và sản phẩm sau phản ứng, đĩa thử nghiệm được nạp lên Caliper LC-3000, dụng cụ này xác định tỷ lệ % chuyển đổi bằng phương pháp tách dựa vào kỹ thuật vi lỏng. Các giá trị IC₅₀ tương ứng được tính toán bằng cách vẽ đường cong phi tuyến tính về các nồng độ hợp chất và tỷ lệ % ức chế theo phương trình IC₅₀ chuẩn và được thông báo là pIC₅₀, tức là -log(IC₅₀), trong đó IC₅₀ là nồng độ mol tại mức ức chế 50%.

Ví dụ thực hiện sáng chế

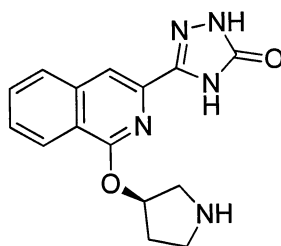
Các ví dụ sau dự định để minh họa và không làm hạn chế và thể hiện các phương án cụ thể của sáng chế này.

Phổ cộng hưởng từ (NMR) hạt nhân ¹H thu được đối với nhiều hợp chất trong các ví dụ sau. Các dịch chuyển hóa học đặc trưng (δ) được đưa ra theo phần triệu so với tetrametylsilan sử dụng các thuật ngữ viết tắt theo quy ước để gọi tên các đỉnh điểm chính, bao gồm s (vạch đơn), d (vạch đôi), t (vạch ba), q (vạch bốn), m (đa vạch) và br (vạch rộng). Các thuật ngữ viết tắt sau được sử dụng cho các dung môi thông thường: CDCl₃ (deuterocloroform), DMSO-*d*₆ (deuterodimetylsulfoxit), CD₃OD (deuterometanol), CD₃CN (deuteroaxetonitril) và THF-*d*₈ (deuterotetrahydrofuran). Phổ khối (M+H) được ghi nhờ sử dụng phương pháp ion hóa bằng phun điện (ESI-MS) hoặc ion hóa hóa học tại áp suất khí quyển (APCI-MS).

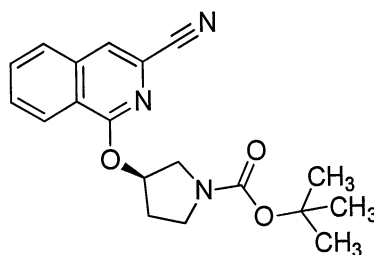
Trường hợp được chỉ rõ, các sản phẩm của một số ví dụ điều chế và ví dụ được tinh chế bằng phương pháp HPLC khởi phát bởi khối lượng (Bơm: WatersTM 2525; MS: ZQTM; Phần mềm: MassLynxTM), phương pháp sắc ký nhanh hoặc phương pháp sắc ký lớp mỏng điều chế (TLC). Phương pháp sắc ký pha đảo tốt hơn được tiến hành thực hiện trên cột (ví dụ, cột GeminiTM 5 μ m C18 110Å, AxiaTM, 30 x 75mm, 5 μ m) trong điều kiện axit (“phương thức axit”) rửa giải bằng ACN và các pha nước động lần lượt chứa axit trifloaxetic (TFA) 0,035% và 0,05%, hoặc trong điều kiện bazơ (“phương thức bazơ”) rửa giải bằng nước và các pha động nước/axetonitril tỷ lệ 20/80

(thể tích/thể tích), cả hai đều chứa 10mM NH_4HCO_3 . Phương pháp TLC điều chế tốt hơn được tiến hành thực hiện trên các bản silicagel 60 F₂₅₄. Sau khi tách phân lập bằng phương pháp sắc ký, dung môi được loại bỏ và sản phẩm thu được bằng cách sấy khô trong thiết bị bay hơi ly tâm (ví dụ, GeneVacTM), thiết bị bay hơi kiểu quay, bình chân không, v.v.. phản ứng trong môi trường khí quyển trơ (ví dụ, nitơ) hoặc khí quyển phản ứng (ví dụ, H_2) tốt hơn được tiến hành thực hiện tại áp suất khoảng 1 atmôphe (14,7 psi).

Ví dụ điều chế x1: (R)-3-(1-(pyrolidin-3-yloxy)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

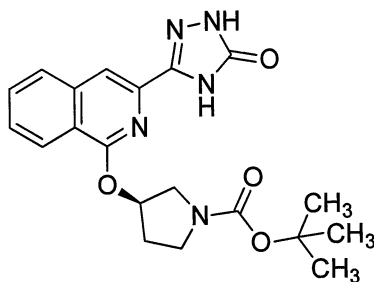


Bước A: (R)-tert-butyl 3-((3-cyanoisoquinolin-1-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat



Hỗn hợp của (R)-tert-butyl 3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (496mg, 2,65mmol) trong NMP (4mL) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng NaH (106mg, 2,65mmol) và khuấy trong thời gian 1 giờ. Tiếp theo, 1-cyanoisoquinolin-3-carbonitril (500mg, 2,65mmol) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 15 phút và sau đó, gia nhiệt ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 15 phút trong lò phản ứng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng thô chứa hợp chất nêu ở phần đề mục được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước B: (R)-tert-butyl 3-((3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat

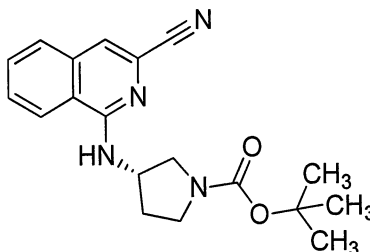


Bổ sung ethyl hydrazinacboxylat (1,104g, 10,60mmol) vào (*R*)-*tert*-butyl 3-((3-xyanoisoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-cacboxylat thô. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 175°C trong thời gian qua đêm và sau đó, làm lạnh và pha loãng bằng EtOAc. Rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước C: (R)-3-(1-(pyrrolidin-3-yloxy)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

Bổ sung lượng tối thiểu của NMP và TFA (2mL) vào (*R*)-*tert*-butyl 3-((3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-cacboxylat thô. Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient gồm từ 15 đến 22% ACN trong nước (phương thức axit) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (229mg, 29% qua 3 bước).

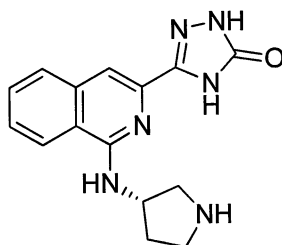
Ví dụ điều chế x2: (S)-tert-butyl 3-((3-xyanoisoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-cacboxylat



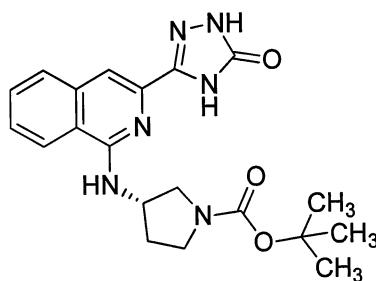
Hỗn hợp của (*S*)-*tert*-butyl 3-aminopyrrolidin-1-cacboxylat (434mg, 2,333mmol) trong NMP (2,5mL) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng NaH (93mg, 2,333mmol) và khuấy trong thời gian 1 giờ. Tiếp theo, 1-cloisoquinolin-3-cacbonitril (400mg, 2,121mmol) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ

trong phòng trong thời gian 15 phút và sau đó, gia nhiệt ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 15 phút trong lò phản ứng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng thô chứa hợp chất nêu ở phần đề mục được sử dụng không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 339,4.

Ví dụ điều chế x3: *(S)*-3-(1-(pyrolidin-3-ylamino)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on



Bước A: *(S)*-tert-butyl 3-((3-(5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-carboxylat

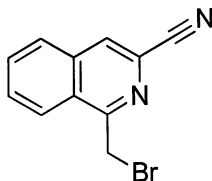


Bổ sung NMP (2mL) và etyl hydrazincacboxylat (883mg, 8,484mmol) vào hỗn hợp phản ứng thô chứa *(S)*-tert-butyl 3-((3-xyanoisoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-cacboxylat (717mg). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 175°C trong thời gian qua đêm và sau đó, làm lạnh, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng NH₄Cl nước. Lớp hữu cơ được tách và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

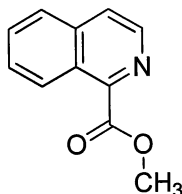
Bước B: *(S)*-3-(1-(pyrolidin-3-ylamino)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on

Bổ sung DCM (3mL) và TFA (1mL) vào *(S)*-tert-butyl 3-((3-(5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-cacboxylat thô. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient gồm từ 5 đến 30% ACN trong nước (phương thức axit) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (8mg).

Ví dụ điều chế x4: 1-(bromometyl)isoquinolin-3-cacbonitril

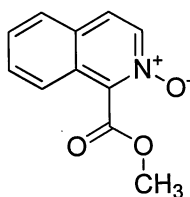


Bước A: Metyl isoquinolin-1-cacboxylat

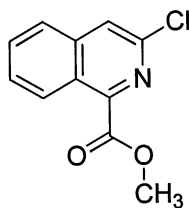


Bổ sung axit sulfuric đặc (15mL) vào dung dịch của axit isoquinolin-1-cacboxylic (10g, 57,74mmol) trong MeOH (150mL) ở nhiệt độ 0°C. Làm ấm hỗn hợp tới nhiệt độ 65°C và khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 24 giờ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được phân thành DCM và nước NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được tách và làm khô bằng Na₂SO₄ và làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là dầu màu vàng (11,2g, 100%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 188.

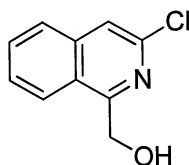
Bước B: 1-(metoxycacbonyl)isoquinolin 2-oxit



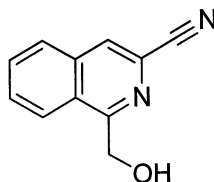
Bổ sung axit 3-cloperoxybenzoic (15,5g, 89,7mmol) vào huyền phù của metyl isoquinolin-1-cacboxylat (11,2g, 59,8mmol) trong DCM (150mL) ở nhiệt độ 0°C. Làm ấm hỗn hợp tới nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Làm dừng phản ứng bằng nước NaHCO₃ bão hòa và chiết hỗn hợp bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách và làm khô bằng Na₂SO₄ và làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ và EtOAc (1:1) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu trắng (9,5g, 78%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 204.

Bước C: Metyl 3-cloisoquinolin-1-cacboxylat

Hỗn hợp của 1-(metoxycacbonyl)isoquinolin 2-oxit (9,5g, 46,75mmol) và POCl₃ (50mL) được gia nhiệt tới nhiệt độ 100°C trong thời gian 4 giờ. Sau đó, làm mát hỗn hợp phản ứng và cô đặc và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ và EtOAc (15:1) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu trắng (5,1g, 49%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 222.

Bước D: (3-cloisoquinolin-1-yl)metanol

Bổ sung NaBH₄ (2,17g, 57,5mmol) vào dung dịch của metyl 3-cloisoquinolin-1-cacboxylat (5,1g, 23,0mmol) trong MeOH (50mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Lọc hữu cơ được tách và làm khô bằng Na₂SO₄ và làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu vàng (3,94g, 88%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 194.

Bước E: 1-(hydroxymetyl)isoquinolin-3-cacbonitril

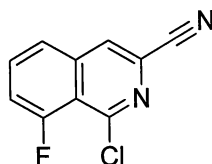
Huyền phù của (3-cloisoquinolin-1-yl)metanol (1,0g, 5,17mmol), kẽm xyanua (672mg, 5,68mmol), Pd₂(dba)₃ (190mg, 0,21mmol), XPhos (241mg, 0,52mmol) trong DMF (15mL) được gia nhiệt tới nhiệt độ 150°C trong thời gian 1 giờ trong môi trường khí quyển nitơ trong lò phản ứng vi sóng. Sau đó, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng

nước và chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được tách và làm khô bằng Na_2SO_4 và làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ và EtOAc (4:1) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu vàng (330mg, 34%). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 185,1.

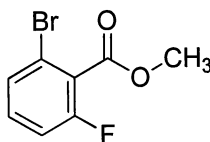
Bước F: 1-(bromometyl)isoquinolin-3-cacbonitril

Huyền phù của 1-(hydroxymetyl)isoquinolin-3-cacbonitril (0,150g, 0,814mmol) trong THF (0,8mL) và được xử lý bằng PBr_3 (0,814mL, 0,814mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó, rót lên nước đá và trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Làm ấm hỗn hợp tới nhiệt độ trong phòng và chiết bằng EtOAc (20mL). Pha hữu cơ được tách, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu vàng. Sản phẩm thô được làm khô trong điều kiện chân không cao và được sử dụng không cần tinh chế thêm (0,15g, 75%). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 247,5.

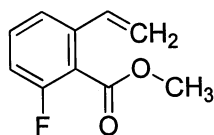
Ví dụ điều chế x5: 1-clo-8-floisoquinolin-3-cacbonitril



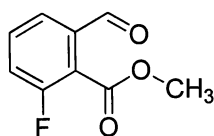
Bước A: metyl 2-bromo-6-flobenzoat



Bổ sung từng giọt metyl iodua (51,83g, 0,365mol) vào dung dịch axit 2-bromo-6-flobenzoic (50g, 0,229mol) và kali cacbonat (31,6g, 0,229mol) trong *N,N*-dimetylformamit (250mL) trong thời gian 30 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp tạo ra bằng nước (500mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 300mL). Lóp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước HCl 1M (100mL), làm khô bằng khan Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (53g, 99,7%).

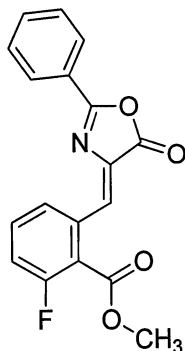
Bước B: metyl 2-flo-6-vinylbenzoat

Bổ sung Pd(dppf)Cl₂ (5g, 6,84mmol) và natri cacbonat (69g, 0,684mol) vào dung dịch của metyl 2-bromo-6-flobenzoat (53g, 0,228mol) và kali triflo(vinyl)borat (33,63g, 0,251mol) trong dioxan và H₂O (tỷ lệ 3:1, 600mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 100°C trong thời gian 12 giờ trong môi trường khí quyển nitơ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không, pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 x 200mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng khan Na₂CO₃, lọc và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradient gồm EtOAc (1-100%) và PE để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (31,4g, 76,5%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,45-7,36 (m, 2H), 7,03-7,02 (m, 1H), 6,88-6,81 (m, 1H), 5,77-5,73 (m, 1H), 5,41-5,39 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 3,95(s, 3H).

Bước C: metyl 2-flo-6-formylbenzoat

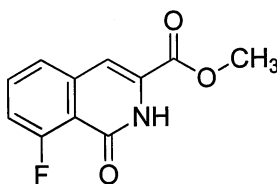
Thổi O₃ vào trong dung dịch của metyl 2-flo-6-vinylbenzoat (31g, 0,172mol) trong diclometan khô (300mL) ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút. Tiếp theo, thổi khí nitơ vào trong dung dịch cho tới khi dung dịch trở nên không màu. Dimetylsulfan (84,13g, 1,36mol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch, sau đó làm ấm dung dịch lên tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 2 giờ. Sau đó, rửa hỗn hợp bằng nước (30mL) và chiết bằng DCM (3 x 300mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradient gồm EtOAc (10-100%) và PE để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (21g, 67%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,01 (s, 1H), 7,65-7,63 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,56-7,53 (dd, *J*₁=5,2 Hz, *J*₂=8,0 Hz, 1H), 7,35-7,30 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

Bước D: (Z)-metyl 2-flo-6-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-yliden)metyl) benzoat



Bước này được tiến hành trong 5 mẻ riêng biệt. Đối với mỗi mẻ, dung dịch của metyl 2-flo-6-formylbenzoat (3g, 16,5mmol), axit 2-benzamidoaxetic (3,6, 20mmol) và natri axetat (1,62g, 19,7mmol) trong anhydrit axetic (30 mL) được gia nhiệt tới nhiệt độ 100°C trong lò phản ứng vi sóng (100W, 150psi) trong môi trường khí quyển nitơ trong thời gian 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (100mL) và rửa bằng dung dịch nước Na₂CO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ kết hợp được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu nâu, chất rắn này được sử dụng không cần tinh chế thêm (15 g). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 326,2.

Bước E: metyl 8-flo-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-cacboxylat

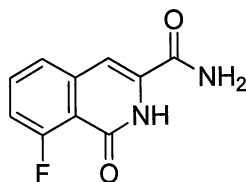


Dung dịch của (Z)-metyl 2-flo-6-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-yliden)metyl) benzoat thô (15g) và kali hydroxit (2,58g, 46mmol) trong anhydrit axetic (150mL) được gia nhiệt tới nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần còn lại được pha loãng bằng nước (30mL). Trung hòa hỗn hợp tạo ra bằng dung dịch nước HCl 1M (100mL) và lọc. Chất rắn được làm khô trong chân không để tạo ra axit 8-flo-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-cacboxylic (4g, ESI-MS m/z [M+H]⁺ 208,0) mà hợp chất này được chuyển đổi thành metyl este như được mô tả dưới đây. Phần dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô mà sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng

gradient gồm EtOAc (30-100%) và PE để tạo ra mẻ thứ nhất của hợp chất nêu ở phần đề mục (2g, 19,6%). ESI-MS m/z $[M+H]^+ = 222,1$.

Bổ sung SOCl_2 (20mL) vào dung dịch của axit 8-flo-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-carboxylic (4g, 19,3mmol) trong MeOH (100mL) ở nhiệt độ 0°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó, gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 5 giờ. Sau đó, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng ete dầu mỏ và etyl axetat (gradient gồm PE/EtOAc = 1:1-1:2) để tạo ra mẻ thứ hai của hợp chất nêu ở phần đề mục (3g, 80%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,19 (s, 1H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 3,89 (s, 3H).

Bước F: 8-flo-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-carboxamit

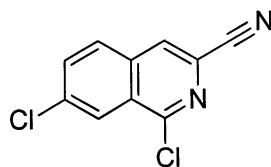


Bổ sung methyl 8-flo-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-carboxylat (5g, 15mmol) vào bình chứa NH_3/MeOH (140mL). Bình được đậy kín và khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó, gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục, hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế thêm (5g, 85%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,26 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82-7,81 (m, 1H), 7,61-7,59 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H).

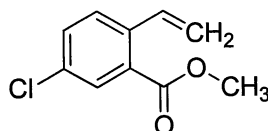
Bước G: 1-clo-8-floisoquinolin-3-carbonitril

Dung dịch của 8-flo-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-carboxamit (5g, 5,5mmol) trong POCl_3 (46,23g) được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 4 giờ và sau đó, cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng ete dầu mỏ và etyl axetat (gradient gồm PE/EtOAc = 5:1-2:1) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (3,2g, 35%). ESI-MS m/z $[M+H]^+ 207,1$.

Ví dụ điều chế x6: 1,7-dicloisoquinolin-3-carbonitril

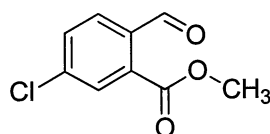


Bước A: metyl 5-clo-2-vinylbenzoat



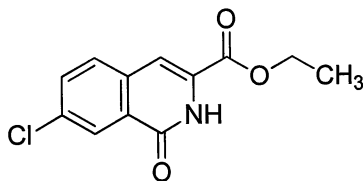
Huyền phù được khuấy của metyl 2-bromo-5-clobenzoat (10g, 40,08mmol), kali triflo(vinyl)borat (8,05g, 60,12mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,64g, 2,0mmol) và natri cacbonat (8,5g, 80,16mmol) trong dioxan (150mL) và nước (15mL) được hồi lưu trong thời gian 8 giờ trong môi trường khí quyển nitơ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được lọc, cô đặc và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng ete dầu mỏ và etyl axetat (gradient gồm PE/EtOAc = 100:1-50:1) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (31,4g, 76,4%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,80 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 5,57 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 5,31 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

Bước B: metyl 5-clo-2-formylbenzoat



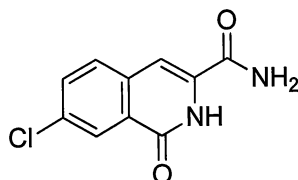
Thổi O₃ vào trong dung dịch của metyl 5-clo-2-vinylbenzoat (16,3g, 82,89mmol) trong DCM khô (250mL) ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút. Tiếp theo, thổi khí nitơ vào trong dung dịch cho tới khi dung dịch trở nên không màu. Dimetylsulfan (10,3g, 165,79mmol) được bổ sung từng giọt vào đó. Làm ấm hỗn hợp tạo ra tới nhiệt độ trong phòng, khuấy trong thời gian 2 giờ và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ và etyl axetat (PE/EtOAc=40:1) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu trắng (10g, 60%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,52 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J*=8,0 Hz và 2,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

Bước C: etyl 7-clo-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-cacboxylat



Bổ sung dung dịch của metyl 5-clo-2-formylbenzoat (5,0g, 25mmol) và etyl 2-isoxynoaxetat (2,85g, 25mmol) trong DMF (60mL) vào hỗn hợp được khuấy của NaH (1,81g, 30,3mmol) trong DMF (20mL) ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 20 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 2 giờ. Độ pH của hỗn hợp được hiệu chỉnh tới 7,0 bằng axit axetic (10%) và chiết hỗn hợp bằng DCM (3 x 200mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối (200mL), làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel, rửa giải bằng ete dầu mỏ và etyl axetat (gradient gồm PE/EtOAc = 15:1-5:1) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (2,0g, 31%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 252,1.

Bước D: 7-clo-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-carboxamit



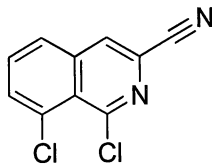
Etyl 7-clo-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-cacboxylat (580mg, 2,30mmol) được hòa tan trong NH₃/MeOH (4,0M, 15mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Rửa phần còn lại thu được bằng ete dầu mỏ và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (200mg, 38%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 223,1.

Bước E: 1,7-dicloisoquinolin-3-cacbonitril

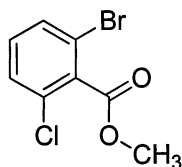
Dung dịch của 7-clo-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-carboxamit (550mg, 2,46mmol) trong POCl₃ (10mL) được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 6 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng ete dầu mỏ và etyl axetat (PE/EA=30:1) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (450mg, 81,8%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

ppm 8,35 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J=1,6$ Hz và 8,0 Hz, 1H).

Ví dụ điều chế x7: 1,8-dicloisoquinolin-3-cacbonitril

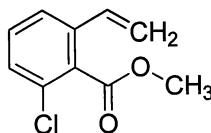


Bước A: methyl 2-bromo-6-clobenzoat



Bổ sung methyl iodua (11,2g, 0,081mol) từng giọt vào dung dịch của axit 2-bromo-6-clobenzoic (9,5g, 0,041mol) và kali cacbonat (8,6g, 0,061mol) trong *N,N*-dimetylformamit (50mL) trong thời gian 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3,5 giờ và sau đó, pha loãng bằng nước (500mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 300mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng dung dịch nước HCl 1M (100mL), làm khô bằng khan Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (10,0g, 99,4%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,413 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,137 (t, $J=8$ Hz, 1H), 3,9 (s, 3H).

