



(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)



1-0034183

(51)⁷ C07D 231/56; A61K 31/416; A61P
19/04

(13) B

(21) 1-2019-01866

(22) 21/09/2017

(86) PCT/IB2017/055735 21/09/2017

(87) WO 2018/055550 29/03/2018

(30) 62/398,869 23/09/2016 US

(45) 26/12/2022 417

(43) 25/06/2019 375A

(73) NOVARTIS AG (CH)

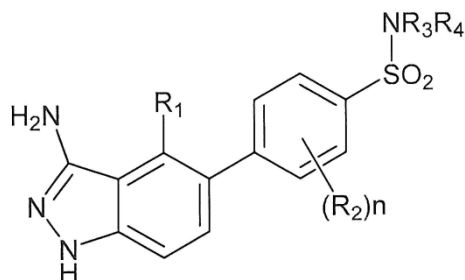
Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

(72) BURSULAYA, Badry (US); FISCH, Andreas (DE); LAJINESS, James Paul (US);
MACHAUER, Rainer (DE); MALEKAR, Swapnil (IN); PETRASSI, Hank Michael
James (US); RAMAZANI, Farshad (IR); REMOND, Anne-Catherine (FR);
ULLRICH, Thomas (AT); USSELMANN, Peggy (FR); VANGREVELINGHE, Eric
(FR).

(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) HỢP CHẤT INĐAZOL ĐỂ SỬ DỤNG CHO TỒN THƯỜNG GÂN VÀ/HOẶC
DÂY CHẰNG, DƯỢC PHẨM VÀ DƯỢC PHẨM KẾT HỢP CÓ CHỨA HỢP
CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được
dùng,



(I)

và phương pháp sản xuất hợp chất theo sáng chế. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm và dược
phẩm kết hợp của chất có hoạt tính dược lý.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất hợp chất indazol, dược phẩm và dược phẩm kết hợp có chứa hợp chất này để điều trị tổn thương gân và/hoặc dây chằng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Gân và dây chằng cấu thành phần thiết yếu của hệ cơ xương bằng cách nối lần lượt cơ với xương, và xương với xương. Cả gân và dây chằng được tạo ra trong cùng quy trình biệt hóa (Schweitzer, R. et al. Development, 2001 Oct;128(19):3855-66). Mặc dù một số lượng các yếu tố sinh trưởng và yếu tố phiên mã cụ thể đã được phát hiện thấy là tham gia vào sự tạo gân trong các quá trình phát triển và phục hồi, hiểu biết chi tiết về bệnh lý gân vẫn còn sơ khai.

Tổng quan về sinh học gân (Duprez D. et al., Nature, 2015, 11, 223-233) tóm tắt các tiến bộ được tạo ra trong sinh học gân cho đến nay và nhấn mạnh rằng vẫn có nhu cầu về việc điều trị hiệu quả đối với tổn thương gân.

Cho đến nay, tiêu chuẩn chăm sóc đối với sự đứt gân là phẫu thuật trong khi vật lý trị liệu được sử dụng cho sự thoái hóa gân.

Liệu pháp tế bào và huyết tương giàu tiểu cầu nằm trong số các phương pháp hiện đang trải qua thử nghiệm lâm sàng đối với tổn thương gân.

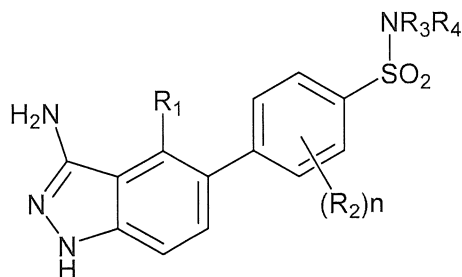
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là phát triển hợp chất mà hữu dụng trong việc điều trị tổn thương gân và dây chằng. Hợp chất này sẽ được ứng dụng trong việc điều trị tổn thương gân và dây chằng, cụ thể là để phục hồi gân và dây chằng.

Để đạt được mục đích trên đây, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất, muối dược dụng của chúng, dược phẩm của chúng và dược phẩm kết hợp của chúng, mà hợp chất này là tác nhân gây cảm ứng của sự biểu hiện gen scleraxis. Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị tổn thương gân và/hoặc dây chằng bao gồm bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế.

Các phương án khác nhau của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này.

Trong các khía cạnh nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng:



(I).

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo định nghĩa của công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng, hoặc công thức con của chúng (I-1), (II), (II-1), (III), (III-1) như xác định trong bản mô tả này và một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dạng kết hợp, cụ thể là dược phẩm kết hợp, có chứa lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo định nghĩa của công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng hoặc công thức con của chúng (I-1), (II), (II-1), (III), (III-1) như xác định trong bản mô tả này và một hoặc nhiều tác nhân có hoạt tính trị liệu.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị tổn thương gân và/hoặc dây chằng ở đối tượng, bao gồm bước dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo định nghĩa của công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng hoặc công thức con của chúng (I-1), (II), (II-1), (III), (III-1) như xác định trong bản mô tả này.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo định nghĩa của công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng, hoặc công thức con của chúng (I-1), (II), (II-1), (III), (III-1) để dùng làm thuốc.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo định nghĩa của công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng, hoặc công thức con của chúng (I-1), (II), (II-1), (III), (III-1) để sử dụng trong việc điều trị tổn thương gân.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo định nghĩa của công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng, hoặc công thức con của chúng (I-1), (II), (II-1), (III), (III-1) để sử dụng trong việc điều trị tổn thương dây chằng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo định nghĩa của công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng, hoặc công thức con của chúng (I-1), (II), (II-1), (III), (III-1) để sản xuất thuốc để điều trị tổn thương gân và/hoặc dây chằng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 A) thể hiện dữ liệu Sức Căng Hồng thu được bằng hợp chất của Ví dụ 32 ("Hợp Chất Thử Nghiệm") ở dạng đồ thị trong thử nghiệm bó gân *ex vivo* được mô tả trong Ví dụ 93 (D).