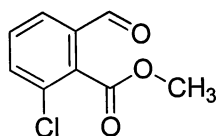
Bước B: methyl 2-clo-6-vinylbenzoat



Bổ sung Pd(dppf)Cl_2 (739mg, 0,906mmol) và natri cacbonat (6,4g, 0,06mol) vào dung dịch của methyl 2-bromo-6-clobenzoat (7,5g, 0,03mol) và kali triflo(vinyl)borat (6,07g, 0,045mol) trong dioxan và H_2O (10:1, 100mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 100°C trong thời gian 12 giờ trong môi trường khí quyển nitơ. Sau đó, cô đặc hỗn hợp trong chân không và pha

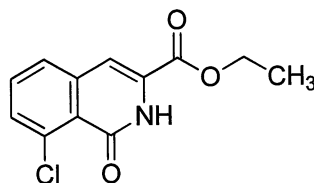
loãng bằng nước. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng khan Na_2CO_3 , lọc và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradient gồm EtOAc (0-90%) và PE để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (6,7g, 85%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,39-7,41 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 6,55-6,62 (m, 1H), 5,68 (d, $J=17,2$ Hz, 1H), 5,31 (d, $J=11,2$ Hz, 1H).

Bước C: metyl 2-clo-6-formylbenzoat



Thổi O_3 vào trong dung dịch của metyl 2-clo-6-vinylbenzoat (6,7g, 34mmol) trong DCM khô (100mL) ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút. Tiếp theo, thổi khí nitơ vào trong dung dịch cho tới khi dung dịch trở nên không màu. Dimetylsulfan (4,3g, 68mmol) được bổ sung từng giọt vào đó và làm ấm hỗn hợp tạo ra tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 2 giờ. Sau đó, rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước (30mL) và chiết bằng DCM (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradient gồm EtOAc (0-90%) và PE để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (3,8g, 56%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9,89 (s, 1H), 7,728 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,606 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,489 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

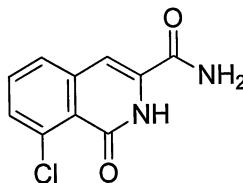
Bước D: etyl 8-clo-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-carboxylat



Bổ sung metyl 2-clo-6-formylbenzoat (2,7g, 13,6mmol) và etyl 2-isoxynoaxetat (1,55g, 13,6mmol) trong DMF (5mL) vào dung dịch của NaH (652,8mg, 16,32mmol) trong DMF (20mL) ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 20 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 30 phút nữa. Sau đó, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (100mL) và rửa bằng dung dịch nước Na_2CO_3

bão hòa. Pha hữu cơ được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradient gồm EtOAc (0-90%) và PE để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (0,5g, 15,6%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 252,1.

Bước E: 8-clo-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-carboxamit

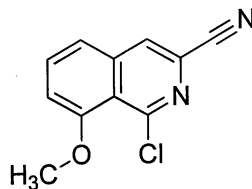


Bổ sung etyl 8-clo-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-carboxylat (500mg, 1,99mmol) vào bình chứa $NH_3/MeOH$ (10mL). Bình được đậy kín và khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục, hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế thêm (0,5g, 98%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 223,1.

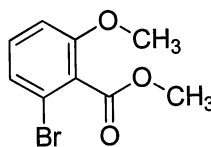
Bước F: 1,8-dicloisoquinolin-3-carbonitril

Dung dịch của 8-clo-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-carboxamit (0,5g, 1,99mmol) trong $POCl_3$ (10mL) được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Sau đó, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng ete dầu mỏ và etyl axetat (gradient gồm $PE/EtOAc = 5:1-2:1$) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (200mg, 40%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 223,1.

Ví dụ điều chế x8: 1-clo-8-metoxisoquinolin-3-carbonitril

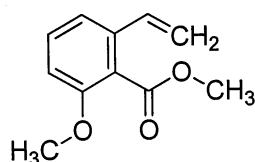


Bước A: metyl 2-bromo-6-metoxybenzoat



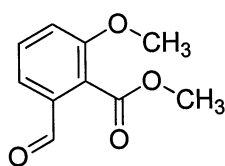
Bổ sung K_2CO_3 (24,8g, 0,176mol) và CH_3I (37g, 0,264mol) vào hỗn hợp của axit 2-bromo-6-metoxibenzoic (40g, 0,176mol) trong DMF (300mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian qua đêm. Làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước HCl 1M và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3 x 300mL). Làm khô pha hữu cơ được bằng $MgSO_4$ và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (41g, 99%).

Bước B: metyl 2-metoxi-6-vinylbenzoat



Bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (2,63g, 0,0036mol) và Na_2CO_3 (25,4g, 0,24mol) vào hỗn hợp của metyl 2-bromo-6-metoxibenzoat (30g, 0,12mol) và kali triflo(vinyl)borat (18g, 0,13mol) trong dioxan và H_2O (tỷ lệ 5:1, 360mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ $100^\circ C$ trong thời gian 12 giờ trong môi trường khí quyển nitơ. Sau đó, cô đặc hỗn hợp trong chân không, pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng khan Na_2CO_3 , lọc và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradient gồm ete dầu mỏ (1-2%) và EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (22g, 95%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,33 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,67 (dd, $J=11,0, 17,4$ Hz, 1H), 5,75 (d, $J=17,4$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (s, 3H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 193.

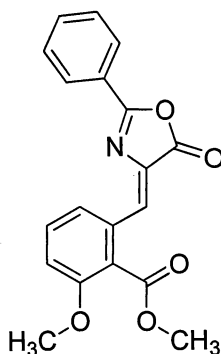
Bước C: metyl 2-formyl-6-metoxibenzoat



Thổi O_3 vào trong dung dịch của metyl 2-metoxi-6-vinylbenzoat (22g, 0,11mol) trong DCM khan (400mL) ở nhiệt độ $-78^\circ C$ trong thời gian 30 phút. Tiếp theo, thổi khí nitơ vào trong dung dịch cho tới khi dung dịch trở nên không màu.

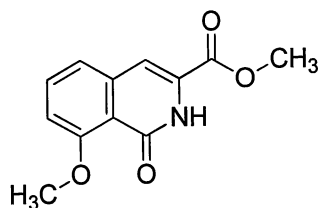
Dimethylsulfan (20mL) được bổ sung từng giọt vào đó và làm ấm hỗn hợp tạo ra tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được rửa bằng nước (30mL) và lớp nước được chiết bằng DCM (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradient gồm EtOAc (0-90%) và PE để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (11,8g, 53,6%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,97 (s, 1H), 7,56 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).

Bước D: (Z)-metyl 2-metoxi-6-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-yliden)metyl)benzoat



Bổ sung axit 2-benzamidoaxetic (1,77g, 9,88mmol) và NaOAc (810mg, 9,88mmol) vào dung dịch của metyl 2-formyl-6-metoxibenzoat (1,6g, 8,24mmol) trong anhydrit axetic (10mL). Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ 100°C trong lò phản ứng vi sóng. Chất hỗn hợp phản ứng được phân thành EtOAc (30mL) và H₂O (50mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước Na₂CO₃ bão hòa (5 x 30mL), làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (7g). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 338,1.

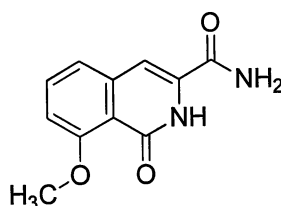
Bước E: metyl 8-metoxi-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-carboxylat



Bổ sung KOH (2,1g, 37,35mmol) vào dung dịch của (Z)-metyl 2-metoxi-6-((5-oxo-2-phenyloxazol-4(5H)-yliden)metyl)benzoat (4,2g, 12,45mmol) trong MeOH

(50mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ và phần còn lại được phân thành nước (30mL) và EtOAc (20mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, cô đặc trong chân không, hiệu chỉnh tới độ pH=3 bằng dung dịch HCl 4M trong MeOH và cô đặc. Chất rắn màu nâu tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng ete dầu mỏ và etyl axetat (gradient gồm PE/EtOAc = 5:1-1:1) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (1g, 26,3% trong 2 bước). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,55 (s, 1H), 7,58 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,12 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,97 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,67 (s, 1H), 4,01 (s, 3H).

Bước F: 8-metoxi-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-carboxamit

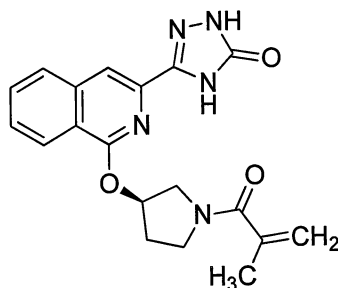


Bổ sung methyl 8-metoxi-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-carboxylat (800mg, 3,43mmol) vào bình chứa NH_3/MeOH (20mL). Bình được đậy kín và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 16 giờ. Sau đó, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục, hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế thêm (800mg). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,22 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,19-7,22 (m, 2H), 7,09 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 219.

Bước G: 1-clo-8-metoxiisoquinolin-3-carbonitril

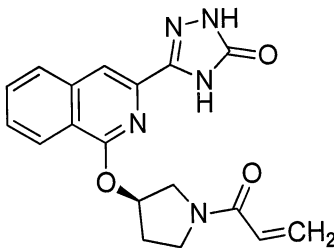
ung dịch của 8-metoxi-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-3-carboxamit (800mg, 3,66mmol) trong POCl_3 (40mL) được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Sau đó, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (660mg, 82%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,98 (s, 1H), 7,78 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,48 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 4,05 (s, 3H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 219.

Ví dụ 1: (R)-3-(1-((1-metacryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on



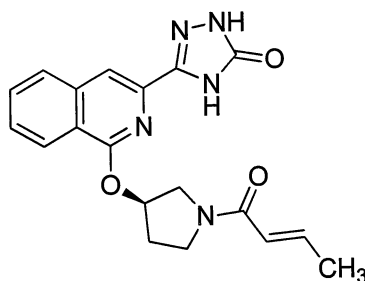
Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (0,023mL, 0,202mmol) ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo bằng metacryloyl clorua (21,10mg, 0,202mmol) vào dung dịch của (R)-3-(1-(pyrrolidin-3-yloxy)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (30mg, 0,101mmol) trong DCM (3mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian qua đêm, thao tác này dẫn đến sự chuyển đổi một chút nguyên liệu khởi đầu. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng lượng dư của 2,6-dimethylpyridin và metacryloyl clorua, được khuấy trong thời gian 30 phút và cô đặc. Phần còn lại được xử lý bằng MeOH và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient gồm từ 25 đến 45% ACN trong nước (phương thức axit) để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở phần đề mục (6mg, 16%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (các chất đồng phân quay được quan sát) δ ppm 1,83 (s, 1,5 H), 1,89 (s, 1,5H), 2,10-2,75 (m, 2 H), 3,50-4,24 (m, 4 H), 5,10- 5,40 (m, 2 H), 6,14 (d, *J*=12,38 Hz, 1 H), 7,62-7,70 (m, 1 H), 7,81 (t, *J*=7,58 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,01 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H), 8,11-8,22 (m, 1 H), 11,80 (s, 1 H), 12,04 (d, *J*=14,40 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 366,5.

Ví dụ 2: (R)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on



Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (5,80 μ L, 0,050mmol) ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo bằng acryloyl clorua (8,08 μ L, 0,100mmol) vào dung dịch của (*R*)-3-(1-(pyrolidin-3-yloxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on (11mg, 0,037mmol) trong DCM (3mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian qua đêm, tạo ra chất rắn màu trắng. Các chất rắn được lọc và sấy khô để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (4mg, 23%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 2,22-2,51 (m, 2 H), 3,09-3,17 (m, 1 H), 3,68-3,91 (m, 2 H), 3,94 (br s, 1 H), 4,06 (d, *J*=12,13 Hz, 1 H), 5,60-5,76 (m, 1 H), 5,98 (br s, 1 H), 6,06 (br s, 1 H), 7,47-7,62 (m, 1 H), 7,62-7,74 (m, 1 H), 7,79 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H), 7,92 (d, *J*=3,79 Hz, 1 H), 8,15 (d, *J*=8,08 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 352,0.

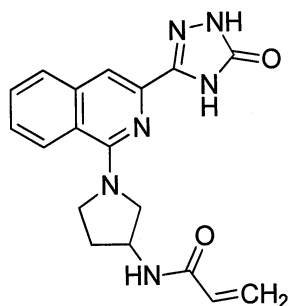
Ví dụ 3: (*R,E*)-3-(1-((1-(*but*-2-enoyl)pyrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on



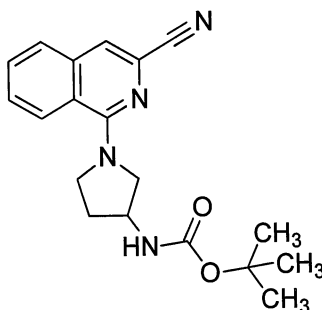
Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (0,016mL, 0,136mmol) ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo bằng (*E*)-but-2-enoyl clorua (28,5mg, 0,273mmol) vào dung dịch của (*R*)-3-(1-(pyrolidin-3-yloxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on (30mg, 0,101mmol) trong DCM (3mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian qua đêm, thao tác này dẫn đến sự chuyển đổi một chút nguyên liệu khởi đầu. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng lượng dư của 2,6-dimethylpyridin và (*E*)-but-2-enoyl clorua, khuấy trong thời gian 30 phút và cô đặc. Làm dừng phản ứng bằng MeOH và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient gồm từ 25 đến 45% ACN trong nước (phương thức axit) để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở phần đề mục (10mg, 20%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (các chất đồng phân quay được quan sát) δ ppm 1,81 (d, *J*=1,52 Hz, 1,5H), 1,86 (d, *J*=1,52 Hz, 1,5H), 2,19-2,70 (m, 2 H), 3,59-4,11 (m, 4 H), 6,14 (m, 0,5 H), 6,22 (m, 0,5 H), 6,27 (dd, *J*=15,16 Hz, 1,77 Hz, 0,5 H), 6,37 (dd, *J*=15,16, 1,77 Hz, 0,5 H), 6,63-

6,77 (m, 1 H), 7,61-7,70 (m, 1 H), 7,77-7,84 (m, 1 H), 7,99 (d, $J=3,03$ Hz, 1 H), 8,02 (d, $J=9,09$ Hz, 1 H), 8,16 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H), 11,80 (br s, 1 H), 12,05 (d, $J=4,04$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 366,5.

Ví dụ 4: N-(1-(3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)pyrrolidin-3-yl)acrylamit

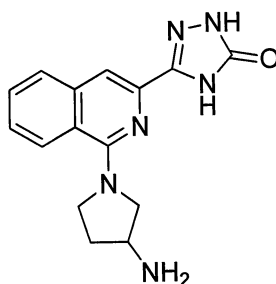


Bước A: tert-butyl (1-(3-cyanoisoquinolin-1-yl)pyrrolidin-3-yl)cacbamát



Hỗn hợp của 1-cyanoisoquinolin-3-carbonitril (438mg, 2,322mmol), *tert*-butyl pyrrolidin-3-ylcacbamát (519mg, 2,79mmol) và Et_3N (0,653mL, 4,64mmol) trong NMP (3mL) được gia nhiệt tới nhiệt độ 160°C trong thời gian 30 phút trong lò phản ứng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng thô chứa hợp chất nêu ở phần đề mục được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước B: 3-(1-(3-aminopyrrolidin-1-yl)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

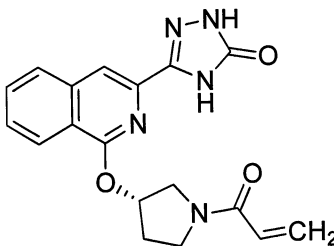


Bổ sung ethyl hydrazincacboxylat (242mg, 2,323mmol) trong NMP (5mL) vào hỗn hợp phản ứng thô chứa *tert*-butyl (1-(3-xyanoisoquinolin-1-yl)pyrrolidin-3-yl)cacbammat (786mg). Gia nhiệt huyền phù thu được tới nhiệt độ 175°C trong thời gian qua đêm và sau đó, làm lạnh, pha loãng bằng MeOH và lọc. Sản phẩm thô được tinh chế sử dụng phương pháp HPLC khởi phát bởi khối lượng, rửa giải bằng gradient gồm từ 20 đến 45% ACN trong nước (phương thức axit). Các phần chứa sản phẩm được cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (117mg, 17,0% trong 2 bước). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 297,5.

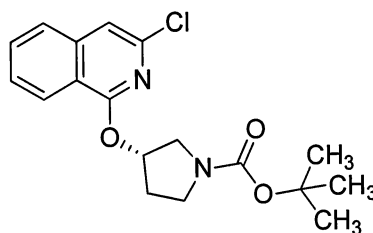
Bước C: N-(1-(3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)pyrrolidin-3-yl)acrylamit

bổ sung 2,6-dimethylpyridin (0,023mL, 0,202mmol) ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo bằng acryloyl clorua (0,033mL, 0,404mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl (1-(3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)pyrrolidin-3-yl)cacbammat (80mg, 0,202mmol) trong DCM (3mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian qua đêm và sau đó cô đặc và phân thành EtOAc và nước. Làm khô pha hữu cơ được bằng Na_2SO_4 , cô đặc và lọc. Sản phẩm thô được tinh chế sử dụng phương pháp HPLC khởi phát bởi khối lượng, rửa giải bằng gradient gồm từ 15 đến 40% ACN trong nước (phương thức axit). Các phần chứa sản phẩm được cô đặc để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở phần đề mục (1mg, 1,4%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,45 (br s, 1 H), 3,61 (br s, 1 H), 3,85 (br s, 1 H), 4,03 (br s, 1 H), 4,13 (br s, 1 H), 4,28 (br s, 1 H), 4,58 (br s, 1 H), 5,67 (br s, 1 H), 6,27 (br s, 2 H), 7,56 (br s, 1 H), 7,66 (br s, 2 H), 7,82 (br s, 1 H), 8,33 (br s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 351,4.

Ví dụ 5: (S)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

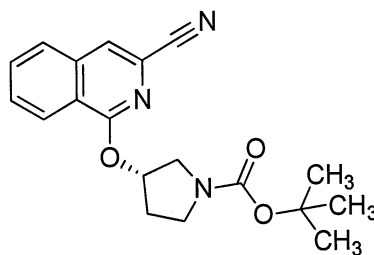


Bước A: (S)-tert-butyl 3-((3-cloisoquinolin-1-yl)oxy)pyrolidin-1-cacboxylat



Bổ sung NaH (60%) (202mg, 5,05mmol) vào (*S*)-*tert*-butyl 3-hydroxypyrolidin-1-cacboxylat (1,134g, 6,06mmol) trong NMP (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 5 phút và 1,3-dicloisoquinolin (1,000g, 5,05mmol) được bổ sung vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút và sau đó, gia nhiệt ở nhiệt độ 135°C trong thời gian 30 phút trong lò phản ứng vi sóng. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (400mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 125mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silic oxit, rửa giải bằng gradient gồm từ 25 đến 50% EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (5,29g, 75%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40 (d, *J*=14,16 Hz, 9 H), 2,12-2,34 (m, 2 H), 3,42-3,58 (m, 3 H), 3,69 (td, *J*=12,33, 4,64 Hz, 1 H), 5,63-5,76 (m, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,64 (ddd, *J*=8,30, 7,08, 1,22 Hz, 1 H), 7,81 (td, *J*=7,57, 1,46 Hz, 1 H), 7,87-7,92 (m, 1 H), 8,11-8,19 (m, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H-*tert*-butyl]⁺ 293,5.

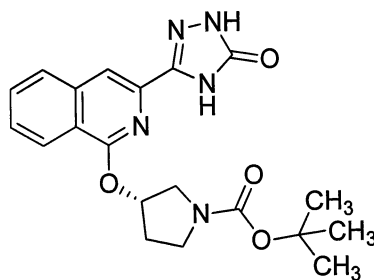
Bước B: (S)-tert-butyl 3-((3-xyanoisoquinolin-1-yl)oxy)pyrolidin-1-cacboxylat



Dung dịch của (*S*)-*tert*-butyl 3-((3-cloisoquinolin-1-yl)oxy)pyrolidin-1-cacboxylat (4,430g, 12,70mmol), kẽm xyanua (2,980g, 25,40mmol) và Pd(PPh₃)₄ (1,468g, 1,27mmol) trong DMF (36,3mL) được gia nhiệt tới nhiệt độ 160°C trong thời gian 20 phút trong lò phản ứng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc, pha loãng bằng

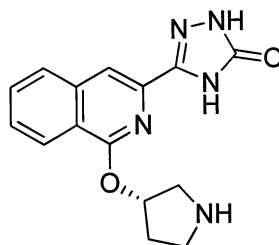
nước (400mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 100mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silic oxit để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu trắng - vàng nhạt (3,570g, 83%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40 (d, *J*=13,18 Hz, 9 H), 2,23 (d, *J*=11,23 Hz, 2 H), 3,42-3,59 (m, 3 H), 3,65-3,75 (m, 1 H), 5,68-5,80 (m, 1 H), 7,82-7,89 (m, 1 H), 7,91-7,98 (m, 1 H), 8,06 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 8,21-8,30 (m, 2 H); ESI-MS *m/z* [M+H-*tert*-butyl]⁺ 284,6.

Bước C: (S)-tert-butyl 3-((3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylat



(*S*)-*tert*-Butyl 3-((3-xyanoisoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylat (4,670g, 13,76mmol), ethyl hydrazincacboxylat (7,160g, 68,80mmol), DBU (1,037mL, 6,88mmol) và NMP (34,6mL) được trộn kết hợp trong một bình phản ứng áp suất cao thể tích 200mL. Gia nhiệt huyền phù thu được tới nhiệt độ 170°C trong thời gian qua đêm và sau đó, làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. Nước đá nghiền được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy. Chất kết tủa màu vàng được tập hợp bằng cách lọc chân không, rửa bằng lượng nước bổ sung và sấy khô trong lò chân không ở nhiệt độ 45°C trong thời gian qua đêm để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm (5,47 g). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,33-1,51 (m, 9 H), 2,09-2,38 (m, 2 H), 3,39-3,60 (m, 3 H), 3,75 (dd, *J*=12,20, 4,88 Hz, 1 H), 6,03-6,22 (m, 1 H), 7,62-7,71 (m, 1 H), 7,81 (td, *J*=7,57, 1,46 Hz, 1 H), 7,95-8,05 (m, 1 H), 8,11-8,29 (m, 2 H), 11,78 (s, 1 H), 12,03 (br s, 1 H).