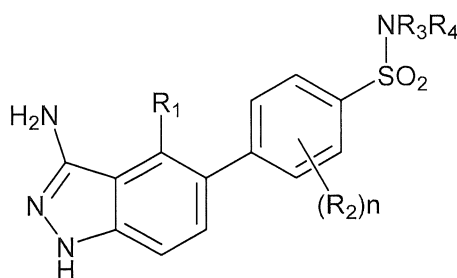
Hình 1 B) thể hiện dữ liệu Môđun Young thu được bằng hợp chất của Ví dụ 32 ("Hợp Chất Thử Nghiệm") ở dạng đồ thị trong thử nghiệm bó gân *ex vivo* được mô tả trong Ví dụ 93 (D).

Hình 2A thể hiện hình ảnh biểu diễn của Sự giải phóng tích lũy của chế phẩm vi hạt (F=1-5) của hợp chất của Ví dụ 32 theo thời gian trong chất đệm PBS độ pH 7,4, Tween® 20 1 % (thể tích/thể tích), phần thứ nhất, các số dùng để chỉ số của hợp phần trong Bảng 4.

Hình 2B thể hiện hình ảnh biểu diễn của Sự giải phóng tích lũy của chế phẩm vi hạt (F=6-12) của hợp chất của Ví dụ 32 theo thời gian trong chất đệm PBS độ pH 7,4, Tween® 20 1 % (thể tích/thể tích), phần thứ nhất, các số dùng để chỉ số của hợp phần trong Bảng 4.

Mô tả chi tiết sáng chế

Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng



(I)

trong đó,

R₁ được chọn từ C₁-C₃alkyl, halogen và C₁-C₃alkoxy;

R₂ độc lập được chọn từ C₁-C₃alkyl và halogen;

n bằng 1 hoặc 2;

R₃ được chọn từ H và C₁-C₃alkyl, và

R₄ được chọn từ C₄-C₆cycloalkyl được thế tùy ý một lần hoặc hơn một lần bằng R₅; vòng không thơm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, được thế tùy ý một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxyl, C₁-C₃alkyl, C₁-C₃alkoxy; trong đó R₄ không phải là 4-hydroxycyclohexyl hoặc tetrahydrofuran;

hoặc

R₃ và R₄ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành vòng không thơm dị vòng có 4, 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có chứa một nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ N, O hoặc S, vòng này được thế một lần hoặc hơn một lần bằng R₆;

R₅ độc lập được chọn từ hydroxyl, haloC₁-C₃alkyl, halogen, C₁-C₂alkyl, phenyl, benzyl, C₃-C₆cycloalkyl, xyano;

R₆ độc lập được chọn từ halogen, hydroxyC₁-C₃alkyl, C(O)NH₂, hydroxyl, C₁-C₃alkyl, xyano, haloC₁-C₃alkyl.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, các thuật ngữ "(các) hợp chất theo sáng chế này" hoặc "(các) hợp chất theo sáng chế" dùng để chỉ (các) hợp chất có công thức (I), hoặc công thức con của chúng (I-1), (II), (II-1), (III), (III-1) và muối của chúng, cũng như là tất cả các đồng phân lập thể (bao gồm đồng phân không đối quang và chất đồng phân đối ảnh), đồng phân quay, chất hỗn biến, sản phẩm cộng nội bộ kiểu đồng phân và hợp chất được đánh dấu đồng vị (bao gồm sự thế deuteri), cũng như là các gốc vốn đã được tạo ra.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C₁-C₃alkyl" dùng để chỉ gốc chuỗi hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ gồm có các nguyên tử cacbon và hydro, không chứa sự chưa no, có từ một đến ba nguyên tử cacbon, và được gắn vào phần còn

lại của phân tử bằng liên kết đơn. Thuật ngữ " C_1 - C_2 alkyl" cần được hiểu theo đó. Ví dụ về C_1 - C_3 alkyl bao gồm methyl, ethyl, *n*-propyl, 1-metyletyl (*iso*-propyl).

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "hydroxy C_1 - C_3 alkyl" dùng để chỉ gốc có công thức $-R_a-OH$, trong đó R_a là C_{1-3} alkyl như được xác định ở trên. Ví dụ về hydroxy C_1 - C_3 alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hydroxy-methyl, 2-hydroxy-ethyl, 2-hydroxy-propyl, 3-hydroxy-propyl.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ " C_3 - C_6 cycloalkyl" dùng để chỉ nhóm hydrocacbon đơn vòng no có 3-6 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ " C_4 - C_6 cycloalkyl" cần được hiểu theo đó. Ví dụ về C_3 - C_6 cycloalkyl bao gồm cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl và cyclohexyl.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ " C_1 - C_3 alkoxy" dùng để chỉ gốc có công thức $-OR_a$ trong đó R_a là gốc C_1 - C_3 alkyl như được xác định chung ở trên. Ví dụ về C_1 - C_3 alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy.