Bước D: (S)-3-(1-(pyrrolidin-3-yloxy)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

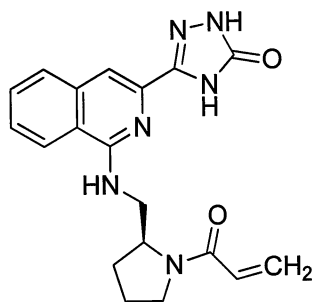


Bổ sung HCl 4M trong dioxan (13,76mL, 55,1mmol) vào trong bình thót cổ đáy tròn thể tích 200mL được nạp (S)-tert-butyl 3-((3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylat thô (5,47g) và dioxan (27,5mL). Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng kết hợp giám sát định kỳ bằng HPLC. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không để tạo ra muối HCl của hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng bột màu nâu nhạt, một này được sấy khô và sử dụng không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 298,6.

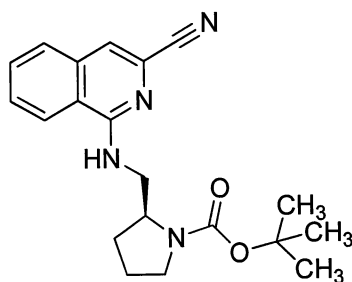
Bước E: (S)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (3,19mL, 27,4mmol) vào huyền phù của (S)-3-(1-(pyrrolidin-3-yloxy)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on hydroclorua (4,29g) trong DCM (48,1mL). Khi làm lạnh huyền phù xuống 0°C, acryloyl clorua (1,3mL, 15,9mmol) được bổ sung từng giọt vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 15 phút và làm ấm lên nhiệt độ trong phòng trong thời gian 90 phút. Lượng 2,6-dimethylpyridin (1,68mL, 14,43mmol) và acryloyl clorua (0,469mL, 5,77mmol) khác được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy cho tới khi HPLC chỉ rõ là phản ứng đã hoàn thành. Sản phẩm được tập hợp bằng cách lọc chân không, rửa bằng DCM và sấy khô để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu vàng nhạt (1,929g, 39,9% qua 3 bước). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,16-2,43 (m, 2 H), 3,58-3,73 (m, 1 H), 3,74-3,91 (m, 2 H), 4,10 (dd, $J=11,72, 4,88$ Hz, 1 H), 5,60-5,74 (m, 1 H), 6,10-6,25 (m, 2 H), 6,53-6,73 (m, 1 H), 7,62-7,69 (m, 1 H), 7,77-7,85 (m, 1 H), 7,95-8,05 (m, 2 H), 8,17 (d, $J=8,30$ Hz, 1 H), 11,78 (s, 1H), 12,03 (d, $J=13,18$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 352,6.

Ví dụ 6: (S)-3-(1-(((1-acryloylpyrrolidin-2-yl)metyl)amino)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

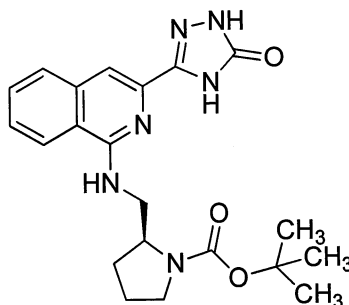


Bước A: (S)-tert-butyl 2-(((3-xyanoisoquinolin-1-yl)amino)methyl)pyrrolidin-1-cacboxylat



Hỗn hợp của (*S*)-*tert*-butyl 2-(aminometyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (350mg, 1,750mmol) trong NMP (4mL) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng NaH (70,0mg, 1,750mmol) và khuấy trong thời gian 1 giờ. Tiếp theo, 1-cloisoquinolin-3-cacbonitril (300mg, 1,591mmol) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút và sau đó, gia nhiệt ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 15 phút trong lò phản ứng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng thô chứa hợp chất nêu ở phần đề mục được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

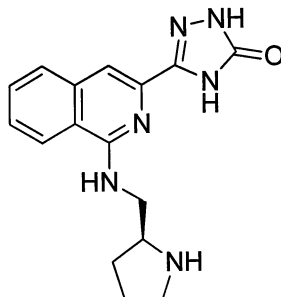
Bước B: (S)-tert-butyl 2-(((3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)amino)methyl)pyrrolidin-1-cacboxylat



Bổ sung etyl hydrazincacboxylat (0,663g, 6,36mmol) vào hỗn hợp phản ứng thô chứa (*S*)-*tert*-butyl 2-(((3-xyanoisoquinolin-1-yl)amino)methyl)pyrrolidin-1-cacboxylat

(0,561g). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 175°C trong thời gian qua đêm và sau đó, làm lạnh, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa. Lớp nước và lớp hữu cơ được tách riêng. Lớp hữu cơ được cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước C: (S)-3-(1-((pyrolidin-2-ylmetyl)amino)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on



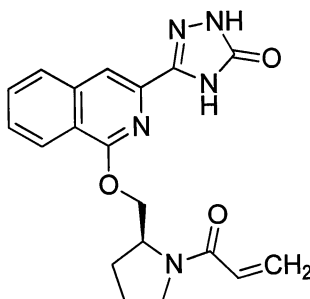
Bổ sung TFA (2mL) vào (*S*)-*tert*-butyl-2-(((3-(5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)amino)metyl)pyrrolidin-1-carboxylat thô (653mg) được tạo huyền phù trong DCM (3mL). Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ và sau đó, cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient gồm từ 5 đến 30% ACN trong nước (phương thức axit) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục.

Bước D: (S)-3-(1-(((1-acryloylpyrrolidin-2-yl)metyl)amino)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

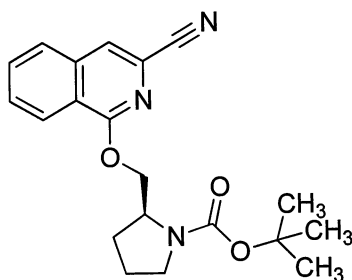
Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (0,056mL, 0,483mmol) ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo bằng acryloyl clorua (0,026mL, 0,322mmol) vào dung dịch của (*S*)-3-(1-((pyrolidin-2-ylmetyl)amino)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on (50mg, 0,161mmol) trong DCM (3mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó, cô đặc trong chân không. Phần còn lại được kết hợp với MeOH và sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient gồm từ 15 đến 40% ACN trong nước (phương thức axit) để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở phần đề mục (10mg, 17%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,08-2,25 (m, 4 H), 3,53 (dd, *J*=13,64, 8,34 Hz, 1 H), 3,58-3,71 (m, 1 H), 3,79 (t, *J*=8,34 Hz, 1 H), 4,12 (dd, *J*=13,39, 3,79 Hz, 1 H), 4,68 (br s, 1 H), 5,84 (d, *J*=9,85 Hz, 1 H), 6,50-6,61 (m, 1

H), 6,61-6,72 (m, 1 H), 7,60-7,73 (m, 2 H), 7,78 (t, $J=7,20$ Hz, 1 H), 7,86 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H), 8,20 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 365,5.

Ví dụ 7: *(S)*-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-2-yl)methoxy)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

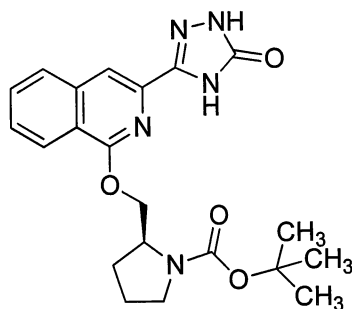


Bước A: *(S)*-tert-butyl 2-(((3-cyanoisoquinolin-1-yl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat



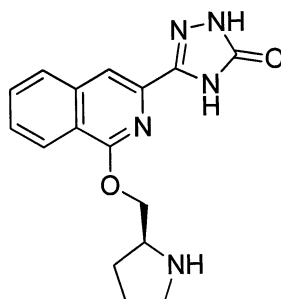
Hỗn hợp của *(S)*-tert-butyl 2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat (222mg, 1,103mmol) trong NMP (4mL) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng Cs_2CO_3 (345mg, 1,060mmol) và khuấy trong thời gian 1 giờ. Tiếp theo, 1-cyanoisoquinolin-3-carbonitril (200mg, 1,060mmol) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút và sau đó, gia nhiệt ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 15 phút trong lò phản ứng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng thô chứa hợp chất nêu ở phần đề mục được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước B: *(S)*-tert-butyl 2-(((3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat



Bổ sung NMP (2mL), tiếp theo bằng ethyl hydrazincacboxylat (0,663g, 6,36mmol) vào hỗn hợp phản ứng thô chứa (S)-tert-butyl 2-(((3-xyanoisoquinolin-1-yl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (0,562g). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 175°C trong thời gian qua đêm và sau đó, làm lạnh, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được tách, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước C: (S)-3-(1-(pyrrolidin-2-ylmetoxy)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on



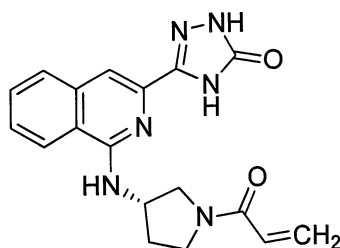
Bổ sung TFA (1mL) vào (S)-tert-butyl 2-(((3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-cacboxylat thô được tạo huyền phù trong DCM (1mL). Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 10 phút và sau đó cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient gồm từ 15 đến 22% ACN trong nước (phương thức axit) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục.

Bước D: (S)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-2-yl)metoxy)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (0,056mL, 0,482mmol) ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo bằng acryloyl clorua (0,026mL, 0,321mmol) vào dung dịch của (S)-3-(1-(pyrrolidin-2-ylmetoxy)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (50mg, 0,161mmol) trong DCM

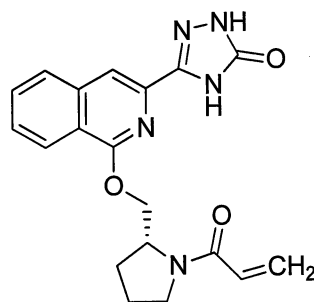
(3mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó cô đặc. Phần còn lại được kết hợp với MeOH và nước và sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient gồm từ 30 đến 50% ACN trong nước (phương thức axit) để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở phần đề mục (14mg, 24%); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 366,5.

Ví dụ 8: *(S)*-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)amino)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on

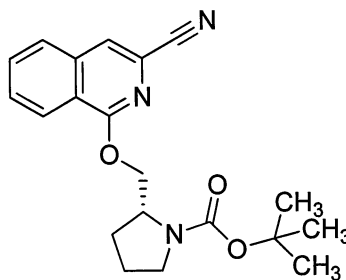


Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (9,40μL, 0,081mmol) ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo bằng acryloyl clorua (4,39μL, 0,054mmol) vào dung dịch của *(S)*-3-(1-(pyrrolidin-3-ylamino)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on (8mg, 0,027mmol) trong DCM (3mL). Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút và cô đặc. Phần còn lại được phân tán trong nước và sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient gồm từ 5 đến 30% ACN trong nước (phương thức axit) để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở phần đề mục (2mg, 21%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 351,4.

Ví dụ 9: *(R)*-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-2-yl)metoxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on

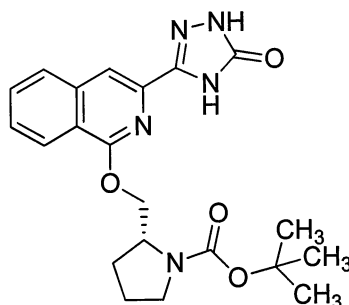


Bước A: *(R)*-tert-butyl 2-(((3-cyanoisoquinolin-1-yl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat



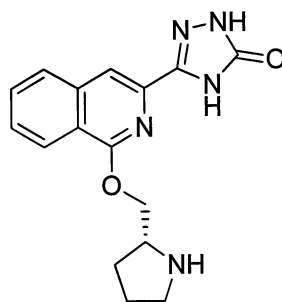
Khuấy hỗn hợp của (*R*)-*tert*-butyl 2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (444mg, 2,206mmol) và Cs_2CO_3 (719mg, 2,206mmol) trong NMP (4mL) ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Tiếp theo, 1-cloisoquinolin-3-cacbonitril (400mg, 2,121mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 140°C trong thời gian 15 phút trong lò phản ứng vi sóng. Lượng Cs_2CO_3 khác (719mg, 2,206mmol) được bổ sung vào đó. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng tới nhiệt độ 140°C trong thời gian 1 giờ để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước B: (R)-tert-butyl 2-(((3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-cacboxylat



Bổ sung NMP (2mL) và etyl hydrazincacboxylat (0,883g, 8,48mmol) vào hỗn hợp phản ứng thô chứa (*R*)-*tert*-butyl 2-(((3-xyanoisoquinolin-1-yl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-cacboxylat (0,749 g). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 175°C trong thời gian qua đêm và sau đó, làm lạnh, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa tiếp theo bằng nước. Lớp hữu cơ được tách và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục, hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Bước C: (R)-3-(1-(pyrrolidin-2-ylmetoxy)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

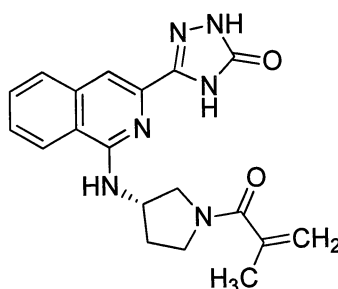


Bổ sung DCM (3mL), tiếp theo bằng TFA (2mL) vào (*R*)-*tert*-butyl 2-(((3-(5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat thô. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ và dung môi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient gồm từ 10 đến 25% ACN trong nước (phương thức axit) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (10mg, 1,5% qua 3 bước). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 312,4.

Bước D: (R)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-2-yl)methoxy)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

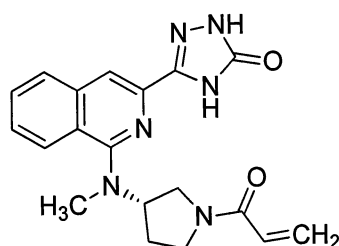
Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (0,011mL, 0,096mmol) ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo bằng acryloyl clorua (5,22μL, 0,064mmol) vào dung dịch của (*R*)-3-(1-(pyrrolidin-2-ylmethoxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on (10mg, 0,032mmol) trong DCM (3mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong chân không và phần còn lại được kết hợp với MeOH và sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient gồm từ 35 đến 60% ACN trong nước (phương thức axit) để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở phần đề mục (1,8mg, 15%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 366,4.

Ví dụ 10: (S)-3-(1-((1-metacryloylpyrrolidin-3-yl)amino)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

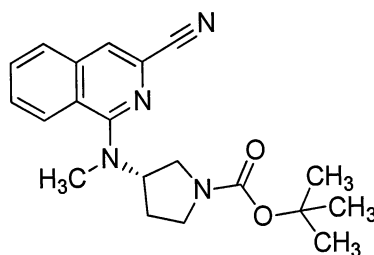


Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (0,015mL, 0,132mmol) ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo bằng metacryloyl clorua (6,88mg, 0,066mmol) vào dung dịch của (S)-3-(1-(pyrolidin-3-ylamino)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (13mg, 0,044mmol) trong DCM (3mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian qua đêm và sau đó phân thành nước và DCM. Pha hữu cơ được tách và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient gồm từ 20 đến 45% ACN trong nước (phương thức axit) để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở phần đề mục (0,5mg, 2%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 365,4.

Ví dụ 11: (S)-3-(1-((1-acryloylpyrolidin-3-yl)(metyl)amino)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

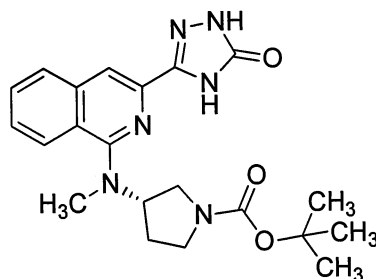


Bước A: (S)-tert-butyl 3-((3-cyanoisoquinolin-1-yl)(metyl)amino)pyrolidin-1-carboxylat



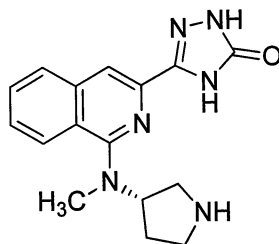
Bổ sung NaH (27,8mg, 0,694mmol) và metyl iodua (0,052mL, 0,833mmol) vào (S)-tert-butyl 3-((3-cyanoisoquinolin-1-yl)amino)pyrolidin-1-carboxylat (235mg, 0,694mmol) trong DMF (6mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng kết hợp với khuấy trong thời gian 2 giờ và sau đó, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước NH₄Cl, nước và nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc. Toluene (2 x 5mL) được bổ sung vào đó và được loại bỏ trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng chất cặn thô.

Bước B: (S)-tert-butyl 3-(metyl(3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)amino)pyrolidin-1-carboxylat



Bổ sung ethyl hydrazincacboxylat (0,289g, 2,78mmol) vào *(S)-tert-butyl 3-((3-xyanoisoquinolin-1-yl)(metyl)amino)pyrolidin-1-carboxylat* thô (0,245g) trong NMP (1mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 175°C trong thời gian 2 ngày và sau đó, làm lạnh, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước NH₄Cl. Pha hữu cơ được tách, sấy khô và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (91mg, 32% trong 2 bước).

Bước C: (S)-3-(1-(metyl(pyrolidin-3-yl)amino)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on



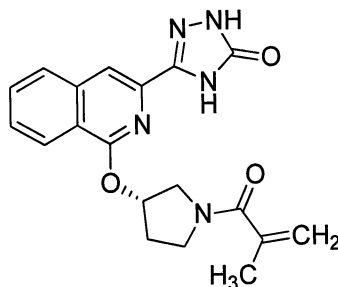
Bổ sung TFA (1,5mL) vào *(S)-tert-butyl 3-(metyl(3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)amino)pyrolidin-1-carboxylat* (91mg, 0,222mmol) trong DCM. Sau thời gian 2 giờ, dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục, hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Bước D: (S)-3-(1-((1-acryloylpyrolidin-3-yl)(metyl)amino)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (0,077mL, 0,667mmol) ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo bằng acryloyl clorua (0,023mL, 0,278mmol) vào dung dịch của *(S)-3-(1-(metyl(pyrolidin-3-yl)amino)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on* thô (69mg)

trong DCM (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian qua đêm và sau đó làm dừng bằng nước. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở phần đề mục (19mg, 24% trong 2 bước). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (các chất đồng phân quay được quan sát) δ ppm 1,99-2,20 (m, 1 H), 2,20-2,40 (m, 1 H), 3,06 (s, 1,5H), 3,04 (s, 1,5H), 3,15-3,25 (m, 0,5 H), 3,30-3,47 (m, 1 H), 3,50-3,64 (m, 0,5 H), 3,65-3,75 (m, 0,5 H), 3,80-3,90 (m, 0,5 H), 3,98-4,06 (m, 0,5 H), 4,22 (dd, $J=9,85, 7,58$ Hz, 0,5 H), 4,63-4,92 (m, 1 H), 5,66 (ddd, $J=19,58, 10,23, 2,53$ Hz, 1 H), 6,15 (ddd, $J=16,67, 5,81, 2,53$ Hz, 1 H), 6,49-6,72 (m, 1 H), 7,47-7,68 (m, 1 H), 7,68-7,81 (m, 1 H), 7,89-8,03 (m, 2 H), 8,16 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H), 11,75 (s, 1 H), 11,93 (d, $J=3,79$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365,4.

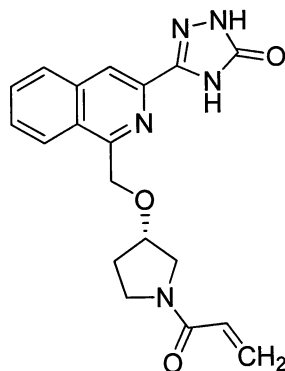
Ví dụ 12: *(S)*-3-(1-((1-metacryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on



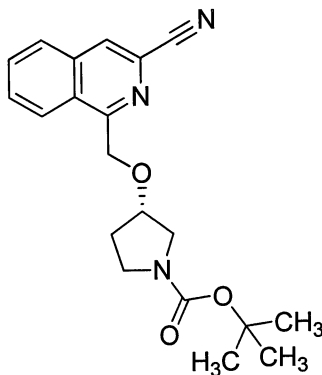
Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (8,97 μL , 0,077mmol) ở nhiệt độ 0°C , tiếp theo bằng metacryloyl clorua (10,57 μL , 0,108mmol) vào dung dịch của *(S)*-3-(1-(pyrrolidin-3-yloxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on (17mg, 0,057mmol) trong NMP (3mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian qua đêm và sau đó, pha loãng bằng MeOH và lọc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC khởi phát bởi khối lượng, rửa giải bằng gradient gồm từ 25 đến 50% ACN trong nước (phương thức axit). Các phần chứa sản phẩm được cô đặc để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở phần đề mục (10mg, 35%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,15-1,24 (m, 4 H), 3,59-3,83 (m, 3 H), 3,84-3,98 (m, 1 H), 5,08 (s, 1 H), 5,19 (d, $J=5,81$ Hz, 1 H), 5,28 (s, 1 H), 6,02 (d, $J=15,16$ Hz, 1 H), 7,52-7,59 (m, 1 H), 7,68 (td,

$J=7,58, 1,26$ Hz, 1 H), 7,78-7,93 (m, 2 H), 8,06-8,20 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 366,4.

Ví dụ 13: (S)-3-(1-(((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)methyl)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

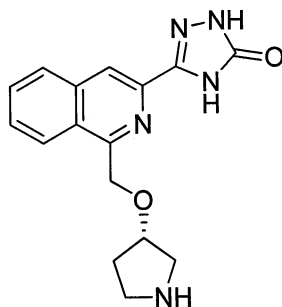


Bước A: (S)-tert-butyl 3-((3-cyanoisoquinolin-1-yl)methoxy)pyrrolidin-1-carboxylat



bổ sung (S)-tert-butyl 3-hydroxypyridin-1-carboxylat (0,114g, 0,607mmol) và AgOTf (0,016g, 0,061mmol) vào 1-(bromometyl)isoquinolin-3-carbonitril (0,150g, 0,607mmol) trong DCM (6mL). Huyền phù được khuấy trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó, gia nhiệt ở nhiệt độ 45°C trong thời gian qua đêm. Sau đó, làm mát hỗn hợp phản ứng, hấp thụ lên silic oxit và rửa giải bằng gradient gồm từ 0 đến 5% MeOH trong DCM. Các phần làm giàu được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng chất cặn màu vàng, chất này được sử dụng không cần tinh chế thêm (54,6mg, 25,4%). ESI-MS m/z $[M+H-tert\ butyl]^+$ 298,6.