"Halogen" hoặc "halo" dùng để chỉ brom, clo, flo hoặc iot.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "halogen C_1 - C_3 alkyl" hoặc "halo C_1 - C_3 alkyl" dùng để chỉ gốc C_1 - C_3 alkyl, như được xác định ở trên, được thế bằng một hoặc nhiều gốc halo, như được xác định ở trên. Ví dụ về halogen C_1 - C_3 alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, triflometyl, diflometyl, flometyl, triclometyl, 2,2,2-trifloetyl, 1-flometyl-2-floetyl, 3-bromo-2-flopropyl và 1-bromometyl-2-bromoetyl.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "meso" dùng để chỉ chất đồng phân không có hoạt tính quang học có chứa ít nhất là 2 tâm lập thể.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "vòng không thơm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S" khi đề cập đến R_4 dùng để chỉ vòng no hoặc chưa no có 5 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S trong đó vòng này được gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử cacbon của vòng hoặc vòng no hoặc chưa no có 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S trong đó vòng này được gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử cacbon của vòng và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tetrahydropyran, pyrrolidin.

Như dùng trong bản mô tả này thuật ngữ "vòng không thơm dị vòng có 4, 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có chứa một nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ N, O hoặc S" khi đề cập đến R₃ và R₄ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, dùng để chỉ vòng no hoặc chưa no chứa N có 4, 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có chứa một nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ N, O hoặc S và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, azetidín, pyrrolidín, piperidín, morpholin. Tốt hơn là, nó là pyrrolidín.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "được thể tùy ý một lần hoặc hơn một lần" tốt hơn là có nghĩa là một lần, hai lần hoặc ba lần.

Như dùng trong bản mô tả này, "gân" dùng để chỉ mô liên kết mà nối cơ với xương và có khả năng chịu được sức căng. Tốt hơn là, gân dùng để chỉ gân Achilles hoặc dùng để chỉ gân ống xoay vai.

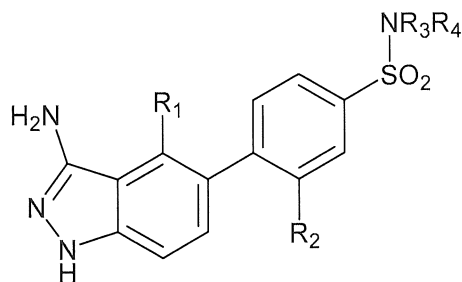
Như dùng trong bản mô tả này, "dây chằng" dùng để chỉ mô liên kết mà nối xương với xương.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "tổn thương gân" hoặc "các tổn thương gân" bao gồm cả tổn thương cấp tính và tổn thương mãn tính. Tổn thương cấp tính là kết quả của sự kiện chấn thương dẫn đến ví dụ như sự đứt một phần hoặc toàn bộ của gân. Tổn thương mãn tính là tổn thương dẫn đến sự thoái hóa gân mà không đứt gân. Tổn thương cấp tính cũng có thể xảy ra trên cơ sở tổn thương mãn tính dẫn đến sự đứt một phần hoặc toàn bộ có thể xảy ra sau đó của gân bị thoái hóa.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "tổn thương dây chằng" hoặc "các tổn thương dây chằng" bao gồm cả tổn thương cấp tính và tổn thương mãn tính. Tổn thương cấp tính là kết quả của sự kiện chấn thương dẫn đến ví dụ như sự đứt một phần hoặc toàn bộ của dây chằng. Tổn thương mãn tính là tổn thương dẫn đến sự thoái hóa dây chằng mà không đứt dây chằng. Tổn thương cấp tính cũng có thể xảy ra trên cơ sở tổn thương mãn tính dẫn đến sự đứt một phần hoặc toàn bộ có thể xảy ra sau đó của dây chằng bị thoái hóa.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "sự tạo gân" dùng để chỉ sự tạo ra mô gân hoặc dây chằng. Sự tạo gân có thể đạt được bằng cách gây cảm ứng sự biểu hiện gen scleraxis, sự biểu hiện gen tenomodulin và/hoặc collagen typ I (Colla2).

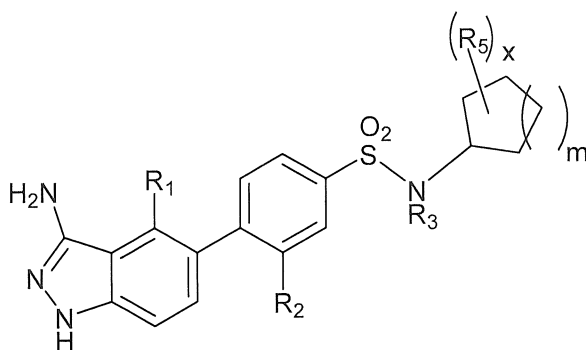
Trong một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-1) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng



(I-1)

trong đó R_1 , R_2 , R_3 và R_4 là như xác định trong bản mô tả này đối với hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng



(II)

trong đó R_1 , R_2 , R_3 , R_5 là như xác định trong bản mô tả này đối với hợp chất có công thức (I),

m bằng 0, 1, hoặc 2 và

x bằng 1 hoặc 2.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng trong đó

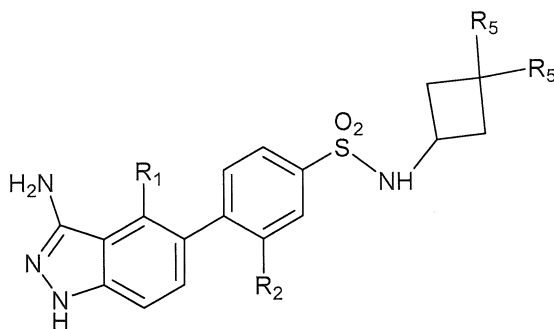
R_1 , R_2 , R_3 là như xác định trong bản mô tả này đối với hợp chất có công thức (I),

R_5 độc lập được chọn từ hydroxyl, halo C_1 - C_3 alkyl, halogen, C_1 - C_2 alkyl;

m bằng 0 hoặc 1; và

x bằng 1 hoặc 2.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II-1)

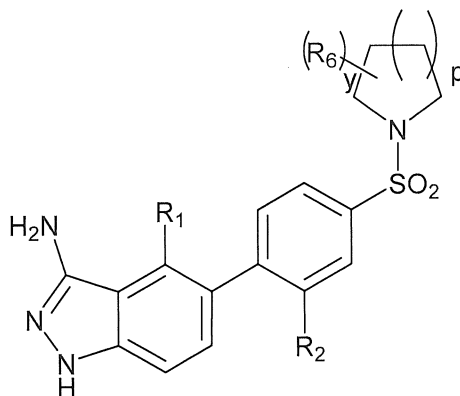


(II-1)

trong đó R_1 và R_2 là như xác định trong bản mô tả này đối với hợp chất có công thức (I), và

mỗi R_5 độc lập được chọn từ hydroxyl, haloC₁-C₃alkyl, halogen, C₁-C₂alkyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng



(III)

trong đó

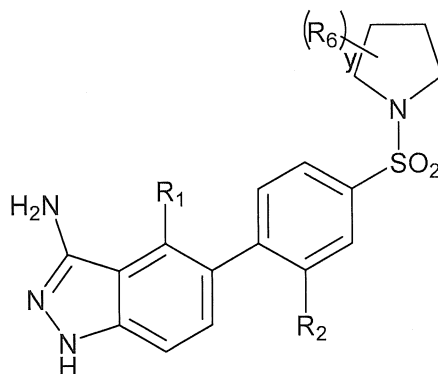
R_1 và R_2 là như xác định trong bản mô tả này đối với hợp chất có công thức (I),

R_6 độc lập được chọn từ halogen, hydroxyC₁-C₃alkyl, C(O)NH₂, hydroxyl, C₁-C₃alkyl, xyano, haloC₁-C₃alkyl;

p bằng 0, 1 hoặc 2 và

y bằng 1, 2 hoặc 3.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III-1) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng



(III-1)

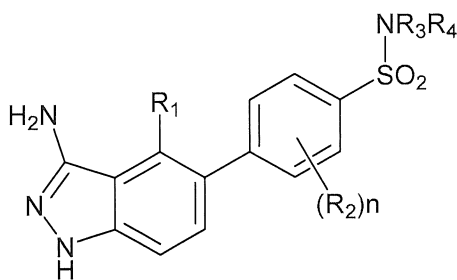
trong đó

R_1 và R_2 là như xác định trong bản mô tả này đối với hợp chất có công thức (I),

R_6 độc lập được chọn từ halogen, hydroxyc₁-C₃alkyl, C₁-C₃alkyl, hydroxyl; và y bằng 1, 2, hoặc 3.

Các phương án khác nhau được liệt kê của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này. Cần hiểu rằng các dấu hiệu được xác định trong mỗi phương án có thể được kết hợp với các dấu hiệu xác định khác để tạo ra các phương án khác nữa của sáng chế.

Phương án 1. Hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng



(I)

trong đó,

R_1 được chọn từ C₁-C₃alkyl, halogen và C₁-C₃alkoxy;

R_2 độc lập được chọn từ C₁-C₃alkyl và halogen;

n bằng 1 hoặc 2;

R_3 được chọn từ H và C_1 - C_3 alkyl, và

R_4 được chọn từ C_4 - C_6 cycloalkyl được thể tùy ý một lần hoặc hơn một lần bằng R_5 ; vòng không thơm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, được thể tùy ý một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxyl, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 alkoxy; trong đó R_4 không phải là 4-hydroxycyclohexyl hoặc tetrahydrofuran.

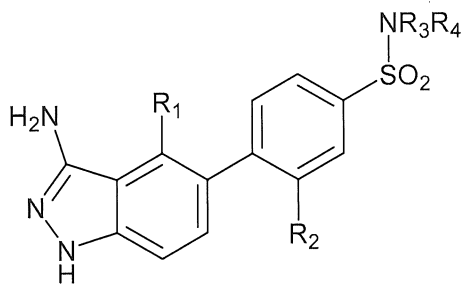
hoặc

R_3 và R_4 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành vòng không thơm dị vòng có 4, 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có chứa một nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ N, O hoặc S, vòng này được thể một lần hoặc hơn một lần bằng R_6 ;

R_5 độc lập được chọn từ hydroxyl, halo C_1 - C_3 alkyl, halogen, C_1 - C_2 alkyl, phenyl, benzyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, xyno;

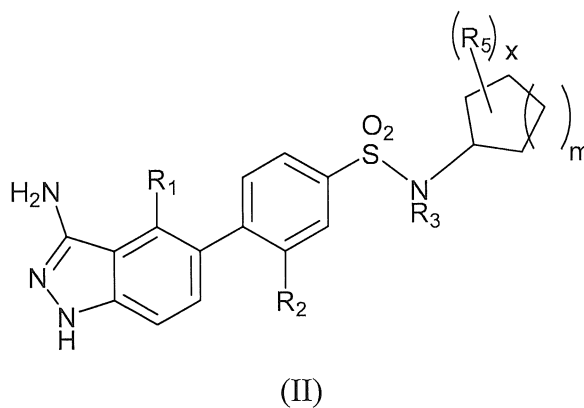
R_6 độc lập được chọn từ halogen, hydroxy C_1 - C_3 alkyl, $C(O)NH_2$, hydroxyl, C_1 - C_3 alkyl, xyno, halo C_1 - C_3 alkyl.