Bước B: (S)-3-(1-((pyrrolidin-3-yloxy)methyl)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on



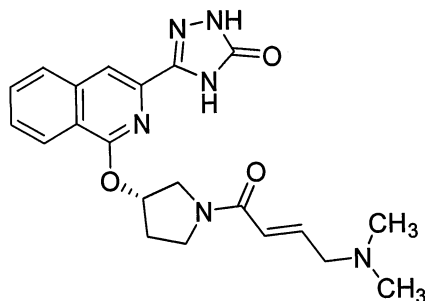
Hỗn hợp của (*S*)-*tert*-butyl 3-((3-xyanoisoquinolin-1-yl)methoxy)pyrrolidin-1-carboxylat (54,6mg, 0,154mmol) trong NMP (0,4mL), etyl hydrazincacboxylat (80mg, 0,772mmol) và DBU (0,012mL, 0,077mmol) được gia nhiệt tới nhiệt độ 170°C trong thời gian qua đêm và sau đó, được lọc. Sản phẩm ở phần dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp HPLC khởi phát bởi khối lượng, rửa giải bằng gradient gồm từ 35 đến 60% ACN trong nước (phương thức axit). Các phần chứa sản phẩm được cô đặc trong chân không, được xử lý bằng TFA nguyên chất (1mL) trong thời gian 5 phút và lại được cô đặc trong chân không. Phần cô đặc được phân tán trong ACN/nước (tỷ lệ 1:1) và được làm đông khô để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (7,5mg, 16%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 312,6.

Bước C: (S)-3-(1-(((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)methyl)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

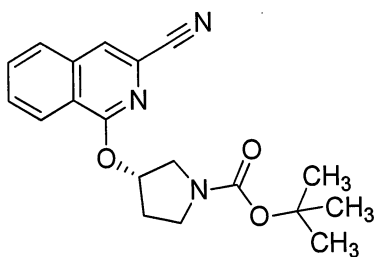
Huyền phù của (*S*)-3-(1-((pyrrolidin-3-yloxy)methyl)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (7,5mg, 0,024mmol) trong DCM (134 μ L) và 2,6-dimetylpyridin (5,61 μ L, 0,048mmol) được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Acryloyl clorua (3,91 μ L, 0,048mmol) được bổ sung từng giọt vào đó. Làm ấm từ từ hỗn hợp phản ứng tới nhiệt độ trong phòng trong thời gian qua đêm kết hợp với khuấy. Sau đó, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không, hoàn nguyên trong DMSO và sản phẩm được tách bằng phương pháp HPLC khởi phát bởi khối lượng, rửa giải bằng gradient gồm từ 20 đến 35% ACN trong nước (phương thức axit). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp, cô đặc trong chân không và làm đông khô để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở phần đề mục (0,9mg, 10%). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,22-1,39 (m, 2 H), 1,96-2,31 (m, 1 H), 3,51 (d, $J=9,28$ Hz, 1 H), 3,57-3,88 (m, 2 H), 5,15-5,29 (m, 3 H), 5,70 (ddd, $J=16,96, 10,62, 1,71$ Hz, 1 H), 6,23 (td, $J=17,09, 1,95$ Hz, 1 H), 6,45-6,63 (m, 1

H), 7,74 (d, $J=7,32$ Hz, 1 H), 7,81 (t, $J=7,57$ Hz, 1 H), 7,85-7,96 (m, 1 H), 7,97-8,12 (m, 1 H), 8,30-8,47 (m, 3 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 366,5.

Ví dụ 14: (S,E)-5-(1-((1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on

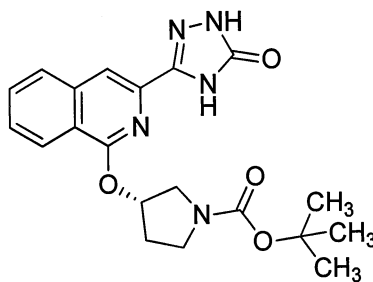


Bước A: (S)-tert-butyl 3-((3-cyanoisoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylat



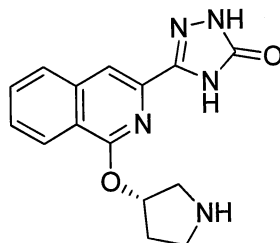
Bổ sung NaH (0,339g, 8,48mmol) vào (S)-tert-butyl 3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (1,906g, 10,18mmol) trong NMP (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 5 phút và sau đó, 1-cyanoisoquinolin-3-carbonitril (1,6g, 8,48mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 160°C trong thời gian 30 phút trong lò phản ứng vi sóng và sau đó, pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (2 x). Làm khô pha hữu cơ được bằng Na_2SO_4 và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silic oxit, rửa giải bằng gradient gồm từ 0 đến 75% EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu vàng (1,61g, 55,9%). ESI-MS m/z $[M+H-\text{tert-butyl}]^+$ 284,2.

Bước B: (S)-tert-butyl 3-((3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylat



Hỗn hợp của (*S*)-*tert*-butyl 3-((3-xyanoisoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-cacboxylat (1,61g, 4,74mmol) và etyl hydrazincacboxylat (1,482g, 14,23mmol) trong NMP (8mL) được gia nhiệt tới nhiệt độ 160°C trong thời gian qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước (2 x). Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng MgSO₄, lọc và làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là dầu nhớt, dầu này được sử dụng không cần tinh chế thêm. ESI-MS *m/z* [M+H-*tert*-butyl]⁺ 342,3.

Bước C: (S)-3-(1-(pyrrolidin-3-yloxy)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on



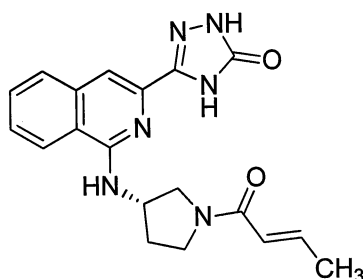
Hòa tan (*S*)-*tert*-butyl 3-((3-(5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)oxy)-pyrrolidin-1-cacboxylat thô (1g, 1,258mmol) trong dung dịch của HCl 4N trong dioxan (0,315mL, 1,258mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không và dầu tạo ra được làm khô trong điều kiện chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục, hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế thêm. ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 298,3.

Bước D: (S,E)-5-(1-((1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on

Bổ sung bazơ Hünig (0,070mL, 0,404mmol) vào hỗn hợp gồm hydroclorua của axit (*E*)-4-(dimethylamino)but-2-enoic (23,40mg, 0,141mmol), (*S*)-3-(1-(pyrrolidin-3-yloxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on (100mg, 0,135mmol) và HATU

(61,4mg, 0,161mmol) trong DCM (3mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian qua đêm và sau đó, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước. Sản phẩm còn lại trong lớp nước được cô đặc để thu được phần cặn còn lại. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient gồm từ 25 đến 50% ACN trong nước (phương thức bazơ). Dung môi được loại bỏ bằng phương pháp đông khô để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (26mg, 47%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,33-2,44 (m, 1 H), 2,44-2,53 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 3,53 (d, $J=6,06$ Hz, 1 H), 3,59 (d, $J=6,57$ Hz, 1 H), 3,72-3,91 (m, 1 H), 3,91-4,00 (m, 2 H), 4,14-4,18 (m, 1H), 6,15 (d, $J=18,44$ Hz, 1 H), 6,65-6,89 (m, 2 H), 7,58-7,69 (m, 1 H), 7,73-7,83 (m, 1 H), 7,90 (d, $J=3,03$ Hz, 1 H), 7,96 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H), 8,21 (d, $J=7,33$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409,5.

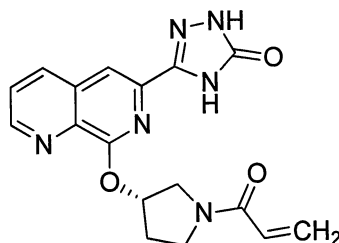
Ví dụ 15: (S,E)-3-(1-((1-(but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)amino)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on



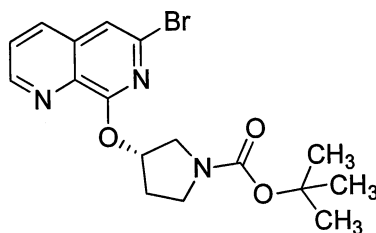
Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (0,082mL, 0,709mmol) ở nhiệt độ 0°C , tiếp theo bằng (*E*)-but-2-enoyl clorua (0,027mL, 0,283mmol) vào dung dịch của (*S*)-3-(1-(pyrrolidin-3-ylamino)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (70mg, 0,236mmol) trong DCM (10mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian qua đêm. Sau đó, phản ứng được làm dừng bằng nước và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được phần cặn còn lại. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient gồm từ 20 đến 45% ACN trong nước (phương thức axit) để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở phần đề mục (10mg, 12%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (các chất đồng phân quay được quan sát) δ ppm 1,82 (dd, $J=6,82$, 1,52 Hz, 1,5 H), 1,86 (dd, $J=6,82$, 1,52 Hz, 1,5 H), 1,93-2,14 (m, 1 H), 2,15-2,39 (m, 1 H), 3,22-3,77 (m, 1 H), 3,75-3,95 (m, 2,5 H), 4,13 (dd, $J=9,98$, 7,20 Hz, 0,5 H), 5,10-5,34 (m, 1 H), 6,22-6,41 (m, 1 H), 6,64-6,78 (m, 1 H), 7,48-7,63 (m,

3 H), 7,63-7,73 (m, 1 H), 7,83 (dd, $J=7,83$, 3,03 Hz, 1 H), 8,34 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H), 11,67 (d, $J=1,77$ Hz, 1 H), 11,81 (d, $J=3,28$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 365,4.

Ví dụ 16: (S)-3-(8-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)-1,7-naphthyridin-6-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

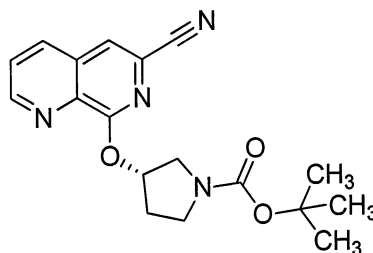


Bước A: (S)-tert-butyl 3-((6-bromo-1,7-naphthyridin-8-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylat



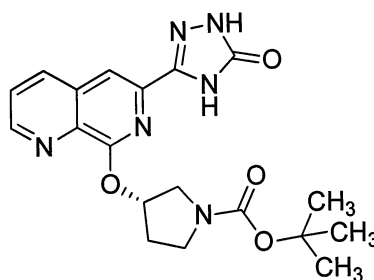
Bổ sung NaH (60%) (158,4mg, 3,96mmol) vào (S)-tert-butyl 3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (890mg, 4,75mmol) trong N-metyl-2-pyrrolidinon (16mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 5 phút. Tiếp theo, 1,3-dibromoisquinolin (1139mg, 3,96mmol) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút và sau đó, gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 135°C trong thời gian 30 phút và ở nhiệt độ 160°C trong thời gian 30 phút nữa. Sau đó, pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng EtOAc (2 x). Pha hữu cơ được tách, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silic oxit, rửa giải bằng gradient gồm từ 0 đến 75% EtOAc trong hexan trong thời gian 45 phút để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (1,3g, 70% từ hai mẻ).

Bước B: (S)-tert-butyl 3-((6-cyano-1,7-naphthyridin-8-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylat



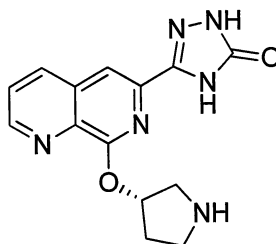
Dung dịch của (*S*)-*tert*-butyl 3-((6-bromo-1,7-naphthyridin-8-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylat (1400mg, 3,55mmol), kẽm xyanua (834mg, 7,1mmol) và *N*1,*N*1,*N*2,*N*2-tetrametyletan-1,2-diamin (0,106mL, 0,71mmol) trong DMSO (9mL) được loại bỏ khí bằng nitơ trong thời gian 5 phút. Xantphos (206mg, 0,355mmol) và Pd₂(dba)₃ (325mg, 0,355mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 160°C trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước (2 x). Lốp hữu cơ được tách và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silic oxit để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu vàng (181mg, 15%).

Bước C: (S)-tert-butyl 3-((6-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1,7-naphthyridin-8-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylat



Huyền phù của (*S*)-*tert*-butyl 3-((6-cyano-1,7-naphthyridin-8-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylat (181mg, 0,532mmol) và etyl hydrazincacboxylat (277mg, 2,66mmol) trong NMP (5mL) được gia nhiệt tới nhiệt độ 175°C trong thời gian qua đêm. Sau đó, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH và lọc. Sản phẩm thô được tinh chế sử dụng phương pháp HPLC khởi phát bởi khối lượng, rửa giải bằng gradient gồm từ 25 đến 50% ACN trong nước (phương thức axit). Các phần chứa sản phẩm được tập hợp và cô đặc để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng lớp mỏng màu vàng (100mg, 47,2%).

Bước D: (S)-3-(8-(pyrolidin-3-yloxy)-1,7-naphtyridin-6-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

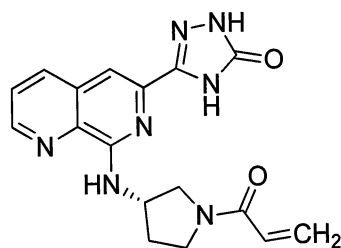


Bổ sung HCl 4M trong dioxan (0,251mL, 1,004mmol) vào (*S*)-*tert*-butyl 3-((6-(5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-1,7-naphtyridin-8-yl)oxy)pyrolidin-1-cacboxylat (100mg, 0,251mmol) được tạo huyền phù trong dioxan (10mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút và cô đặc để tạo ra muối HCl của hợp chất nêu ở phần đề mục (74mg, 88%). Nguyên liệu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

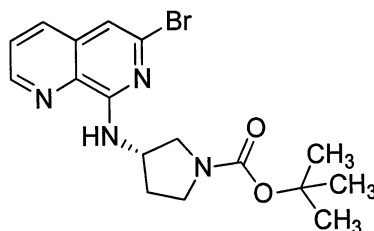
Bước E: (S)-3-(8-((1-acryloylpyrolidin-3-yl)oxy)-1,7-naphtyridin-6-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (0,030mL, 0,258mmol) ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo bằng acryloyl clorua (65,4mg, 0,724mmol) vào dung dịch của (*S*)-3-(8-(pyrolidin-3-yloxy)-1,7-naphtyridin-6-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on (74,0mg, 0,248mmol) trong DMSO (3mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian qua đêm và sau đó, pha loãng bằng MeOH và được lọc qua màng PTFE. Sản phẩm chứa trong phần dịch lọc được tách sử dụng phương pháp HPLC khởi phát bởi khối lượng, rửa giải bằng gradient gồm từ 15 đến 30% ACN trong nước (phương thức axit). Các phần chứa sản phẩm được cô đặc để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở phần đề mục (14mg, 12% từ 2 mẻ). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,34-2,58 (m, 2 H), 3,76-3,99 (m, 2 H), 3,99-4,11 (m, 1 H), 4,16 (dd, *J*=12,25, 4,42 Hz, 1 H), 5,64-5,85 (m, 1 H), 6,19 (br s, 1 H), 6,29 (ddd, *J*=16,80, 3,66, 2,02 Hz, 1 H), 6,52-6,76 (m, 1 H), 7,82 (dd, *J*=8,21, 4,17 Hz, 1 H), 8,00-8,15 (m, 1 H), 8,44 (d, *J*=8,59 Hz, 1 H), 8,95 (br s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 353,3.

Ví dụ 17: (S)-3-(8-((1-acryloylpyrolidin-3-yl)amino)-1,7-naphtyridin-6-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

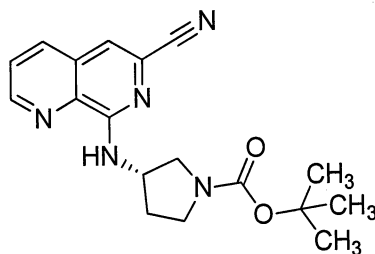


Bước A: (S)-tert-butyl 3-((6-bromo-1,7-naphthyridin-8-yl)amino)pyrrolidin-1-carboxylat



Bổ sung NaH (0,139g, 3,47mmol) vào (S)-tert-butyl 3-aminopyrrolidin-1-carboxylat (0,776g, 4,17mmol) trong N-metyl-2-pyrrolidinon (12mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 5 phút. Tiếp theo, 6,8-dibromo-1,7-naphthyridin (1g, 3,47mmol) được bổ sung vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút và sau đó, gia nhiệt ở nhiệt độ 135°C trong thời gian 30 phút trong lò phản ứng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (2 x). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế sử dụng silica phương pháp sắc ký cột rửa giải bằng gradient gồm từ 0 đến 75% EtOAc trong hexan trong thời gian 45 phút để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu vàng (1,3g, 95%).

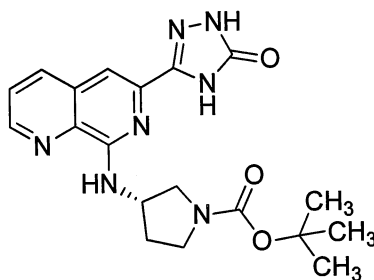
Bước B: (S)-tert-butyl 3-((6-cyano-1,7-naphthyridin-8-yl)amino)pyrrolidin-1-carboxylat



Dung dịch của (S)-tert-butyl 3-((6-bromo-1,7-naphthyridin-8-yl)amino)pyrrolidin-1-carboxylat (1141mg, 2,9mmol), kẽm xyanua (681mg, 5,80mmol) và N1,N1,N2,N2-tetrametyletan-1,2-diamin (87μL, 0,580mmol) trong

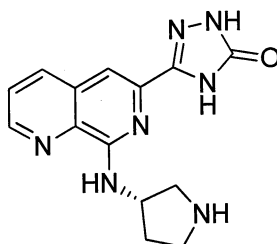
NMP được loại bỏ khí bằng nitơ trong thời gian 5 phút. Xantphos (168mg, 0,290mmol) và Pd₂dba₃ (266mg, 0,290mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 160°C trong thời gian 10 phút. Sau đó, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước (2 x), sấy khô và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient gồm từ 45 đến 70% ACN trong nước (phương thức axit) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu vàng (175mg, 17,8%).

Bước C: (S)-tert-butyl 3-((6-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1,7-naphthyridin-8-yl)amino)pyrrolidin-1-carboxylat



Bổ sung ethyl hydrazincacboxylat (258mg, 2,475mmol) vào (*S*)-*tert*-butyl 3-((6-cyano-1,7-naphthyridin-8-yl)amino)pyrrolidin-1-carboxylat (210mg, 0,619mmol) trong NMP (1,5mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 175°C trong thời gian 2 ngày và sau đó, được làm lạnh, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước NH₄Cl. Pha hữu cơ được sấy khô và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient gồm từ 35 đến 60% ACN trong nước (phương thức axit) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (80mg, 33%).

Bước D: (S)-3-(8-(pyrrolidin-3-ylamino)-1,7-naphthyridin-6-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on



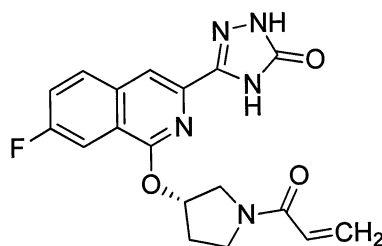
Hỗn hợp của (*S*)-*tert*-butyl 3-((6-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1,7-naphthyridin-8-yl)amino)pyrrolidin-1-carboxylat (80mg, 0,201mmol) trong DCM (3mL)

được xử lý bằng TFA (1,5mL) trong thời gian 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

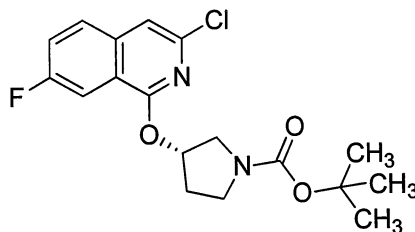
Bước E: (S)-3-(8-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-1,7-naphthyridin-6-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (0,042mL, 0,363mmol) ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo bằng acryloyl clorua (0,015mL, 0,182mmol) vào dung dịch của (S)-3-(8-(pyrrolidin-3-ylamino)-1,7-naphthyridin-6-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (36mg, 0,121mmol) trong DCM (3mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian qua đêm. Sau đó, phản ứng được làm dừng bằng nước và hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient gồm từ 15 đến 40% ACN trong nước (phương thức axit) để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở phần đề mục (16mg, 38%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (các chất đồng phân quay được quan sát) δ ppm 1,94-2,30 (m, 2 H), 3,20-3,50 (m, 1,5 H), 3,51-3,67 (m, 1 H), 3,72-3,91 (m, 1 H), 4,05 (dd, *J*=9,85, 7,07 Hz, 0,5 H), 4,99-5,25 (m, 1 H), 5,60 (ddd, *J*=16,11, 10,29, 2,40 Hz, 1 H), 6,00-6,16 (m, 1 H), 6,43-6,65 (m, 1 H), 7,47 (d, *J*=3,79 Hz, 1 H), 7,65 (ddd, *J*=8,27, 4,23, 1,39 Hz, 1 H), 7,73-7,88 (m, 1 H), 8,23 (dt, *J*=8,34, 1,77 Hz, 1 H), 8,74 (dt, *J*=4,29, 1,52 Hz, 1 H), 11,66 (s, 1 H), 11,83 (s, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 352,4.

Ví dụ 18: (S)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)-7-floisoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

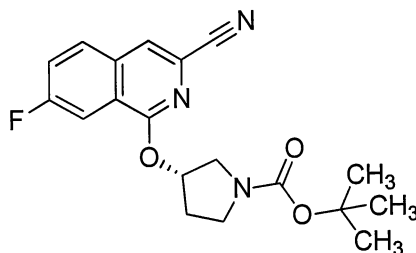


Bước A: (S)-tert-butyl 3-((3-clo-7-floisoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-cacboxylat



Bổ sung NaH (0,33g, 8,3mmol) vào dung dịch của (*S*)-*tert*-butyl 3-hydroxypyrolidin-1-cacboxylat (1,56g, 8,3mmol) trong THF (20mL) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ 0°C. Làm ấm hỗn hợp tới nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và 1,3-diclo-7-floisoquinolin (0,9g, 4,17mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp tạo ra được khuấy trong thời gian 10 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc (100mL), làm dừng bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (100mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 100mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng ete dầu mỏ và etyl axetat (gradient gồm PE/EtOAc = 50:1-10:1) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (1,1g, 72%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,00-7,98 (m, 1H), 7,82-7,80 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 5,67-5,63 (d, *J*=16Hz, 1H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,53-3,487 (m, 3H), 2,30-2,22 (m, 2H), 1,41-1,39 (d, *J*=10,8Hz, 2H).