Phương án 2. Hợp chất theo phương án 1 có công thức (I-1) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng



(I-1).

Phương án 3. Hợp chất theo phương án 1 hoặc 2 có công thức (II) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng



trong đó m bằng 0, 1, hoặc 2 và x bằng 1 hoặc 2.

Phương án 4. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 3 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng, trong đó R_5 độc lập được chọn từ hydroxyl, haloC₁-C₃alkyl, halogen, C₁-C₂alkyl.

Phương án 5. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 3 hoặc 4 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng, trong đó m bằng 0 hoặc 1.

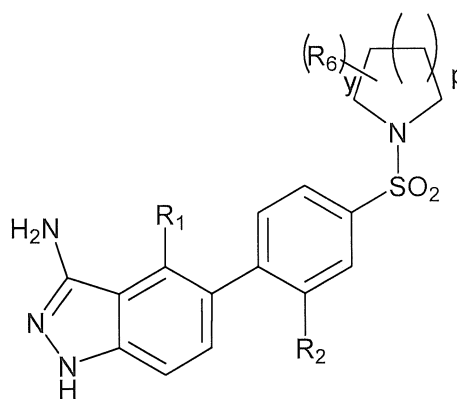
Phương án 6. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 3 đến 5 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng, trong đó x bằng 1.

Phương án 7. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 3 đến 5 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng, trong đó x bằng 2.

Phương án 8. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 7 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng, trong đó R_3 là H.

Phương án 9. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 7 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng, trong đó R_3 là metyl.

Phương án 10. Hợp chất theo phương án 1 có công thức (III) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng,



(III)

trong đó p bằng 0, 1 hoặc 2 và y bằng 1, 2 hoặc 3.

Phương án 11. Hợp chất theo phương án 10, ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng, trong đó p bằng 0.

Phương án 12. Hợp chất theo phương án 10, ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng, trong đó p bằng 1.

Phương án 13. Hợp chất theo phương án 10, ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng, trong đó p bằng 2.

Phương án 14. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 10 đến 13, ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng, trong đó y bằng 1.

Phương án 15. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 10 đến 13, ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng, trong đó y bằng 2.

Phương án 16. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 10 đến 13, ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng, trong đó y bằng 3.

Phương án 17. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án, 1, 2, và từ 10 đến 16, ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng, trong đó R₆ độc lập được chọn từ halogen, hydroxyc₁₋₃alkyl, hydroxyl, C₁₋₃alkyl.

Phương án 18. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng, trong đó R₁ là methyl.

Phương án 19. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 17 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng, trong đó R₁ là clo.

Phương án 20. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 17 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng, trong đó R₁ là metoxy.

Phương án 21. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 17 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng, trong đó R₁ là flo.

Phương án 22. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 21 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng, trong đó R₂ là metyl.

Phương án 23. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 21 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng, trong đó R₂ là clo.

Phương án 24. Hợp chất theo phương án 1 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng, mà được chọn từ

5-(2-clo-4-((3,3-đimetylazetidín-1-yl)sulfonyl)phenyl)-4-metyl-1H-indazol-3-amin;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)pyrolidin-3-ol;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)pyrolidin-3-ol;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-3-ol;

1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)pyrolidin-3-ol;

1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-3-ol;

1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)pyrolidin-3-ol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxycyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)azetidín-2-yl)metanol;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)azetidín-3-ol;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-3-metylazetidín-3-ol;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)piperidin-4-ol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(2-hydroxycyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(2-hydroxyxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzensulfonamit;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)azetidin-3-carbonitril;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)piperidin-4-carbonitril;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3,3-difloxylobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxyxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-xyanoxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(4-xyanoxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit;

1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-N-(2-hydroxyxyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4-flo-2,5-dihydro-1H-pyrol-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-(3-hydroxyxyclobutyl)benzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxyxyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxy-1-metylxclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)pyrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-(2-hydroxyxyclopentyl)benzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxy-3-metylxclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

1-((4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit;

1-((4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl)-3-metylbenzensulfonamit;

1-((4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(2-hydroxyxyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-etyl-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-xyclopropyl-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-benzyl-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxy-3-phenylxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-(3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)benzensulfonamit;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-3-metylpyrolidin-3-ol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(2-hydroxy-2-metylxclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit;

1-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-2-yl)etan-1-ol;

1-((4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-3-(triflometyl)pyrolidin-3-ol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3,3-difloxy-clobutyl)-N,3-dimetylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-(3-hydroxy-3-(triflometyl)xclobutyl)benzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-(3-hydroxy-3-(triflometyl)xclobutyl)benzensulfonamit;

4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-N-(3,3-difloxy-clobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-(3,3-difloxy-clobutyl)benzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-(3,3-difloxy-clobutyl)benzensulfonamit;

4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-(2-hydroxyxcyclopentyl)benzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxy-3-(triflometyl)xclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxy-3-(triflometyl)xclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-(3-hydroxy-3-(triflometyl)xclobutyl)benzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-yl)-N-(2-hydroxyxcyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-(2-hydroxyxcyclopentyl)benzensulfonamit;

4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-N-(2-hydroxyxcyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-(2-hydroxyxcyclopentyl)benzensulfonamit;

5-(4-((3,3-diflopyrolidin-1-yl)sulfonyl)-2-metylphenyl)-4-metyl-1H-indazol-3-amin;

5-(4-((3,3-difloazetidin-1-yl)sulfonyl)-2-metylphenyl)-4-metyl-1H-indazol-3-amin;

5-(4-((3,3-diflopiperidin-1-yl)sulfonyl)-2-metylphenyl)-4-metyl-1H-indazol-3-amin;

5-(4-((4,4-diflopiperidin-1-yl)sulfonyl)-2-metylphenyl)-4-metyl-1H-indazol-3-amin;

1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-carboxamit;

Meso-5-(4-((3,4-diflopyrolidin-1-yl)sulfonyl)-2-methylphenyl)-4-methyl-1H-indazol-3-amin;

4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxy-3-(triflometyl)xcyclobutyl)-N,3-dimethylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-N-(2-hydroxyxcyclopentyl)-N,3-dimethylbenzensulfonamit;

1-((4-(3-amino-4-metoxyl-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

1-((4-(3-amino-4-metoxyl-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4-flopyrolidin-2-yl)metanol;

1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3,5-diflophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-2-flophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol; và

1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-2-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol.

Phương án 25. Hợp chất theo phương án 1 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng, mà được chọn từ

(R)-1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)pyrolidin-3-ol;

(R)-1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-3-ol;

(S)-1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-3-ol;

(R)-1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)pyrolidin-3-ol;

(R)-1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-3-ol;

(R)-1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)pyrolidin-3-ol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)azetidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1s,3s)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,2R)-2-hydroxyxyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,2R)-2-hydroxyxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-2-yl)metanol;

(R)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,3R)-3-xyanoxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1s,4s)-4-xyanoxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-N-((1s,3s)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

- 4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xcyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;
- (S)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;
- (S)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4-flo-2,5-dihydro-1H-pyrol-2-yl)metanol;
- 4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-((1s,3s)-3-hydroxyxcyclobutyl)benzensulfonamit;
- 4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,3S)-3-hydroxyxcyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit;
- 4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1s,3s)-3-hydroxy-1-metylxcyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;
- 4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xcyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;
- (S)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)pyrolidin-2-yl)metanol;
- 4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-((1R,2S)-2-hydroxyxcyclopentyl)benzensulfonamit;
- 4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-metylxcyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;
- (S)-(1-((4-(3-amino-4-metoxo-1H-indazol-5-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;
- (S)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;
- (S)-(1-((4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;
- 4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((3R,4R)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl)-3-metylbenzensulfonamit;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-yl)-3-chlorophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-chloro-1H-indazol-5-yl)-3-fluorophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1S,2R)-2-hydroxyxyclopentyl)-3-methylbenzensulfonamid;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-chloro-1H-indazol-5-yl)-3-chlorophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-chloro-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-chloro-N-((1S,3S)-3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)xyclobutyl)benzensulfonamid;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-chlorophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1S,2S)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl)-3-methylbenzensulfonamid;

4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1S,2R)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl)-3-methylbenzensulfonamid;

1-((S)-1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-2-yl)etan-1-ol;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-yl)-3-fluorophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-chloro-1H-indazol-5-yl)-3-chloro-N-((1S,3S)-3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)xyclobutyl)benzensulfonamid;

4-(3-amino-4-methoxy-1H-indazol-5-yl)-3-chloro-N-((1S,3S)-3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)xyclobutyl)benzensulfonamid;

4-(3-amino-4-chloro-1H-indazol-5-yl)-3-chloro-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)benzensulfonamid;

- 4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-yl)-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometil)xclobutyl)-3-metilbenzensulfonamit;
- 4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometil)xclobutyl)-3-metilbenzensulfonamit;
- 4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometil)xclobutyl)benzensulfonamit;
- 4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,2S)-2-hidroxyxclopentil)-3-metilbenzensulfonamit;
- 4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-((1R,2S)-2-hidroxyxclopentil)benzensulfonamit;
- 4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,2S)-2-hidroxyxclopentil)-3-metilbenzensulfonamit;
- 4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-((1R,2S)-2-hidroxyxclopentil)benzensulfonamit;
- (S)-1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-yl)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-carboxamit;
- Meso-5-(4-(((3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl)sulfonyl)-2-metilfenil)-4-metil-1H-indazol-3-amin;
- 4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-yl)-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometil)xclobutyl)-N,3-dimetilbenzensulfonamit;
- 4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,2S)-2-hidroxyxclopentil)-N,3-dimetilbenzensulfonamit;
- (S)-(1-((4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-yl)-3-metilfenil)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;
- (S)-(1-((4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-yl)-3-clofenil)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;
- ((2S,4R)-1-((4-(3-amino-4-metil-1H-indazol-5-yl)-3-metilfenil)sulfonyl)-4-flopyrolidin-2-yl)metanol;

(R)-(1-(((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol;

(S)-(1-(((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3,5-diflophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol;

(S)-(1-(((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-2-flophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol;

(S)-(1-(((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-2-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol; và

((2S,4S)-1-(((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4-flopyrrolidin-2-yl)metanol.

Phương án 26. Dược phẩm có chứa lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng và một hoặc nhiều chất mang được dụng.

Phương án 27. Dược phẩm kết hợp có chứa lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 25 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng và một hoặc nhiều tác nhân có hoạt tính trị liệu.

Phương án 28. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 25 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng để dùng làm thuốc.

Phương án 29. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 25 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng để sử dụng trong việc điều trị tổn thương gân.

Phương án 30. Hợp chất để sử dụng theo phương án 29 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng trong đó tổn thương gân là đứt một phần gân.