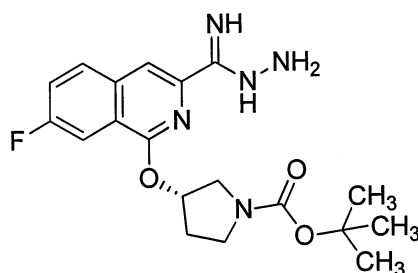
Bước B: (*S*)-*tert*-butyl 3-((3-xyano-7-floisoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-cacboxylat



Bổ sung Zn(CN)₂ (0,64g, 5,46mmol) và Pd(PPh₃)₄ (0,316g, 0,273mmol) vào dung dịch của (*S*)-*tert*-butyl 3-((3-clo-7-floisoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-cacboxylat (1g, 2,73mmol) trong DMF (10mL) trong môi trường N₂. Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ 160°C trong thời gian 30 phút trong lò phản ứng vi sóng và sau đó, được phân thành EtOAc (50mL) và nước (50mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 50mL) và lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng dung dịch nước NaCl bão

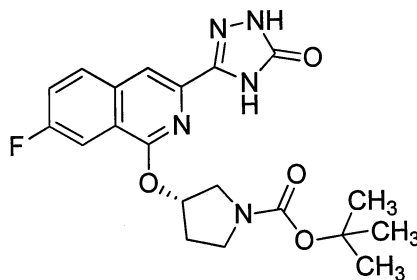
hòa (3 x 50mL) và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng ete dầu mỏ và etyl axetat (gradient gồm PE/EtOAc = 20:1-5:1) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (0,65g, 65%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,28 (s, 1H), 8,19-8,16 (dd, $J_1=5,2$ Hz, $J_2=3,6$ Hz, 1H), 7,97-7,95 (m, 2H), 5,73-5,69 (d, $J=16$ Hz, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 3H), 2,25-2,24 (d, $J=4$ Hz, 2H), 1,42-1,39 (d, $J=12$ Hz, 9H).

Bước C: (S)-tert-butyl 3-((7-flo-3-(hydrazinyl(imino)metyl)isoquinolin-1-yl)oxy)pyrolidin-1-cacboxylat



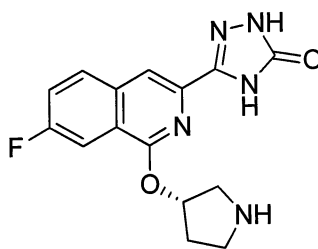
Bổ sung $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5mL) vào hỗn hợp của (S)-tert-butyl 3-((3-cyano-7-floisoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-cacboxylat (400mg, 1,12mmol) trong MeOH (5mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu trắng, chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế (450mg, 100%). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.

Bước D: (S)-tert-butyl 3-((7-flo-3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-cacboxylat



Bổ sung CDI (0,72g, 2,24mmol) vào dung dịch của (*S*)-*tert*-butyl 3-((7-flo-3-(hydrazinyl(imino)metyl)isoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-cacboxylat (0,45g, 1,12mmol) trong dioxan (10mL) trong môi trường N₂. Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ và sau đó, cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (70mg, 40%). ESI-MS *m/z* [M+H-Boc]⁺ 316.

Bước E: (S)-3-(7-flo-1-(pyrrolidin-3-yloxy)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on



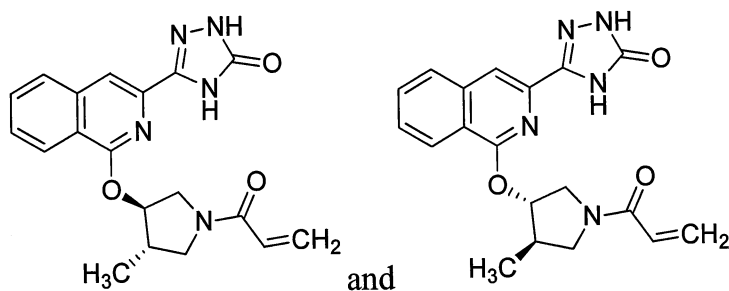
Khuấy dung dịch của (*S*)-*tert*-butyl 3-((7-flo-3-(5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-cacboxylat (70mg, 0,15mmol) trong HCl/EtOAc (5mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, cô đặc hỗn hợp trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm (60mg, 100%). ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 316.

Bước F: (S)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)-7-floisoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

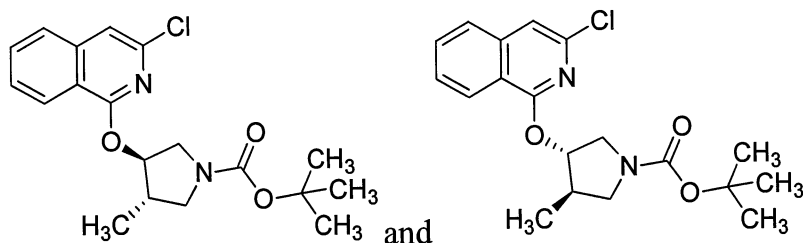
Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (51mg, 0,475mmol) vào (*S*)-3-(7-flo-1-(pyrrolidin-3-yloxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on (60mg, 1,61mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ -40°C. Acryloyl clorua (17mg, 0,20mmol) được bổ sung vào đó và làm ấm hỗn hợp tới nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, phản ứng được làm dừng bằng MeOH (5mL) và hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (16,4mg, 27%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,06 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), 8,17-8,13 (t, *J*=8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88-7,85 (d,

$J=12$ Hz, 1H), 7,78-7,76 (t, $J=8$ Hz, 1H), 6,50-6,70 (m, 1H), 6,19-6,13 (m, 2H), 5,73-5,67 (dd, $J_1=12$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H), 4,11-4,08 (m, 0,5H), 3,87-3,82 (m, 2H), 3,69-3,65 (m, 1,5H), 2,38-2,25 (m, 2H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 370.

Ví dụ 19: 3-(1-(((3R,4S)-1-acryloyl-4-methylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on và 3-(1-(((3S,4R)-1-acryloyl-4-methylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh)



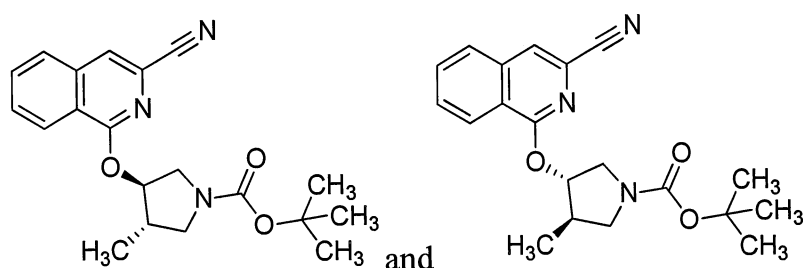
Bước A: *tert*-butyl *trans*-3-((3-cloisoquinolin-1-yl)oxy)-4-methylpyrrolidin-1-cacboxylat



Bổ sung *N*-metyl-2-pyrrolidinon (10,00mL) và *tert*-butyl *trans*-3-hydroxy-4-methylpyrrolidin-1-cacboxylat (1,118g, 5,55mmol) vào lọ vi sóng thể tích 25mL. Hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C trong môi trường khí quyển nitơ. Bổ sung từng phần NaH (huyền phù 60% trong dầu khoáng, 0,202g, 5,05mmol) vào hỗn hợp nêu trên. Sau thời gian 5 phút, hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 10 phút. Tiếp theo, 1,3-dicloisoquinolin (1g, 5,05mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 135°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (100mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc trên silic oxit. Sản phẩm thô được tinh chế

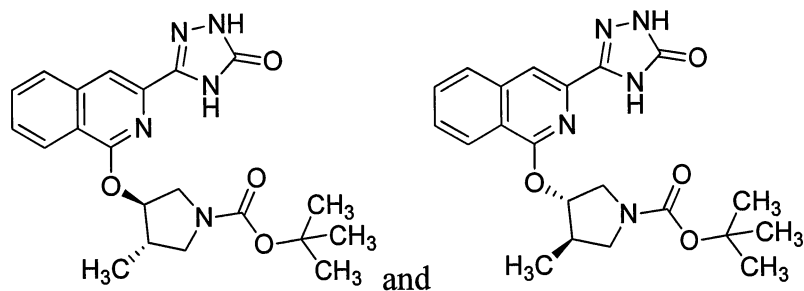
bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (SiO_2), rửa giải bằng gradient gồm từ 5 đến 50% heptan trong EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu trắng (1,066g, 58,2%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,16 (d, 3 H), 1,48 (s, 9 H), 2,60 (br s, 1 H), 3,23 (br s, 1 H), 3,49 (br s, 1 H), 3,74 (br s, 1 H), 3,94 (br s, 1 H), 5,38 (br s, 1 H), 7,23-7,32 (m, 1 H), 7,51 (ddd, 1 H), 7,61-7,71 (m, 2 H), 8,17 (d, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307,6.

Bước B: tert-butyl trans-3-((3-xyanoisoquinolin-1-yl)oxy)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat



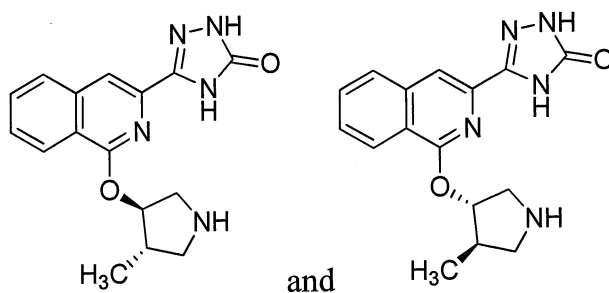
Hỗn hợp của *tert*-butyl *trans*-3-((3-cyanoisoquinolin-1-yl)oxy)-4-methylpyrrolidin-1-carboxylat (1g, 2,76mmol), kẽm xyanua (0,647g, 5,51mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,318g, 0,276mmol) và DMF (7,83mL) được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 160°C trong thời gian 20 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được kết hợp với EtOAc (100mL), rửa bằng nước muối (50mL) và nước (50mL), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc trên silica gel. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (SiO_2), rửa giải bằng gradient gồm từ 5 đến 50% heptan trong EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu trắng (0,796g, 82%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,17 (d, 3 H), 1,41-1,54 (m, 9 H), 2,60 (br s, 1 H), 3,26 (br s, 1 H), 3,45-3,65 (br s, 1 H), 3,74 (br s, 1 H), 3,93 (dd, 1 H), 5,40 (dt, 1 H), 7,67-7,87 (m, 4 H), 8,27 (d, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}-\text{tert-butyl}]^+$ 298,6.

Bước C: tert-butyl trans-3-methyl-4-((3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylat



Hỗn hợp của *tert*-butyl trans-3-((3-xyanoisoquinolin-1-yl)oxy)-4-methylpyrrolidin-1-cacboxylat (790mg, 2,235mmol), etyl hydrazincacboxylat (1164mg, 11,18mmol) và DBU (168μL, 1,118mmol) trong *N*-metyl-2-pyrrolidinon (5,6mL) và trong môi trường khí quyển nitơ được gia nhiệt tới nhiệt độ 170°C trong một lọ gắn kín trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và được rót lên nước đá, tạo ra chất kết tủa màu vàng nhạt. Sau khi nước đã tan ra (tổng thể tích là 100mL), chất rắn được lọc ra và sấy khô để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (647mg, 70,3%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,12 (d, 3 H), 1,40 (d, 9 H), 3,11 (d, 1 H), 3,70 (dd, 2H), 3,86-4,04 (m, 2 H), 5,70-5,80 (1H, m), 7,68 (t, 1 H), 7,81 (t, 1 H), 7,98 (s, 1H), 8,02 (d, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 11,79 (s, 1 H), 12,03 (d, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H-Boc]⁺ 312,7.

Bước D: 3-(1-((trans-4-methylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on



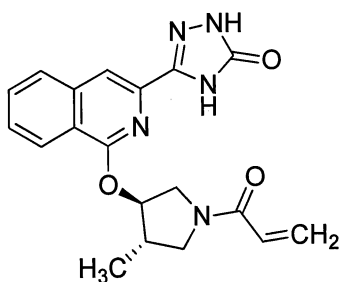
Khuấy hỗn hợp của *tert*-butyl trans-3-metyl-4-((3-(5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-cacboxylat (0,640g, 1,555mmol) và HCl trong 1,4-dioxan (3,8mL, 15,55mmol) trong thời gian 30 phút, tạo ra chất kết tủa màu xanh mù tạt. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng dietyl ete và sấy khô để tạo ra muối HCl của hợp chất nêu ở phần đề mục (0,550g, hiệu suất định lượng). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,19 (d, 3 H), 2,68-2,74 (m, 1 H), 3,03 (dd, 1 H), 3,27-3,60 (m, 3

H), 3,86 (dd, 1 H), 5,73-5,85 (m, 1 H), 7,69 (t, 1 H), 7,78-7,90 (m, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,04 (d, 1H), 8,21-8,30 (m, 1 H), 9,48 (br s, 1 H), 9,67 (br s, 1 H), 11,8 (s, 0,5H), 12,01 (s, 0,5H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 312,6.

Bước E: 3-(1-(((3*R*,4*S*)-1-acryloyl-4-methylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on và 3-(1-(((3*S*,4*R*)-1-acryloyl-4-methylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on (hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh)

Huyền phù của 3-(1-((*trans*-4-methylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on, HCl (0,55g, 1,58mmol) và 2,6-dimethylpyridin (0,37mL, 3,16mmol) trong DCM (13mL) được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C. Acryloyl clorua (0,26mL, 3,16mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 10 phút, tạo ra chất kết tủa màu vàng nhạt. Làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước NaHCO₃ (15mL) và hỗn hợp được lọc. Chất kết tủa được tập hợp, rửa bằng DCM (2 x 5mL) và nước (2 x 5mL) và sấy khô để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh) là chất rắn màu trắng (300mg, 52%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,15 (d, $J=6,83$ Hz, 3 H), 2,53-2,65 (m, 1 H), 3,25-3,45 (1H, m), 3,55 (ddd, 1 H), 3,81-4,03 (m, 1 H), 4,20 (1H, ddd), 5,65 (ddd, 1 H), 5,73-5,88 (m, 1 H), 6,15 (ddd, $J=16,84, 9,76, 2,20$ Hz, 1 H), 6,60 (1H, ddd), 7,67 (td, $J=7,32, 3,42$ Hz, 1 H), 7,81 (t, $J=7,57$ Hz, 1 H), 7,93-8,08 (m, 2 H), 8,19 (d, $J=8,30$ Hz, 1 H), 11,79 (br s, 1 H), 12,03 (br s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 366.

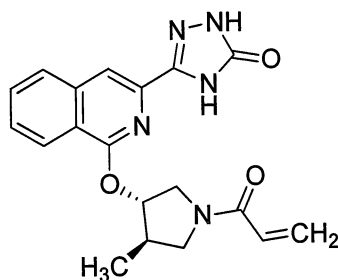
Ví dụ 20: 3-(1-(((3*R*,4*S*)-1-acryloyl-4-methylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on



Các chất đồng phân đối ảnh trong ví dụ 19 được tách sử dụng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn không đối xứng (SFC), rửa giải bằng CO₂, IPA và diethyl amin

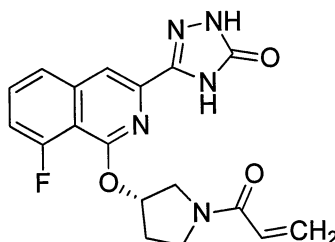
0,1%. Trong quá trình tách bằng phương pháp SFC, sản phẩm cộng diethylamin được tạo ra theo tỷ lệ 1:1 với hợp chất nêu ở phần đề mục. Tinh chế thêm bằng phương pháp HPLC điều chế thu được hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu trắng (22mg). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,10 (d, 3 H), 2,45-2,58 (m, 1 H), 3,20 (dd, 1 H), 3,54 (dd, 1 H), 3,76 (dd, 1 H), 3,89-4,08 (m, 1 H), 5,51-5,67 (m, 1 H), 5,67-5,78 (m, 1 H), 6,08 (ddd, 1 H), 6,50 (dd, 1 H), 7,60 (td, 1 H), 7,74 (t, 1 H), 7,88-8,01 (m, 2 H), 8,12 (d, 1 H), 11,73 (s, 1 H), 11,96 (d, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366,6.

Ví dụ 21: 3-(1-(((3S,4R)-1-acryloyl-4-methylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

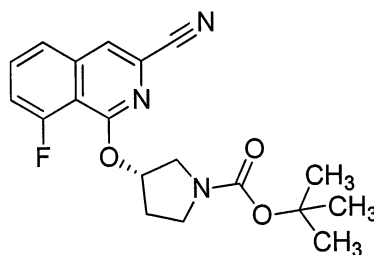


Các chất đồng phân đối ảnh trong ví dụ 19 được tách sử dụng phương pháp SFC không đối xứng, rửa giải bằng CO_2 , IPA và diethyl amin 0,1%. Trong quá trình tách bằng phương pháp SFC, sản phẩm cộng diethylamin được tạo ra theo tỷ lệ 1:1 với hợp chất nêu ở phần đề mục. Tinh chế thêm bằng phương pháp HPLC điều chế thu được hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu trắng (24mg). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,08 (3H, d), 2,55-2,65 (m, 1 H), 3,20 (dd, 1 H), 3,54 (dd, 1 H), 3,76 (dd, 1 H), 3,89-4,08 (m, 1 H), 5,54-5,76 (m, 2 H), 6,09 (ddd, 1 H), 6,50 (dd, 1 H), 7,60 (td, 1 H), 7,74 (t, 1 H), 7,87-8,01 (m, 2 H), 8,12 (d, 1 H), 11,73 (s, 1 H), 11,96 (d, 1 H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366,6.

Ví dụ 22: (S)-3-(1-(((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)-8-fluoroisoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

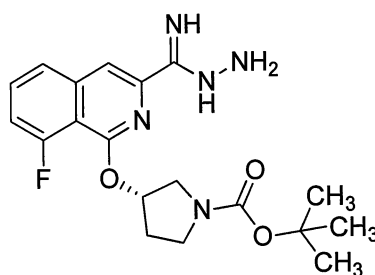


Bước A: (S)-tert-butyl 3-((3-cyano-8-fluoroquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylat



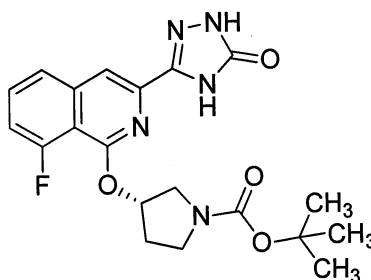
Bổ sung NaH (0,464g, 12mmol) vào dung dịch của (*S*)-*tert*-butyl 3-hydroxypyrrolidin-1-carboxylat (2,18g, 12mmol) trong THF (50mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Tiếp theo, 1-clo-8-floisoquinolin-3-cacbonitril (1,6g, 8mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 4 giờ. Sau đó, phản ứng được làm dừng bằng H₂O (20mL) và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3 x 50mL). Lớp hữu cơ được kết hợp và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (1g, 60%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,72 (s, 2H), 7,61-7,59 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,38-7,32 (t, *J*=12 Hz, 1H), 5,8 (s, 1H), 3,75-3,59 (m, 4H), 2,29-2,28 (d, *J*=4Hz, 2H).

Bước B: (S)-tert-butyl 3-((8-fluoro-3-((hydrazinyl(imino)metyl)isoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylat



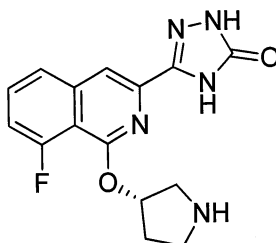
Bổ sung NH₂NH₂·H₂O (10mL) vào hỗn hợp của (*S*)-*tert*-butyl 3-((3-cyano-8-floisoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylat (600mg, 1,61mmol) trong MeOH (15mL) và hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu trắng, hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế thêm (500mg).

Bước C: (*S*)-*tert*-butyl 3-((8-flo-3-(5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat



Bổ sung CDI (362mg, 2,24mmol) vào hỗn hợp của (*S*)-*tert*-butyl 3-((8-flo-3-(hydrazinyl(imino)metyl)isoquinolin-1-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (500mg, 1,12mmol) trong dioxan (10mL) và hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (220mg, 47,4%). ESI-MS m/z $[M+H-Boc]^+$ 316.

Bước D: (*S*)-3-(8-flo-1-(pyrolidin-3-yloxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on



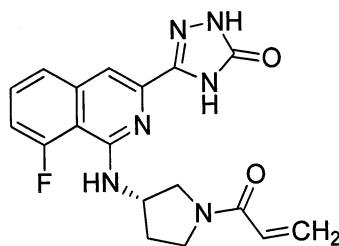
Khuấy dung dịch của (*S*)-*tert*-butyl 3-((8-flo-3-(5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (90mg, 0,224mmol) trong HCl/EtOAc (4M, 10mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, cô đặc hỗn hợp trong chân không để tạo ra muối HCl của hợp chất nêu ở phần đề mục (80mg, 100%).

Bước E: (*S*)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)-8-floisoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on

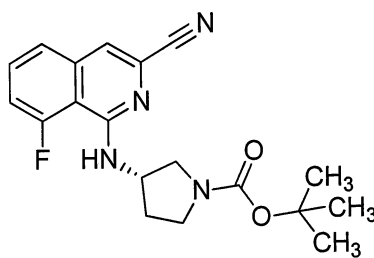
Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (70mg, 0,6mmol) vào hỗn hợp của (*S*)-3-(8-flo-1-(pyrrolidin-3-yloxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on hydroclorua (80mg, 0,22mmol) trong DCM (5mL). Hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ -40°C .

Acryloyl clorua (25mg, 0,28mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được làm ẩm tới nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Làm dừng phản ứng bằng MeOH (5mL) và hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (43mg, 54%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,07 (s, 1H), 11,88 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85-7,83 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,78-7,76 (t, *J*=4 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 6,67-6,64 (m, 1H), 6,19-6,14 (m, 2H), 5,72-5,66 (m, 1H), 4,06 (m, 0,5H), 3,85-3,58 (m, 3,5H), 2,29-2,25 (m, 2H).

Vi dụ 23: (S)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-8-floisoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on



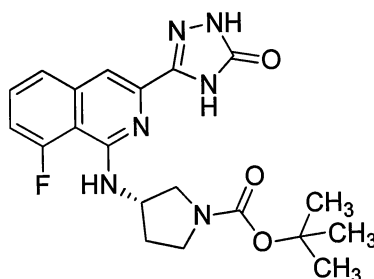
Bước A: (S)-tert-butyl 3-((3-xyano-8-floisoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-cacboxylat



Bổ sung (*S*)-*tert*-butyl 3-aminopyrrolidin-1-cacboxylat (0,87g, 4,66mmol) vào huyền phù của 1-clo-8-floisoquinolin-3-cacbonitril (0,8g, 3,88mmol) và Et₃N (0,78g, 7,76mmol) trong NMP (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt tới nhiệt độ 160°C trong thời gian 30 phút trong lò phản ứng vi sóng. Làm dừng phản ứng bằng nước và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3 x 30mL). Làm khô pha hữu cơ được bằng Na₂SO₄ và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng etyl axetat và ete dầu mỏ (gradient gồm EtOAc/PE=1:50-1:9) trên silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (1,12g, 81%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,56-7,52 (m, 1H), 7,44-7,42 (d, 1H, *J*=8,0 Hz),

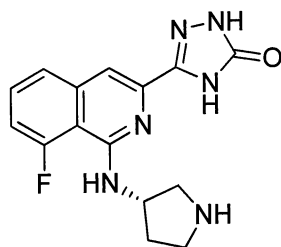
7,29 (s, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,47-6,43 (m, 1H), 4,73 (br s, 1H), 3,77-3,72 (dd, $J_1=6,4$ Hz, $J_2=11,6$ Hz, 1H), 3,48-3,19 (m, 3H), 2,26 (br s, 1H), 1,90 (br s, 1H), 1,41 (s, 9H); ESI-MS m/z $[M+H-tert\text{-butyl}]^+$ 301,2.