Phương án 31. Hợp chất để sử dụng theo phương án 29 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng trong đó tổn thương gân là đứt toàn bộ gân.

Phương án 32. Hợp chất để sử dụng theo phương án 29 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng trong đó tổn thương gân là sự thoái hóa gân.

Phương án 33. Hợp chất để sử dụng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 29 đến 32 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng trong đó gân là gân Achilles.

Phương án 34. Hợp chất để sử dụng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 29 đến 32 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng trong đó gân là gân ống xoay vai.

Phương án 35. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 25 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng để sử dụng trong việc điều trị tổn thương dây chằng.

Phương án 36. Hợp chất để sử dụng theo phương án 35 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng trong đó tổn thương dây chằng là đứt một phần dây chằng.

Phương án 37. Hợp chất để sử dụng theo phương án 35 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng trong đó tổn thương dây chằng là đứt toàn bộ dây chằng.

Phương án 38. Hợp chất để sử dụng theo phương án 35 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng trong đó tổn thương dây chằng là sự thoái hóa dây chằng.

Phương án 39. Hợp chất để sử dụng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 28 đến 38, trong đó hợp chất là 1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng.

Phương án 40. Hợp chất để sử dụng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 28 đến 38, trong đó hợp chất là (S)-(1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng.

Phương án 41. Hợp chất để sử dụng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 28 đến 38, trong đó hợp chất là (R)-(1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng.

Tùy thuộc vào việc lựa chọn nguyên liệu bắt đầu và quy trình, hợp chất có thể có mặt ở dạng đồng phân quang học tinh khiết, hoặc dưới dạng hỗn hợp chất đồng phân, chẳng hạn như hỗn hợp chất triệt quang và chất đồng phân không đối quang, tùy thuộc vào số lượng của nguyên tử cacbon bất đối xứng. Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể có này, bao gồm hỗn hợp triệt quang, hỗn hợp đồng phân không đối quang và các dạng tinh khiết quang học. Các đồng phân (*R*) và (*S*) có hoạt tính quang học có

thể được điều chế bằng cách sử dụng các tác chất ý tưởng bất đối xứng hoặc các chất phản ứng bất đối xứng, hoặc được phân giải bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường. Nếu hợp chất chứa liên kết đôi, phân tử thể có thể là cấu hình E hoặc Z. Nếu hợp chất chứa xycloalkyl được thế hai lần, phân tử thể xycloalkyl có thể có cấu hình cis hoặc trans. Tất cả các dạng hồ biến cũng được dự định là được bao gồm trong sáng chế.

Như dùng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "muối" hoặc "các muối" dùng để chỉ muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ của hợp chất theo sáng chế. "Muối" bao gồm cụ thể là "muối được dụng". Thuật ngữ "muối được dụng" dùng để chỉ muối mà giữ lại độ hữu hiệu và tính chất sinh học của hợp chất theo sáng chế và, thường là không mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt khác. Trong nhiều trường hợp, hợp chất theo sáng chế có khả năng tạo thành muối axit và/hoặc bazơ do sự có mặt của nhóm amino và/hoặc carboxyl hoặc nhóm tương tự với chúng.

Muối cộng axit được dụng có thể được tạo thành với axit vô cơ và axit hữu cơ. Các axit vô cơ mà muối có thể được tạo dẫn xuất từ đó bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và axit vô cơ tương tự. Axit hữu cơ mà từ đó từ muối có thể được tạo dẫn xuất bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluen sulfonic, axit sulfosalixylic, và các axit tương tự.

Muối cộng bazơ được dụng có thể được tạo thành với bazơ vô cơ và bazơ hữu cơ.

Bazơ vô cơ mà muối có thể được tạo dẫn xuất từ đó bao gồm, ví dụ, muối amoni và kim loại nằm trong các cột từ I đến XII của bảng tuần hoàn. Theo phương án cụ thể, muối được tạo dẫn xuất từ natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, bạc, kẽm, và đồng; muối đặc biệt thích hợp bao gồm muối amoni, muối kali, muối natri, muối canxi và muối magie.

Các bazơ hữu cơ mà các muối có thể được tạo dẫn xuất từ đó bao gồm, ví dụ, các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thế bao gồm các amin được thế có trong tự nhiên, các amin mạch vòng, nhựa trao đổi ion cơ bản, và bazơ tương tự. Các amin hữu cơ nhất định bao gồm isopropylamin, benzathin, cholinat, dietanolamin, diethylamin, lysin, meglumin, piperazin và tromethamin.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (II) hoặc (III) ở dạng muối axetat, ascorbat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicarbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, caprat, clorua/hydroclorua, chlorthephyllonat, xitrat, ethandisulfonat, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, glutamat, glutarat, glycolat, hippurat, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, mucat, naphthoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, photphat/hydro photphat/dihydro photphat, polygalacturonat, propionat, sebacat, stearat, succinat, sulfosalixylat, sulfat, tartrat, tosylat trifenatat, trifloaxetat hoặc xinafoat.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (II) hoặc (III) ở dạng muối natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, bạc, kẽm, đồng, isopropylamin, benzathin, cholinat, dietanolamin, dietylamin, lysin, meglumin, piperazin hoặc tromethamin.