Bước B: (S)-tert-butyl 3-((8-flo-3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-cacboxylat



Bổ sung một lượng xúc tác của NaH (10mg, 0,25mmol) vào hỗn hợp của (S)-tert-butyl 3-((3-xyano-8-floisoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-cacboxylat (1,0g, 2,81mmol), etyl hydrazincacboxylat (7,74g, 74,40mmol) và 2,3,4,5,7,8,9,10-octahydropyrido[1,2-a][1,3]diazepin (1,13g, 7,44mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 170°C trong thời gian 30 phút. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu vàng nhạt (300mg, 25,7%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 415,2.

Bước C: (S)-3-(8-flo-1-(pyrrolidin-3-ylamino)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

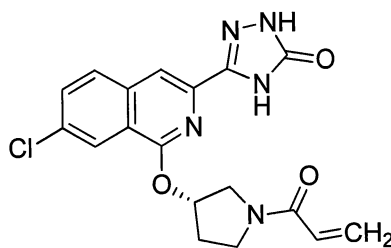


Bổ sung dung dịch HCl 4M trong EtOAc (5mL) vào hỗn hợp của (S)-tert-butyl 3-((8-flo-3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-cacboxylat (300mg, 0,72mmol) trong EtOAc (5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 45 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra muối HCl của hợp chất nêu ở phần đề mục (250mg, 99,2%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 315,2.

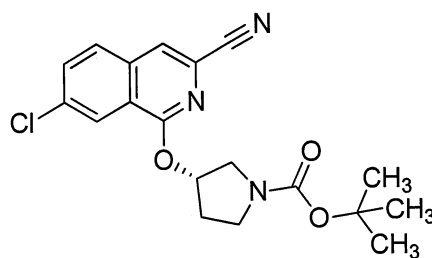
Bước D: (S)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-8-floisoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

Bổ sung dung dịch của 2,6-dimethylpyridin (192mg, 1,8mmol) trong DCM (1mL) vào hỗn hợp của (S)-3-(8-flo-1-(pyrrolidin-3-ylamino)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on hydroclorua (250mg, 0,71mmol) trong DCM (15mL). Acryloyl clorua (135mg, 1,5mmol) trong DCM (1,35mL) được bổ sung từng giọt bằng bơm tiêm vào đó ở nhiệt độ -78°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút. Bổ sung thêm lượng 2,6-dimethylpyridin khác (32mg, 0,3mmol) trong DCM (0,32mL), tiếp theo bằng acryloyl clorua (45mg, 0,50mmol) trong DCM (0,45mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -10°C trong thời gian 20 phút. Làm dừng phản ứng bằng MeOH (1mL) và hỗn hợp được cô đặc trong môi trường chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu trắng (40,58mg, 15,5%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,91 (s, 1H), 11,78 (s, 1H), 7,69-7,63 (m, 3H), 7,60-7,58 (m, 1H), 6,61-6,55 (m, 2H), 6,18-6,13 (m, 1H), 5,67-5,64 (m, 1H), 5,30-5,10 (m, 1H), 4,17-4,15 (m, 1H), 3,66-3,63 (m, 2H), 3,28-3,25 (m, 1H), 2,25-2,03 (m, 2H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369,1.

Ví dụ 24: (S)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)-7-cloisoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

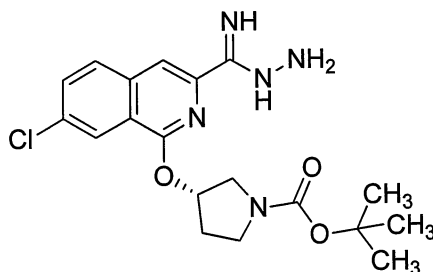


Bước A: (S)-tert-butyl 3-((7-clo-3-xyanoisoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-cacboxylat



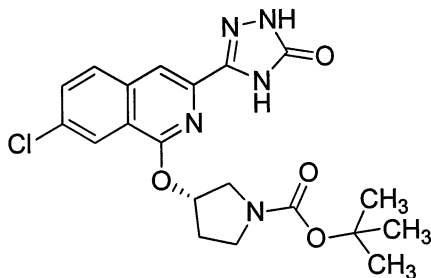
Bổ sung NaH (81mg, 1,35mmol) vào dung dịch của (*S*)-*tert*-butyl 3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (201mg, 1,076mmol) trong THF (5mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Tiếp theo, 1,7-dicloisoquinolin-3-carbonitril (200mg, 0,897mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Làm dừng phản ứng bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa (10mL) và hỗn hợp tạo ra được chiết bằng EtOAc (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế rửa giải bằng ete dầu mỏ và etyl axetat (PE/EtOAc=3:1) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (200mg, 59%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,15 (s, 1H), 7,65-7,71 (m, 3H), 5,74 (br, 1H), 3,46-3,69 (m, 4H), 2,23 (s, 1H), 1,49 (s, 9H).

Bước B: (S)-tert-butyl 3-((7-clo-3-(hydrazinyl(imino)metyl)isoquinolin-1-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat



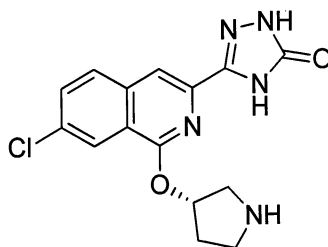
Bổ sung NH₂NH₂.H₂O (5mL) vào hỗn hợp của (*S*)-*tert*-butyl 3-((7-clo-3-xyanoisoquinolin-1-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat (300mg, 1,61mmol) trong MeOH (4mL). Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục, hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế thêm. ESI-MS m/z [M+H]⁺ 406,1.

Bước C: (S)-tert-butyl 3-((7-clo-3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)oxy)pyrolidin-1-carboxylat



Bổ sung CDI (210mg, 1,293mmol) vào hỗn hợp của (*S*)-*tert*-butyl 3-((7-clo-3-(hydrazinyl(imino)metyl)isoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-cacboxylat (350mg, 0,862mmol) trong dioxan (8mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ và sau đó, cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (200mg, 57%).

Bước D: (S)-3-(7-clo-1-(pyrrolidin-3-yloxy)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on



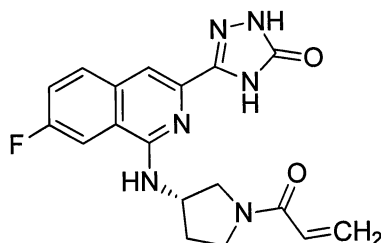
Khuấy dung dịch của (*S*)-*tert*-butyl 3-((7-clo-3-(5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-cacboxylat (200mg, 0,463mmol) trong HCl 4M/EtOAc (5mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (180mg, 100%).

Bước E: (S)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)-7-cloisoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

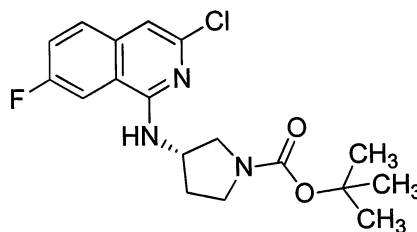
Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (157mg, 1,467mmol) ở nhiệt độ -20°C, tiếp theo bằng việc bổ sung từng giọt acryloyl clorua (88mg, 0,978mmol, 10mg/mL trong DCM khô) vào hỗn hợp của (*S*)-3-(7-clo-1-(pyrrolidin-3-yloxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on (180mg, 0,489mmol) trong DCM (10mL). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Làm dừng phản ứng bằng MeOH

(5mL) và hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (35mg, 18%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,06 (br, 1H), 11,84 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (dd, $J=1,8$ Hz và 8,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83-7,86 (m, 1H), 6,55-6,72 (m, 1H), 6,12-6,19 (m, 2H), 5,63-5,72 (m, 1H), 4,65-4,12 (m, 4H), 2,25-2,42 (m, 2H).

Ví dụ 25: (S)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-7-floisoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

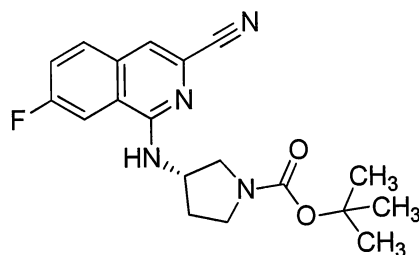


Bước A: (S)-tert-butyl 3-((3-clo-7-floisoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-cacboxylat



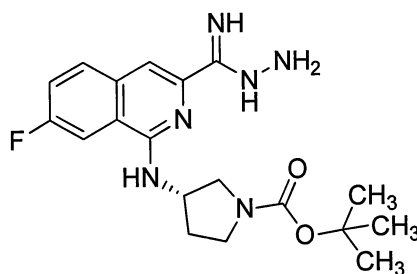
Bổ sung (S)-tert-butyl 3-aminopyrrolidin-1-cacboxylat (1,72g, 9,3mmol) và Et_3N (1,4g, 14mmol) vào dung dịch của 1,3-diclo-7-floisoquinolin (1g, 4,6mmol) trong NMP (15mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 160°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp được phân thành H_2O (20mL) và EtOAc (20mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng ete dầu mỏ và etyl axetat (gradient gồm PE/EA=10:1-5:1) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (1,2g, 70%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,26-8,23 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 7,82-7,80 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=5,2$ Hz, 1H), 7,68-7,67 (d, $J=5,6$ Hz 1H), 7,63-7,60 (t, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,63-4,53 (m, 1H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,29-3,26 (m, 1H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,40(s, 9H).

Bước B: (S)-tert-butyl 3-((3-xyano-7-floisoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-cacboxylat



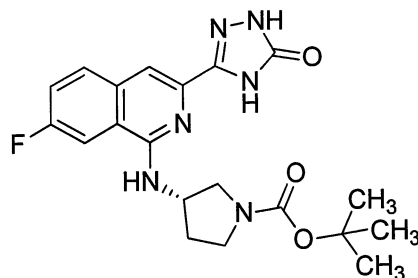
Bổ sung $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,48g, 4,1mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,16g, 0,14mmol) vào dung dịch của (*S*)-*tert*-butyl 3-((3-cyano-7-fluoroisoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-carboxylat (0,5g, 1,37mmol) trong DMF (15mL) trong môi trường khí quyển nitơ. Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ 160°C trong thời gian 30 phút trong lò phản ứng vi sóng. Hỗn hợp được phân thành EtOAc (50mL) và nước (50mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa (3 x 50mL) và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng ete dầu mỏ và etyl axetat (gradient gồm PE/EtOAc=10:1-5:1) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (0,36g, 72%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,38-8,35 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,77-7,72 (m, 3H), 4,66-4,58 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,48-3,46 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,28-3,27 (m, 1H), 2,2 (s, 1H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Bước C: (*S*)-*tert*-butyl 3-((7-fluoro-3-(hydrazinyl(imino)methyl)isoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-carboxylat



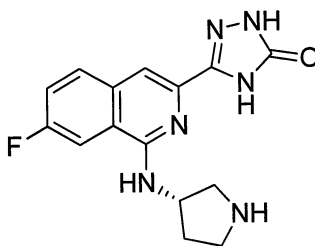
Bổ sung $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10mL) vào hỗn hợp của (*S*)-*tert*-butyl 3-((3-cyano-7-fluoroisoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-carboxylat (350mg, 1mmol) trong MeOH (10mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Dung môi được loại bỏ để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu trắng, chất rắn này được sử dụng không cần tinh chế thêm (350mg, 92%). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389,2.

Bước D: (S)-tert-butyl 3-((7-flo-3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-carboxylat



Bổ sung CDI (0,36g, 2mmol) vào dung dịch của *(S)-tert-butyl 3-((7-flo-3-(hydrazinyl(imino)metyl)isoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-carboxylat* (0,35g, 1mmol) trong dioxan (10mL) trong môi trường khí quyển nitơ. Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ và sau đó, cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (120mg, 34%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 415,2.

Bước E: (S)-3-(7-flo-1-(pyrrolidin-3-ylamino)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on



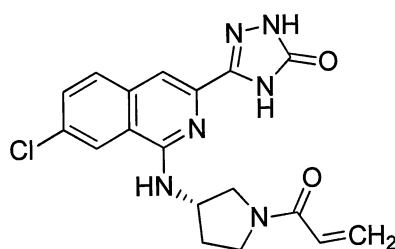
Khuấy dung dịch của *(S)-tert-butyl 3-((7-flo-3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-carboxylat* (120mg, 0,29mmol) trong HCl 4M/EtOAc (10mL) ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục, hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế thêm (100mg, 100%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 315,2.

Bước F: (S)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-7-floisoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

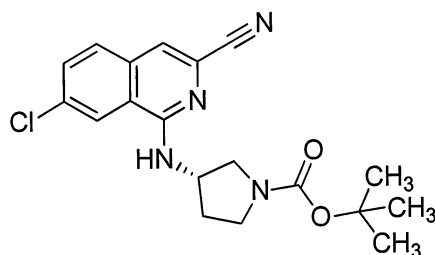
Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (122mg, 1,15mmol) vào hỗn hợp của *(S)-3-(7-flo-1-(pyrrolidin-3-ylamino)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on* (100mg, 0,35mmol) trong DCM (10mL). Hỗn hợp tạo ra được làm lạnh xuống nhiệt độ -40°C . Acryloyl

clorua (45mg, 0,49mmol) được bổ sung từng giọt vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -40°C trong thời gian 30 phút. Làm dừng phản ứng bằng MeOH (5mL) và hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (79mg, 75%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,84 (s, 1H), 11,70 (s, 1H), 8,25-8,22 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 7,97-7,96 (m, 1H), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,55-7,54 (m, 1H), 6,59-6,57 (m, 1H), 6,21-6,15 (m, 1H), 5,68-5,65 (dd, $J_1=10,4$ Hz, $J_2=2,4$ Hz, 1H), 5,20-5,18 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 0,5H), 3,70- 3,67 (m, 2H), 3,69-3,45 (m, 1,5H), 3,25 (m, 0,5H), 2,26-2,24 (m,1H), 2,08-2,03 (m,1H).

Ví dụ 26: (S)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-7-cloisoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

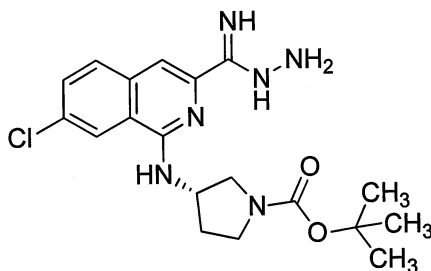


Bước A: (S)-tert-butyl 3-((7-clo-3-xyanoisoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-cacboxylat



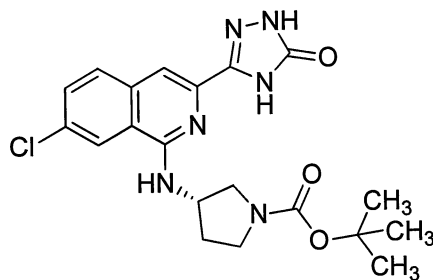
Bổ sung (S)-tert-butyl 3-aminopyrrolidin-1-cacboxylat (460mg, 2,46mmol) và Et_3N (453mg, 4,48mmol) vào dung dịch của 1,7-dicloisoquinolin-3-cacbonitril (500mg, 2,24mmol) trong NMP (5mL). Dung dịch được gia nhiệt tới nhiệt độ 160°C trong thời gian 30 phút trong lò phản ứng vi sóng. Làm dừng phản ứng bằng H_2O (20mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 10mL). Lóp hữu cơ được kết hợp và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng ethyl axetat và ete dầu mỏ (gradient gồm EtOAc/PE=1:10 đến 1:5) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (660mg, 79%). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}-\text{tert-butyl}]^+$ 317.

Bước B: (*S*)-*tert*-butyl 3-(((7-clo-3-(hydrazinyl(imino)metyl)isoquinolin-1-yl)amino)pyrolidin-1-cacboxylat



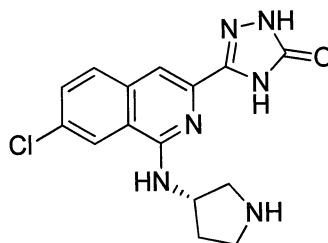
Bổ sung $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5mL) vào hỗn hợp của (*S*)-*tert*-butyl 3-(((7-clo-3-xyanoisoquinolin-1-yl)amino)pyrolidin-1-cacboxylat (660mg, 1,77mmol) trong MeOH (5mL) và hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu vàng, chất rắn này được sử dụng không cần tinh chế thêm (710mg). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.

Bước C: (*S*)-*tert*-butyl 3-(((7-clo-3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)amino)pyrolidin-1-cacboxylat



Bổ sung CDI (42,6mg, 2,63mmol) vào hỗn hợp của (*S*)-*tert*-butyl 3-(((7-clo-3-(hydrazinyl(imino)metyl)isoquinolin-1-yl)amino)pyrolidin-1-cacboxylat (710mg) trong dioxan (10mL). Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (130mg, 17% trong 2 bước). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431.

Bước D: (*S*)-3-(7-clo-1-(pyrolidin-3-ylamino)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

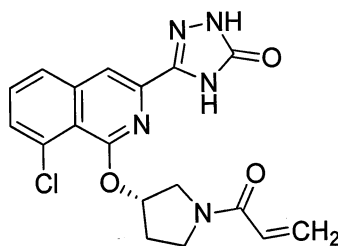


Khuấy dung dịch của (S)-*tert*-butyl 3-((7-clo-3-(5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-cacboxylat (130mg, 0,30mmol) trong HCl 4M/EtOAc (4mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 50 phút. Sau đó, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không để tạo ra muối HCl của hợp chất nêu ở phần đề mục (120mg). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 331.

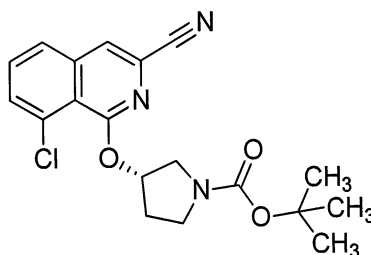
Bước E: (S)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-7-cloisoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (105mg, 0,978mmol) vào hỗn hợp của (S)-3-(7-clo-1-(pyrrolidin-3-ylamino)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on hydroclorua (120mg) trong DCM (8mL). Hỗn hợp tạo ra được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C và acryloyl clorua (48mg, 0,530mmol, 10mg/mL trong DCM khô) được bổ sung từng giọt vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút. Làm dừng phản ứng bằng MeOH (5mL) và hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (22mg, 18% trong 2 bước). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,87 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,60-7,70 (m, 2H), 7,56 (d, 1H, $J=4,0$ Hz), 6,55-6,57 (m, 1H), 6,13-6,19 (m, 1H), 5,63-5,70 (m, 1H), 5,17-5,18 (m, 1H), 3,65-4,17 (m, 4H), 2,01-2,37 (m, 2H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 385.

Ví dụ 27: (S)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)-8-cloisoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

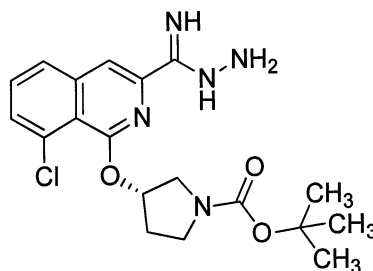


Bước A: (S)-tert-butyl 3-((8-clo-3-xyanoisoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-cacboxylat



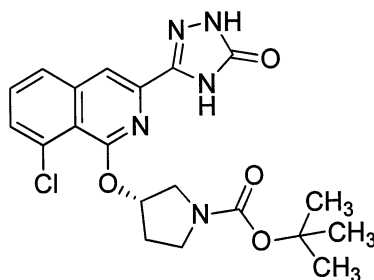
Bổ sung NaH (26,8mg, 0,677mmol) vào dung dịch của (S)-tert-butyl 3-hydroxypyrolidin-1-cacboxylat (126mg, 0,674mmol) trong THF (5mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút. Tiếp theo, 1,8-dicloisoquinolin-3-cacbonitril được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Làm dừng phản ứng bằng H₂O (2mL) và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3 x 10mL). Lớp hữu cơ được kết hợp và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (120mg, 73,2%).

Bước B: (S)-tert-butyl 3-((8-clo-3-(hydrazinyl(imino)metyl)isoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-cacboxylat



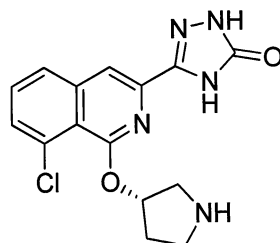
Bổ sung NH₂NH₂·H₂O (5mL) vào (S)-tert-butyl 3-((8-clo-3-xyanoisoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-cacboxylat (120mg, 0,32mmol) trong MeOH (50mL). Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ và sau đó làm lạnh và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu vàng, chất rắn này được sử dụng không cần tinh chế thêm (130,3mg, 100%). ESI-MS m/z [M+H]⁺ 406,2.

Bước C: (S)-tert-butyl 3-((8-clo-3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-cacboxylat



Bổ sung CDI (78mg, 0,48mmol) vào (*S*)-*tert*-butyl 3-((8-clo-3-(hydrazinyl(imino)metyl)isoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-cacboxylat (130mg, 1,61mmol) trong dioxan (10mL). Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ và sau đó, làm lạnh và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (50mg, 35%). ESI-MS m/z $[M+H-Boc]^+$ 332,2.

Bước D: (S)-3-(8-clo-1-(pyrrolidin-3-yloxy)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on



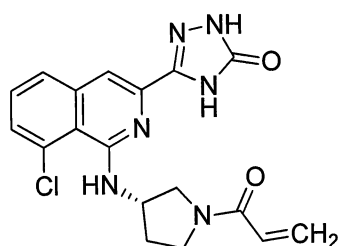
Khuấy dung dịch của (*S*)-*tert*-butyl 3-((8-clo-3-(5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)oxy)pyrrolidin-1-cacboxylat (50mg, 0,116mmol) trong HCl/EtOAc (10mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không để tạo ra muối HCl của hợp chất nêu ở phần đề mục (42,6mg). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 332,2.

Bước E: (S)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)-8-cloisoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

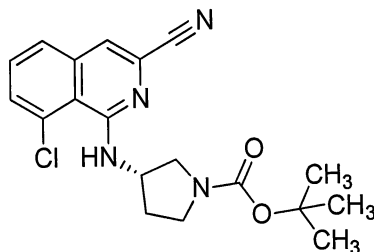
Bổ sung 2,6-dimetylpyridin (37,24mg, 0,35mmol) vào (*S*)-3-(8-clo-1-(pyrrolidin-3-yloxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on hydroclorua (42,6mg, 0,116mmol) trong DCM (25mL). Hỗn hợp tạo ra được làm lạnh xuống nhiệt độ -20°C. Acryloyl clorua (26,1mg, 0,29mmol, 10mg/mL trong DCM khô) được bổ sung từng giọt vào đó và hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ 0°C trong thời gian 30

phút. Làm dừng phản ứng bằng MeOH (5mL) và hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (22,02mg, 49,25%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,09 (s, 1H), 11,87 (s, 1H), 8,01-7,98 (m, 2H), 7,71-7,70 (d, $J=4,0$ Hz, 2H), 6,67-6,57 (m, 1H), 6,26-6,14 (m, 2H), 5,72-5,63 (m, 1H), 4,01-3,71 (m, 4H), 2,33-2,24 (m, 2H); ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386,1.

Ví dụ 28: (S)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-8-cloisoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

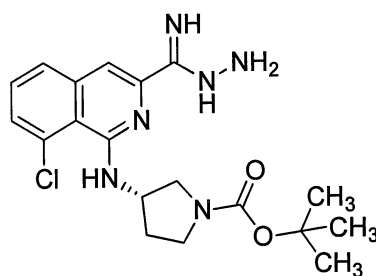


Bước A: (S)-tert-butyl 3-((8-clo-3-xyanoisoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-cacboxylat



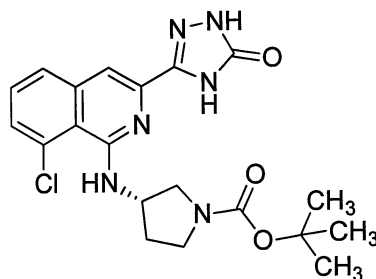
Bổ sung (S)-tert-butyl 3-aminopyrrolidin-1-cacboxylat (0,3g, 1,62mmol) vào huyền phù của 1,8-dicloisoquinolin-3-cacbonitril (0,3g, 1,35mmol) và Et_3N (0,27g, 2,7mmol) trong NMP (5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp tạo ra ở nhiệt độ 160°C trong thời gian 30 phút trong lò phản ứng vi sóng. Sau đó, phản ứng được làm dừng bằng nước và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3 x 30mL). Làm khô pha hữu cơ được bằng Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng etyl axetat và ete dầu mỏ (gradient gồm EtOAc/PE=1:10-1:2) trên silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (0,45g, 85%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,92-7,90 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,85-7,83 (m, 2H), 7,79-7,77 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,66-4,58 (m, 1H), 3,75-3,72 (t, $J=8,0$ Hz, 3H), 3,52-3,35 (m, 3H), 2,31-2,30 (br s, 1H), 2,11-2,07 (br s, 1H), 1,47-1,45 (s, 9H).

Bước B: (*S*)-*tert*-butyl 3-((8-clo-3-(hydrazinyl(imino)metyl)isoquinolin-1-yl)amino)pyrolidin-1-cacboxylat



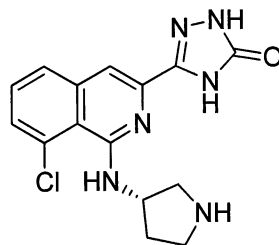
Bổ sung $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5mL) vào hỗn hợp của (*S*)-*tert*-butyl 3-((8-clo-3-xyanoisoquinolin-1-yl)amino)pyrolidin-1-cacboxylat (450mg, 1,21mmol) trong MeOH (5mL). Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ và sau đó, dung môi được loại bỏ để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu vàng, chất rắn này được sử dụng không cần tinh chế thêm (450mg, 91%). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405,2.

Bước C: (*S*)-*tert*-butyl 3-((8-clo-3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)amino)pyrolidin-1-cacboxylat



Bổ sung CDI (360mg, 2,2mmol) vào hỗn hợp của (*S*)-*tert*-butyl 3-((8-clo-3-(hydrazinyl(imino)metyl)isoquinolin-1-yl)amino)pyrolidin-1-cacboxylat (450mg, 1,1mmol) trong dioxan (10mL). Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ và sau đó, cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (170mg, 45%). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431,1.

Bước D: (*S*)-3-(8-clo-1-(pyrolidin-3-ylamino)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on hydroclorua

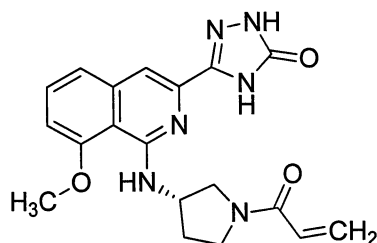


Khuấy dung dịch của (*S*)-*tert*-butyl 3-((8-clo-3-(5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-cacboxylat (170mg, 0,52mmol) trong HCl/EtOAc (10mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không để tạo ra muối HCl của hợp chất nêu ở phần đề mục (160mg, 100%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,90 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 9,134 (s, 2H), 7,86-7,84 (dd, *J*₁=2,8 Hz, *J*₂=6,8 Hz, 1H), 7,64-7,62 (m, 3H), 7,57-7,56 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 5,0 (s, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,24-3,21 (m, 2H), 2,40-2,36 (m, 1H), 2,11-2,07 (m, 1H).

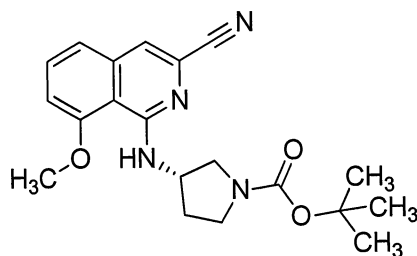
Bước E: (S)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-8-cloisoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (97mg, 0,91mmol) vào hỗn hợp của (*S*)-3-(8-clo-1-(pyrrolidin-3-ylamino)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on hydroclorua (100mg, 0,3mmol) trong DCM (20mL). Hỗn hợp tạo ra được làm lạnh xuống nhiệt độ -40°C. Acryloyl clorua (51mg, 0,6 mmol, 10mg/mL trong DCM khô) được bổ sung từng giọt vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -40°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, phản ứng được làm dừng bằng MeOH (5mL) và hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (57mg, 52%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,91 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,61 -7,59 (m, 3H), 7,49-7,47 (m, 1H), 6,6-6,5 (m, 1H), 6,17-6,13 (m, 1H), 5,67-5,63 (m, 1H), 5,18-5,16 (m, 1H), 4,18-4,17 (m, 0,5H), 3,69-3,65 (m, 0,5H), 3,42(m, 0,5H), 3,32-3,31 (m, 1,5H), 2,31-2,29 (m, 1H), 2,04-2,01 (m, 1H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 385,1.

Ví dụ 29: (S)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-8-metoxisoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

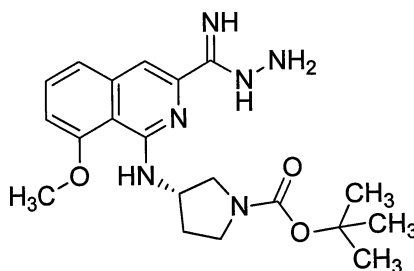


Bước A: (S)-tert-butyl 3-((3-cyano-8-methoxyisoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-carboxylat



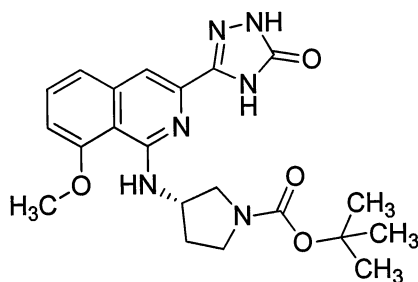
Bổ sung (S)-tert-butyl 3-aminopyrrolidin-1-carboxylat (294mg, 1,57mmol) và Et₃N (212mg, 2,1mmol) vào dung dịch của 1-clo-8-methoxyisoquinolin-3-carbonitril (230mg, 1,05mmol) trong NMP (5mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 130°C trong thời gian 45 phút trong lò phản ứng vi sóng và sau đó, được làm dừng bằng H₂O (20mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 x 10mL). Lóp hữu cơ được kết hợp và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng etyl axetat và ete dầu mỏ (gradient gồm EtOAc/PE=1:20-1:2) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (380mg, 2 mẻ, 52%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,85 (s, 1H), 7,55 (t, 1H, J=8,0 Hz), 7,25 (s, 1H), 6,97 (d, 1H, J=8,0 Hz), 4,60-4,80 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,78-3,79 (m, 1H), 3,27-3,57 (m, 3H), 2,29-2,34 (m, 1H), 1,94-1,99 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

Bước B: (S)-tert-butyl 3-((3-(hydrazinyl(imino)metyl)-8-methoxyisoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-carboxylat



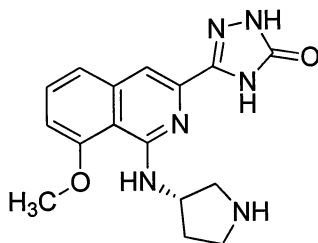
Bổ sung $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5mL) vào hỗn hợp của (*S*)-*tert*-butyl 3-((3-cyano-8-methoxyisoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-carboxylat (380mg, 1,03mmol) trong MeOH (5mL). Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Dung môi được loại bỏ để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu vàng, chất rắn này được sử dụng không cần tinh chế thêm (660mg). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.

Bước C: (S)-tert-butyl 3-((8-methoxy-3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-carboxylat



Bổ sung CDI (245mg, 1,5mmol) vào hỗn hợp của (*S*)-*tert*-butyl 3-((3-(hydrazinyl(imino)methyl)-8-methoxyisoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-carboxylat (400mg, 1,0mmol) trong dioxan (10mL). Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ và sau đó, cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (80mg, 18% trong 2 bước). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427.

Bước D: (S)-3-(8-methoxy-1-(pyrrolidin-3-ylamino)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on



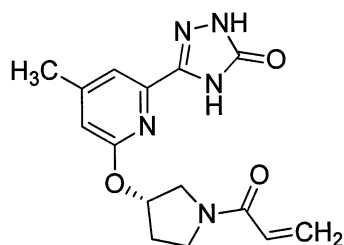
Khuấy dung dịch của (*S*)-*tert*-butyl 3-((8-methoxy-3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)amino)pyrrolidin-1-carboxylat (80mg, 0,187mmol) trong HCl/EtOAc (5mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, cô đặc

hỗn hợp phản ứng trong chân không để tạo ra muối HCl của hợp chất nêu ở phần đề mục, hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế thêm (120mg). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 327.

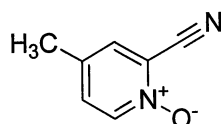
Bước E: (S)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-8-metoxisoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (106mg, 0,99mmol) vào hỗn hợp của (S)-3-(8-metoxi-1-(pyrrolidin-3-ylamino)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on hydroclorua (120mg, 0,33mmol) trong DCM (8mL). Hỗn hợp tạo ra được làm lạnh xuống nhiệt độ -78°C . Acryloyl clorua (120mg, 1,20mmol, 10mg/mL trong DCM khô) được bổ sung từng giọt vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1,5 giờ. Làm dừng phản ứng bằng MeOH (5mL) và hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (34mg, 27%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11,81 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 7,85 (dd, $J=7,1, 14,5$ Hz, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,43 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,72-6,54 (m, 1H), 6,16 (m, 1H), 5,73-5,61 (m, 1H), 5,21-5,03 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,04-3,89 (m, 3H), 3,79 (m, 1H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,42-2,21 (m, 1H), 2,09-1,90 (m, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 381.

Ví dụ 30: (S)-3-(6-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)-4-methylpyridin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

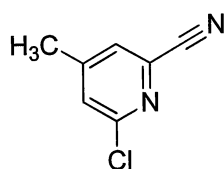


Bước A: 2-cyano-4-methylpyridin-1-oxit



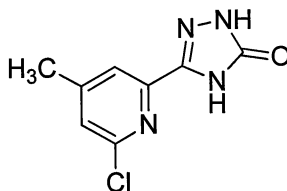
Dung dịch của 4-methylpicolinonitril (5g, 42,3mmol) trong DCM (25mL) được làm lạnh trong bình nước đá/nước muối. Bổ sung mCPBA (14,61g, 85mmol) vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian qua đêm. Sau đó, pha loãng hỗn hợp bằng DCM cho tới khi tất cả chất rắn được hòa tan và rửa bằng NaOH 1N (2 x 200mL) và bằng nước muối. Làm khô pha hữu cơ bằng MgSO_4 , lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu trắng (4,03g, 71%). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 135,1.

Bước B: 6-clo-4-methylpicolinonitril



Hỗn hợp của 2-xyano-4-methylpyridin-1-oxit (4,03g, 30mmol) trong phosphoryl trichlorua (80mL, 858mmol) được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần còn lại được xử lý bằng nước đá và độ pH được kiểm hóa sử dụng dung dịch NaOH bão hòa ở nhiệt độ 0°C. Lọc nước được chiết bằng DCM (3 x). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (3,7g, 81%). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 153,6.

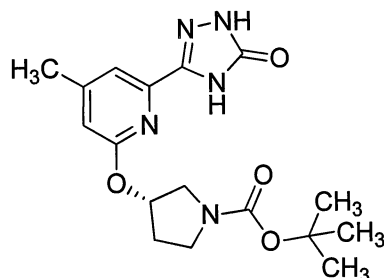
Bước C: 3-(6-clo-4-methylpyridin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on



Hỗn hợp của 6-clo-4-methylpicolinonitril (3g, 19,66mmol) và ethyl hydrazinacboxylat (8,19g, 79mmol) trong NMP (6mL) được gia nhiệt trong một ống kín ở nhiệt độ 160°C trong thời gian qua đêm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, rửa giải bằng gradient gồm từ 0 đến 80% EtOAc trong heptan. Các phần chứa sản phẩm được tập hợp và làm bay hơi trong chân không để tạo

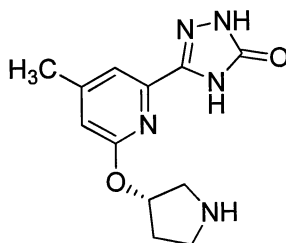
ra hợp chất nêu ở phần đề mục là chất dạng nửa rắn màu vàng (428mg). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 211,6.

Bước D: (S)-tert-butyl 3-((4-metyl-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2-yl)oxy)pyrrolidin-1-cacboxylat



Hỗn hợp của 3-(6-clo-4-metylpyridin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (428mg, 2,032mmol), (*S*)-*tert*-butyl 3-hydroxypyrrolidin-1-cacboxylat (457mg, 2,439mmol) và natri hydrua (81mg, 2,032mmol) trong *N*-metyl-2-pyrrolidinon (7mL) được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 30 phút. Sau khi làm lạnh, nước được bổ sung và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Lớp nước được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 1M và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục, hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế thêm. ESI-MS $[M+H-tert-butyl]^+$ 306,2.

Bước E: (S)-3-(4-metyl-6-(pyrrolidin-3-yloxy)pyridin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on



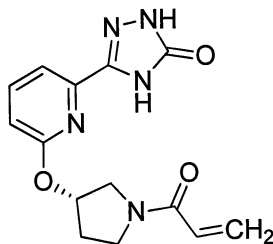
Khuấy hỗn hợp của (*S*)-*tert*-butyl 3-((4-metyl-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2-yl)oxy)pyrrolidin-1-cacboxylat (700mg, 1,937mmol) và TFA (3mL, 38,9mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient gồm từ 5 đến 40% ACN trong nước (phương thức axit). Các

phần chứa sản phẩm được tập hợp và làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (12mg, 2%).

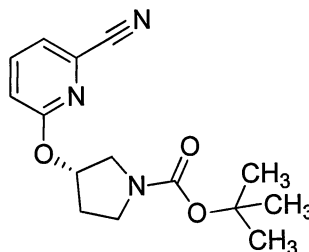
Bước F: (S)-3-(6-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)-4-methylpyridin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (20,44 μ L, 0,176mmol) và acryloyl clorua (9,56mg, 0,106mmol) vào (S)-3-(4-methyl-6-(pyrrolidin-3-yloxy)pyridin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (23mg, 0,088mmol) mà hợp chất này được hòa tan trong lượng tối thiểu DCM. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và sau đó, pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (2 x). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng MgSO_4 , lọc và làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient gồm từ 20 đến 45% ACN trong nước (phương thức axit). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và làm bay hơi trong chân không để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở phần đề mục (12mg). ESI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316,3.

Ví dụ 31: (S)-3-(6-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on



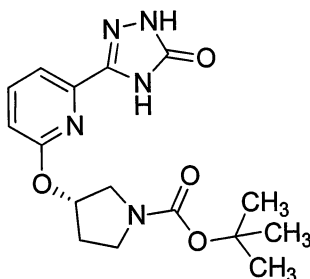
Bước A: (S)-tert-butyl 3-((6-cyanoxy)pyridin-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylat



Bổ sung Cs_2CO_3 (1176mg, 3,61mmol), tiếp theo bằng 6-clopicolinonitril (500mg, 3,61mmol) vào (S)-tert-butyl 3-hydroxypyrrolidin-1-carboxylat (676mg, 3,61mmol) trong NMP (4mL) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ

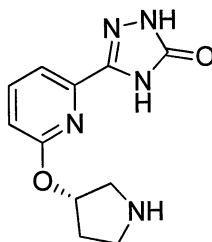
140°C trong thời gian 15 phút trong lò phản ứng vi sóng để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước B: (S)-tert-butyl 3-((6-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylat



Bổ sung ethyl hydrazincacboxylat (0,752g, 7,22mmol) vào *(S)-tert-butyl 3-((6-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylat* thô (1,044 g) trong NMP (1,5mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 175°C trong thời gian qua đêm và sau đó, làm lạnh và pha loãng bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NH₄Cl bão hòa, làm khô và cô đặc để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục, hợp chất này được sử dụng không cần tinh chế thêm.

Bước C: (S)-3-(6-(pyrrolidin-3-yloxy)pyridin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on



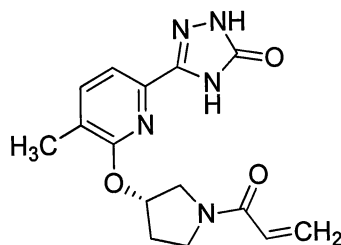
Xử lý *(S)-tert-butyl 3-((6-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylat* thô bằng DCM (4mL) và TFA (2mL) trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient gồm từ 1 đến 25% ACN trong nước (phương thức axit) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (125mg, 14,0% qua 3 bước).

Bước D: (S)-3-(6-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

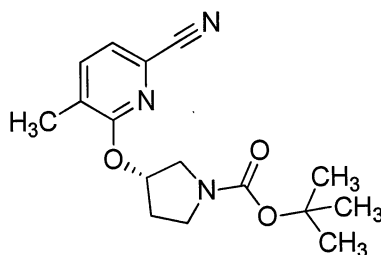
Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (0,118mL, 1,019mmol) ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo bằng acryloyl clorua (0,041mL, 0,510mmol) vào dung dịch của *(S)-3-(6-(pyrrolidin-3-*

xyloxy)pyridin-2-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on (84mg, 0,340mmol) trong DCM (10mL). Hỗn hợp được khuấy trong thời gian qua đêm. Sau đó, phản ứng được làm dừng bằng nước và dung môi được loại bỏ bằng thiết bị làm bay hơi dạng quay. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient gồm từ 20 đến 31% ACN trong nước (phương thức axit) để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở phần đề mục (7mg, 7%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (các chất đồng phân quay được quan sát) δ ppm 1,90-2,25 (m, 2 H), 3,35-3,75 (m, 3,5 H), 3,90-4,00 (m, 0,5 H), 5,75-5,90 (m, 1H), 5,60 (ddd, *J*=18,57, 10,36, 2,40 Hz, 1 H), 6,00-6,13 (m, 1 H), 6,43-6,64 (m, 1 H), 6,80 (dd, *J*=8,34, 4,55 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H), 7,68-7,80 (m, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 302,3.

Ví dụ 32: (*S*)-3-(6-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)-5-methylpyridin-2-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on

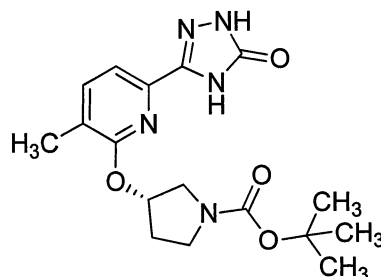


Bước A: (*S*)-*tert*-butyl 3-((6-cyano-3-methylpyridin-2-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylat



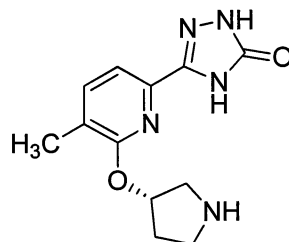
Bổ sung Cs₂CO₃ (1025mg, 3,15mmol) vào (*S*)-*tert*-butyl 3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (491mg, 2,62mmol) trong NMP (4mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, tại thời điểm này, 6-clo-5-methylpicolinonitril (400mg, 2,62mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ 140°C trong thời gian 1 giờ trong lò phản ứng vi sóng để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục ở dạng hỗn hợp phản ứng thô, hỗn hợp này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước B: (S)-tert-butyl 3-((3-metyl-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2-yl)oxy)pyrrolidin-1-cacboxylat



Bổ sung NMP (1,5mL) và etyl hydrazincacboxylat (0,752g, 7,22mmol) vào hỗn hợp phản ứng chứa (S)-tert-butyl 3-((6-xyano-3-metylpyridin-2-yl)oxy)pyrrolidin-1-cacboxylat (1,095 g). Hỗn hợp được gia nhiệt tới nhiệt độ 175°C trong thời gian 1,5 ngày và sau được được làm lạnh và pha loãng bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng NH₄Cl nước, sấy khô và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient gồm từ 35 đến 60% ACN trong nước (phương thức axit) để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục (0,042g, 4,4% trong 2 bước).

Bước C: (S)-3-(5-metyl-6-(pyrrolidin-3-yloxy)pyridin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

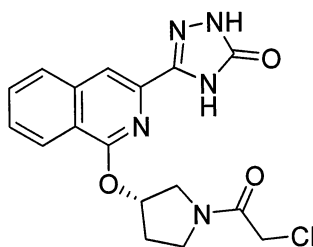


Bổ sung TFA (1mL) vào dung dịch của (S)-tert-butyl 3-((3-metyl-6-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2-yl)oxy)pyrrolidin-1-cacboxylat (0,042g, 0,115mmol) trong DCM (5mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần còn lại được làm khô trong điều kiện chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở phần đề mục, hợp chất này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước D: (S)-3-(6-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)-5-metylpyridin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on

Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (0,040mL, 0,344mmol) ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo bằng acryloyl clorua (0,014mL, 0,172mmol) vào dung dịch của (*S*)-3-(5-methyl-6-(pyrolidin-3-yloxy)pyridin-2-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on (30mg, 0,115mmol) trong DCM (10mL). Hỗn hợp được khuấy trong thời gian qua đêm. Làm dừng phản ứng bằng nước và hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient gồm từ 20 đến 37% ACN trong nước (phương thức axit) để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở phần đề mục (6mg, 17%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,14-2,29 (m, 1 H), 2,32 (br s, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,45-3,99 (m, 4 H), 5,49-5,70 (m, 1 H), 5,74 (br s, 1 H), 6,09 (ddd, *J*=16,74, 8,53, 2,27 Hz, 1 H), 6,47-6,68 (m, 1 H), 7,56-7,68 (m, 1 H), 7,76 (t, *J*=7,58 Hz, 1 H), 7,93-8,05 (m, 1 H), 8,13 (d, *J*=8,34 Hz, 1 H); ESI-MS *m/z* [M+H]⁺ 316,3.

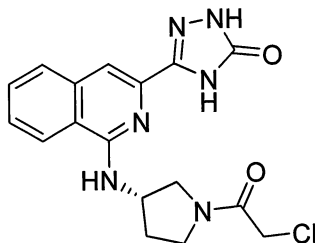
*Ví dụ 33: (S)-5-(1-((1-(2-cloaxetyl)pyrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on*



Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (5,28μL, 0,045mmol) ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo bằng 2-cloaxetyl clorua (5,06μL, 0,064mmol) vào dung dịch của (*S*)-3-(1-(pyrolidin-3-yloxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on (10mg, 0,034mmol) trong DCM (3mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian qua đêm. Chất rắn màu trắng được tạo ra, chất rắn này được lọc ra. Chất rắn này nhanh chóng được tạo gôm và được xử lý bằng MeOH. Chất lỏng tạo ra được kết hợp với phần dịch lọc, được đưa qua màng và tinh chế bằng phương pháp HPLC khởi phát bởi khối lượng, rửa giải bằng gradient gồm từ 25 đến 45% ACN trong nước (phương thức axit). Các phần chứa sản phẩm được cô đặc để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở phần đề mục là màng mỏng màu vàng (5,9mg, 35%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,35 - 2,57 (m, 2H), 3,71 - 3,99 (m, 3H), 4,12 (dd, *J*=12,38, 4,29 Hz, 1 H), 4,22 (s, 1 H), 4,31

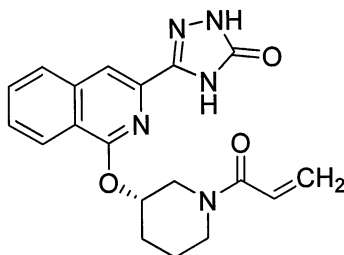
(s, 1 H), 6,16 (br s, 1 H), 6,22 (br s, 1 H), 7,63 -7,71 (m, 1 H), 7,76 -7,84 (m, 1 H), 7,90 -8,03 (m, 2 H), 8,26 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 374,4.

Ví dụ 34: (S)-5-(1-((1-(2-cloaxetyl)pyrrolidin-3-yl)amino)isoquinolin-3-yl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (0,054mL, 0,465mmol) ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo bằng 2-cloaxetyl clorua (0,011mL, 0,140mmol) vào dung dịch của (S)-3-(1-(pyrrolidin-3-ylamino)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (0,028g, 0,093mmol) trong DCM (5mL). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên tới nhiệt độ trong phòng trong thời gian qua đêm, sau đó làm dừng bằng nước và cô đặc tới trạng thái khô. Phần cặn thô còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở phần đề mục là chất rắn màu vàng (1,9mg). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 373,4.

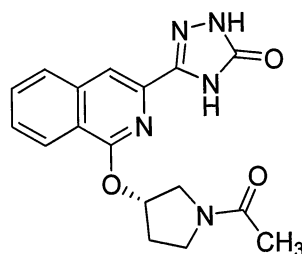
Ví dụ 35: (S)-5-(1-((1-acryloylpiperidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



Bổ sung 2,6-dimethylpyridin (0,131mL, 1,124mmol) ở nhiệt độ 0°C, vào dung dịch của (S)-3-(1-(piperidin-3-yloxy)isoquinolin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (175mg, 0,562mmol) trong DCM (3mL), tiếp theo bổ sung acryloyl clorua (0,091mL, 1,124mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được lọc và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng từ 20 đến 65% ACN (phương thức axit) để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở phần đề mục. Hợp chất liên quan (S)-1-(3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-

1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)piperidin-3-yl acrylat cũng được tách trong quá trình tách bằng sắc ký. Đỉnh 1: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,28 (s, 1 H), 1,53 - 1,67 (m, 1 H), 1,80 (dd, $J=9,85$, 3,79 Hz, 1 H), 1,93 - 2,09 (m, 1 H), 2,75 (s, 3 H), 3,03 - 3,17 (m, 1 H), 3,24 (t, $J=10,11$ Hz, 1 H), 3,63 - 3,77 (m, 1 H), 3,86 (d, $J=12,88$ Hz, 1 H), 4,03 (dt, $J=8,46$, 4,36 Hz, 1 H), 6,09 (dd, $J=10,48$, 1,64 Hz, 1 H), 6,70 (dd, $J=17,18$, 1,77 Hz, 1 H), 7,94 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,19 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H), 8,33 (t, $J=7,96$ Hz, 1 H); peak 2: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,66 - 1,95 (m, 2 H), 1,95 - 2,06 (m, 1 H), 2,12 (d, $J=4,29$ Hz, 1 H), 2,76 (s, 2 H), 3,39 - 3,51 (m, 1 H), 3,71 - 3,83 (m, 1 H), 4,02 (d, $J=9,09$ Hz, 1 H), 5,34 (dt, $J=8,15$, 4,39 Hz, 1 H), 5,88 - 5,99 (m, 1 H), 6,22 (dd, $J=17,31$, 10,48 Hz, 1 H), 6,49 (dd, $J=17,43$, 1,52 Hz, 1 H), 7,61 (ddd, $J=8,27$, 6,88, 1,26 Hz, 1 H), 7,66 - 7,77 (m, 1 H), 7,85 - 7,97 (m, 1 H), 8,16 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H).

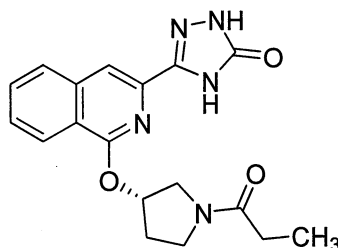
Ví dụ 36: (S)-5-(1-((1-axetylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



Dung dịch của (S)-5-(1-(pyrrolidin-3-yloxy)isoquinolin-3-yl)-3H-1,2,4-triazol-3-on (200mg, 0,677mmol) và 2,6-dimethylpyridin (0,079mL, 0,677mmol) trong DCM (4mL) được trộn kết hợp trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp vừa điều chế của axetyl clorua (80mg, 1,016mmol), 2,6-dimethylpyridin (0,079mL, 0,677mmol) trong DCM (1mL) được bổ sung từng giọt vào đó. Hỗn hợp phản ứng khuấy trong thời gian 20 phút và sau đó cô đặc. Sản phẩm được tinh chế sử dụng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient gồm từ 25 đến 55% ACN trong nước (phương thức axit) để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở phần đề mục (15mg, 7%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,93 - 2,06 (m, 3 H), 2,09 - 2,43 (m, 2 H), 3,38 (br s, 4 H), 3,48 - 3,86 (m, 4 H), 3,93 - 4,18 (m, 1 H), 6,04 - 6,31 (m, 1 H), 7,63 - 7,74 (m, 1 H), 7,76 -

7,87 (m, 1 H), 7,94 - 8,08 (m, 2 H), 8,18 (dd, $J=8,21$, 0,88 Hz, 1 H), 11,80 (s, 1 H), 12,04 (br s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 340,2.

Ví dụ 37: (S)-5-(1-((1-propionylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on



Dung dịch của (*S*)-5-(1-(pyrrolidin-3-yloxy)isoquinolin-3-yl)-3H-1,2,4-triazol-3-on (200mg, 0,677mmol) và 2,6-dimethylpyridin (0,079mL, 0,677mmol) trong DCM (4mL) được trộn kết hợp trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp vừa điều chế của propionyl clorua (94mg, 1,016mmol), 2,6-dimethylpyridin (0,079mL, 0,677mmol) trong DCM (1mL) được bổ sung từng giọt vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 20 phút và sau đó cô đặc. Sản phẩm được tinh chế sử dụng phương pháp HPLC điều chế, rửa giải bằng gradient gồm từ 25 đến 55% ACN trong nước (phương thức axit) để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở phần đề mục (12mg, 5%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,95 - 1,04 (m, 3 H), 2,16 - 2,40 (m, 4 H), 2,48 - 2,52 (m, 8 H), 2,64 (s, 1 H), 3,13 (dt, $J=3,16$, 1,71 Hz, 3 H), 3,50 - 3,79 (m, 3 H), 4,11 (s, 10 H), 6,08 - 6,18 (m, 1 H), 7,58 - 7,66 (m, 1 H), 7,76 (t, $J=7,19$ Hz, 1 H), 7,94 (d, $J=5,13$ Hz, 2 H), 8,16 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 354,1.

Bảng 1 dưới đây liệt kê dữ liệu về ức chế BTK của nhiều hợp chất được mô tả trong các ví dụ, trong đó các giá trị pIC_{50} lớn hơn biểu thị hiệu quả cao hơn.

Như được sử dụng trong bản mô tả này và phần yêu cầu bảo hộ kèm theo, các quán từ số ít “một” có thể đề cập đến một đối tượng đơn hoặc đề cập đến nhiều đối tượng, trừ khi bối cảnh nêu rõ theo cách khác. Do đó, ví dụ, tham chiếu chế phẩm chứa “hợp chất” có thể bao gồm một hợp chất đơn hoặc hai hoặc nhiều hợp chất. Có thể hiểu rằng, phần mô tả ở trên được dự định để minh họa và không mang tính giới hạn. Nhiều phương án sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh

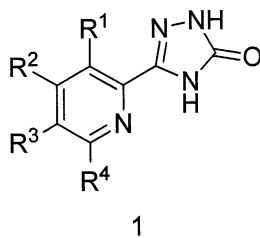
vực khi đọc phần mô tả ở trên. Do đó, phạm vi của sáng chế cần được xác định tham chiếu phần yêu cầu bảo hộ kèm theo và bao gồm phạm vi đầy đủ về các nội dung tương đương mà các yêu cầu bảo hộ này đề cập. Việc bộc lộ về tất cả các bài báo và tài liệu tham chiếu, bao gồm patent, đơn yêu cầu cấp và công bố patent được kết hợp trong tài liệu sáng chế này bằng cách tham khảo và cho mọi mục đích.

Bảng 1: Sự ức chế BTK (pIC_{50}) của các hợp chất minh họa

Ví dụ số	pIC_{50}	Ví dụ số	pIC_{50}
1	6,7	21	6,9
2	7,1	22	>8,9
3	6,5	23	>8,9
4	>8,1	24	>8,9
5	>8,7	25	>8,6
6	8,0	26	>8,6
7	8,0	27	>8,9
8	>8,6	28	>8,6
9	>7,9	29	>8,6
10	7,5	30	>8,6
11	8,5	31	7,2
12	6,9	32	8,3
13	>8,0	33	>8,2
14	8,2	34	>8,6
15	7,6	35	7,5
16	>8,5		
17	>8,6		
18	>8,2		
19	>8,2		
20	>8,6		

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức 1:

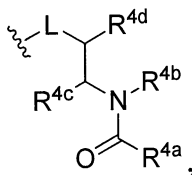


chất hỗ biến của hợp chất nêu trên hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất hỗ biến này, trong đó:

R^1 được chọn từ hydro, halo, -CN, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl và $-OR^{14}$;

R^2 và R^3 mỗi gốc được chọn độc lập từ hydro, halo, -CN, R^6 và R^7 hoặc R^2 và R^3 , cùng với các nguyên tử cacbon liên kết với các gốc này để tạo ra vòng benzen hoặc vòng pyridin, trong đó vòng benzen tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, -CN, R^6 và R^7 và vòng pyridin tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, -CN, R^6 và R^7 ;

R^4 có công thức:



trong đó: $\sim$ dùng để chỉ điểm gắn kết;

L được chọn từ $-O-$, $-CH_2O-$ và $-N(R^{4e})-$;

R^{4a} được chọn từ $-CH_2R^5$ và etenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, xyano và R^7 ; và

(a) R^{4c} là hydro, R^{4e} được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl khi L là $-N(R^{4e})-$ và R^{4b} và R^{4d} , cùng với nguyên tử nitơ và các nguyên tử cacbon mà các gốc R^{4b} , R^{4c} và R^{4d} lần lượt gắn với chúng để tạo ra vòng pyrrolidin hoặc vòng

piperidin, mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; hoặc

(b) R^{4b} được chọn từ hydro và C₁₋₄ alkyl, R^{4d} là hydro, L là -N(R^{4e})- và R^{4c} và R^{4e}, cùng với các nguyên tử cacbon và nguyên tử nitơ mà các gốc R^{4c}, R^{4d} và R^{4e} lần lượt gắn với chúng để tạo ra vòng pyrrolidin hoặc vòng piperidin, mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl; hoặc

(c) R^{4d} là hydro, R^{4e} được chọn từ hydro và C₁₋₄ alkyl khi L là -N(R^{4e})- và R^{4b} và R^{4c}, cùng với các nguyên tử nitơ và cacbon mà các gốc R^{4b} và R^{4c} lần lượt gắn với chúng để tạo ra vòng pyrrolidin hoặc vòng piperidin, mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl;

R⁵ được chọn từ hydro, halo và C₁₋₄ alkyl;

mỗi R⁶ được chọn độc lập từ -OR⁸, -N(R⁸)R⁹, -NR⁸C(O)R⁹, -NHC(O)NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)NHR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -C(O)N(R⁸)R⁹, -C(O)N(R⁸)OR⁹, -C(O)N(R⁸)S(O)₂R⁷, -N(R⁸)S(O)₂R⁷, -SR⁸, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷ và -S(O)₂N(R⁸)R⁹;

mỗi R⁷ được chọn độc lập từ C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₂₋₆ alkenyl và C₂₋₆ alkynyl;

mỗi R⁸ và R⁹ được chọn độc lập từ:

(a) hydro; và

(b) C₁₋₆ alkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₂₋₆ alkenyl và C₂₋₆ alkynyl;

và mỗi một R¹⁴ được chọn độc lập từ hydro, C₁₋₄ alkyl và C₁₋₄ haloalkyl.

2. Hợp chất, chất hồ biến hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó R¹ là hydro.

3. Hợp chất, chất hồ biến hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó R² và R³ mỗi gốc được chọn độc lập từ hydro, flo, clo và metyl.

4. Hợp chất, chất hồ biến hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó R² và R³, cùng với các nguyên tử cacbon gắn kết với các gốc này để tạo ra vòng benzen hoặc vòng

pyridin, trong đó vòng benzen tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, -CN, R^6 và R^7 và vòng pyridin tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, -CN, R^6 và R^7 .

5. Hợp chất, chất hồ biến hoặc muối được dụng theo điểm 4, trong đó vòng benzen hoặc vòng pyridin tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn độc lập từ flo, clo và methyl.

6. Hợp chất, chất hồ biến hoặc muối được dụng theo điểm 5, trong đó R^2 và R^3 , cùng với các nguyên tử cacbon gắn kết với các gốc này để tạo ra vòng benzen mà vòng này được thế tùy ý bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ flo, clo và methyl.

7. Hợp chất, chất hồ biến hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó R^{4a} là etenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm methyl.

8. Hợp chất, chất hồ biến hoặc muối được dụng theo điểm 7, trong đó R^{4a} là etenyl không được thế.

9. Hợp chất, chất hồ biến hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó R^{4a} là $-CH_2R^5$ và R^5 là halo.

10. Hợp chất, chất hồ biến hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó R^{4a} là hydro, R^{4e} được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl khi L là $-N(R^{4e})-$ và R^{4b} và R^{4d} , cùng với nguyên tử nitơ và các nguyên tử cacbon mà các gốc R^{4b} , R^{4a} và R^{4d} lần lượt gắn với chúng để tạo ra vòng pyrrolidin hoặc vòng piperidin, mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} haloalkyl.

11. Hợp chất, chất hồ biến hoặc muối được dụng theo điểm 10, trong đó R^{4b} và R^{4d} , cùng với nguyên tử nitơ và các nguyên tử cacbon mà các gốc R^{4b} , R^{4a} và R^{4d} lần lượt gắn với chúng để tạo ra vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} haloalkyl.

12. Hợp chất, chất hồ biến hoặc muối được dụng theo điểm 10, trong đó vòng được tạo ra bởi R^{4b} và R^{4d} , cùng với nguyên tử nitơ và các nguyên tử cacbon mà các gốc R^{4b} , R^{4c} và R^{4d} lần lượt gắn với chúng là vòng không được thế.

13. Hợp chất, chất hồ biến hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó R^{4b} được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl, R^{4d} là hydro, L là $-N(R^{4e})-$ và R^{4c} và R^{4e} , cùng với các nguyên tử cacbon và nguyên tử nitơ mà các gốc R^{4c} , R^{4d} và R^{4e} lần lượt gắn với chúng để tạo ra vòng pyrrolidin hoặc vòng piperidin, mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phân tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} haloalkyl.

14. Hợp chất, chất hồ biến hoặc muối được dụng theo điểm 13, trong đó R^{4c} và R^{4e} , cùng với các nguyên tử cacbon và nguyên tử nitơ mà các gốc R^{4c} , R^{4d} và R^{4e} lần lượt gắn với chúng để tạo ra vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phân tử thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} haloalkyl.

15. Hợp chất, chất hồ biến hoặc muối được dụng theo điểm 13, trong đó vòng tạo ra bởi các gốc R^{4c} và R^{4e} , cùng với các nguyên tử cacbon và nguyên tử nitơ mà các gốc R^{4c} , R^{4d} và R^{4e} lần lượt gắn với chúng là vòng không được thế.

16. Hợp chất, chất hồ biến hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó R^{4d} là hydro, R^{4e} được chọn từ hydro và C_{1-4} alkyl khi L là $-N(R^{4e})-$ và R^{4b} và R^{4c} , cùng với các nguyên tử nitơ và cacbon mà các gốc R^{4b} và R^{4c} lần lượt gắn với chúng để tạo ra vòng pyrrolidin hoặc vòng piperidin, mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phân tử thế được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} haloalkyl.

17. Hợp chất, chất hồ biến hoặc muối được dụng theo điểm 16, trong đó R^{4b} và R^{4c} , cùng với các nguyên tử nitơ và cacbon mà các gốc R^{4b} và R^{4c} lần lượt gắn với chúng để tạo ra vòng pyrrolidin tùy ý được thế bằng 1 đến 6 phân tử thế được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl và C_{1-4} haloalkyl.

18. Hợp chất, chất hồ biến hoặc muối được dụng theo điểm 16, trong đó vòng tạo ra bởi các gốc R^{4b} và R^{4c} , cùng với các nguyên tử nitơ và cacbon mà các gốc R^{4b} và R^{4c} lần lượt gắn với chúng là vòng không được thế.

19. Hợp chất, chất hồ biến hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó L là $-N(R^{4e})-$.

20. Hợp chất, chất hồ biến hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó L được chọn từ $-O-$ và $-CH_2O-$.

21. Hợp chất, chất hồ biến hoặc muối được dụng theo điểm 20, trong đó L là $-O-$.

22. Hợp chất được chọn từ các hợp chất sau:

(*R*)-3-(1-((1-metacryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;

(*R*)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;

(*R,E*)-3-(1-((1-(but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;

N-(1-(3-(5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)isoquinolin-1-yl)pyrrolidin-3-yl)acrylamit;

(*S*)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;

(*S*)-3-(1-(((1-acryloylpyrrolidin-2-yl)metyl)amino)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;

(*S*)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-2-yl)metoxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;

(*S*)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)amino)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;

(*R*)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-2-yl)metoxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;

(*S*)-3-(1-((1-metacryloylpyrrolidin-3-yl)amino)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;

(*S*)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)(metyl)amino)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;

(*S*)-3-(1-((1-metacryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;

(*S*)-3-(1-(((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)metyl)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;

(*S,E*)-5-(1-((1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on;

- (*S,E*)-3-(1-((1-(but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)amino)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;
- (*S*)-3-(8-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)-1,7-naphthyridin-6-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;
- (*S*)-3-(8-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-1,7-naphthyridin-6-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;
- (*S*)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)-7-floisoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;
- 3-(1-((*trans*-1-acryloyl-4-methylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;
- 3-(1-(((3*R*,4*S*)-1-acryloyl-4-methylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;
- 3-(1-(((3*S*,4*R*)-1-acryloyl-4-methylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;
- (*S*)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)-8-floisoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;
- (*S*)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-8-floisoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;
- (*S*)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)-7-cloisoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;
- (*S*)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-7-floisoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;
- (*S*)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-7-cloisoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;
- (*S*)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)-8-cloisoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;

(*S*)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-8-cloisoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;

(*S*)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-8-metoxisoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;

(*S*)-3-(6-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)-4-metylpyridin-2-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;

(*S*)-3-(6-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)pyridin-2-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;

(*S*)-3-(6-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)-5-metylpyridin-2-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on;

(*S*)-5-(1-((1-(2-cloaxetyl)pyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on;

(*S*)-5-(1-((1-(2-cloaxetyl)pyrrolidin-3-yl)amino)isoquinolin-3-yl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on;

(*S*)-5-(1-((1-acryloylpiperidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on;

(*S*)-5-(1-((1-axetylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on;

(*S*)-5-(1-((1-propionylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on;

chất hồ biến của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên;

chất đồng phân lập thể của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất hoặc chất hồ biến nêu trên; và

muối được dụng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất, chất hồ biến hoặc chất đồng phân lập thể nêu trên.

23. Dược phẩm chứa:

hợp chất, chất hồ biến hoặc muối được dụng như được xác định theo điểm 1; và

tá được được dụng.

24. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (*S*)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on, chất hồ biến của nó, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất hồ biến này.
25. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (*S*)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)amino)isoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on, chất hồ biến của nó, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất hồ biến này.
26. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (*S*)-3-(8-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)-1,7-naphtyridin-6-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on, chất hồ biến của nó, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất hồ biến này.
27. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (*S*)-3-(8-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-1,7-naphtyridin-6-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on, chất hồ biến của nó, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất hồ biến này.
28. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (*S*)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)-8-floisoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on, chất hồ biến của nó, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất hồ biến này.
29. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (*S*)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-8-floisoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on, chất hồ biến của nó, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất hồ biến này.
30. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (*S*)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)-7-cloisoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on, chất hồ biến của nó, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất hồ biến này.
31. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (*S*)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-7-cloisoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on, chất hồ biến của nó, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất hồ biến này.

32. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (*S*)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)-8-cloisoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on, chất hồ biến của nó, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất hồ biến này.
33. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (*S*)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)amino)-8-cloisoquinolin-3-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on, chất hồ biến của nó, hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chất hồ biến này.
34. Tổ hợp chứa một lượng hữu hiệu của hợp chất, chất hồ biến hoặc muối được dụng như được xác định theo điểm 1 và ít nhất một được chất bổ sung.
35. Tổ hợp theo điểm 34, trong đó được chất bổ sung là thuốc chống thấp khớp thay đổi được bệnh (disease modifying antirheumatic drug - DMARD).
36. Tổ hợp theo điểm 35, trong đó DMARD là metotrexat.