Công thức bất kì được đưa ra trong bản mô tả này cũng được dự định để thể hiện dạng không được gắn nhãn cũng như là dạng được gắn nhãn đồng vị của hợp chất. Hợp chất được gắn nhãn đồng vị có cấu trúc được minh họa bởi công thức được đưa ra trong bản mô tả này ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bởi nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối được chọn. Ví dụ về các chất đồng vị mà có thể được kết hợp vào hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, photpho, flo, và clo, chẳng hạn như lần lượt là ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I . Sáng chế bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị khác nhau như xác định trong bản mô tả này, ví dụ như các hợp chất mà các chất đồng vị có hoạt tính phóng xạ, chẳng hạn như ^3H và ^{14}C , hoặc các hợp chất mà các chất đồng vị không có hoạt tính phóng xạ, chẳng hạn như ^2H và ^{13}C có mặt ở trong. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị này hữu dụng trong các nghiên cứu trao đổi chất (với ^{14}C), nghiên cứu động học phản ứng (với, ví dụ như ^2H hoặc ^3H), các kỹ thuật phát hiện hoặc chụp ảnh, chẳng hạn như chụp xạ hình cắt lớp positron (positron emission tomography - PET) hoặc chụp xạ hình vi tính cắt lớp đơn photon (single-photon emission computed tomography - SPECT) bao gồm thử nghiệm phân bố mô của thuốc hoặc chất nền, hoặc trong việc điều trị phóng xạ của bệnh nhân. Cụ thể là, hợp chất ^{18}F có thể được đặc biệt mong muốn đối với nghiên cứu PET hoặc SPECT. Hợp chất được đánh dấu đồng vị có công thức (I) có thể thường được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu

biết trung bình trong lĩnh vực hoặc bằng các quy trình tương tự với các quy trình được mô tả trong các Ví dụ sau đây bằng cách sử dụng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu được sử dụng trước đây.

Hơn nữa, sự thể bằng các chất đồng vị nặng hơn, cụ thể là đơteri (tức là, ^2H hoặc D) có thể mang lại lợi ích trị liệu nhất định bắt nguồn từ độ ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ như thời gian bán thải in vivo tăng lên hoặc yêu cầu liều lượng giảm hoặc cải thiện chỉ số trị liệu. Cần hiểu rằng đơteri trong ngữ cảnh này được coi như phần tử thể của hợp chất của Công thức (I). Nồng độ của chất đồng vị nặng hơn này, cụ thể là đơteri, có thể được xác định bởi yếu tố làm giàu đồng vị. Thuật ngữ "yếu tố làm giàu đồng vị" như dùng trong bản mô tả này có nghĩa là tỉ lệ giữa độ phong phú đồng vị và độ phong phú tự nhiên của đồng vị xác định. Nếu phần tử thể trong hợp chất theo sáng chế được chỉ ra là đơteri, hợp chất này có yếu tố làm giàu đồng vị đối với mỗi nguyên tử đơteri được chỉ ra bằng ít nhất là 3500 (kết hợp 52,5% đơteri ở mỗi nguyên tử đơteri được chỉ ra), ít nhất là 4000 (kết hợp 60% đơteri), ít nhất là 4500 (kết hợp 67,5% đơteri), ít nhất là 5000 (kết hợp 75% đơteri), ít nhất là 5500 (kết hợp 82,5% đơteri), ít nhất là 6000 (kết hợp 90% đơteri), ít nhất là 6333,3 (kết hợp 95% đơteri), ít nhất là 6466,7 (kết hợp 97% đơteri), ít nhất là 6600 (kết hợp 99% đơteri), hoặc ít nhất là 6633,3 (kết hợp 99,5% đơteri).

Solvat được dùng theo sáng chế bao gồm solvat trong đó dung môi của sự kết tinh hóa có thể được thể đồng vị, *ví dụ như* D_2O , d_6 -axeton, d_6 -DMSO.

Hợp chất theo sáng chế, tức là hợp chất có công thức (I) mà chứa nhóm có khả năng hoạt động như là chất cho và/hoặc chất nhận đối với liên kết hydro có thể có khả năng tạo thành đồng tinh thể với chất tạo đồng tinh thể thích hợp. Các đồng tinh thể này có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (I) bằng quy trình tạo đồng tinh thể đã biết. Quy trình này bao gồm việc nghiền, gia nhiệt, đồng thăng hoa, đồng nóng chảy, hoặc tiếp xúc trong dung dịch hợp chất có công thức (I) với chất tạo đồng tinh thể trong điều kiện kết tinh hóa và tách đồng tinh thể được tạo thành bằng cách đó. Chất tạo đồng tinh thể thích hợp bao gồm các chất tạo đồng tinh thể được mô tả trong WO 2004/078163. Vì thế sáng chế còn đề xuất đồng tinh thể có chứa hợp chất có công thức (I). Ví dụ như, sáng chế đề xuất đồng tinh thể có chứa hợp chất có công thức (I) và axit hữu cơ, chẳng hạn như, ví dụ axit xitric.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "chất mang được dùng" bao gồm bất kỳ và tất cả dung môi, môi trường phân tán, chất phủ, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản (ví dụ, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm), chất đẳng trương, chất làm chậm hấp thụ, muối, chất bảo quản, chất làm ổn định thuốc, chất gắn kết, tá dược, chất phân rã, chất làm trơn, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị, chất màu, và dạng tương tự và dạng kết hợp của chúng, như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (xem, ví dụ như, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070). Ngoại trừ trường hợp mà chất mang thông thường bất kỳ không tương thích với thành phần có hoạt tính, việc sử dụng nó trong dược phẩm trị liệu hoặc dược phẩm được dự tính.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị" của hợp chất theo sáng chế dùng để chỉ lượng của hợp chất theo sáng chế mà sẽ gây ra đáp ứng sinh học hoặc y học của đối tượng, ví dụ như, cải thiện triệu chứng, làm dịu tình trạng bệnh.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "đối tượng" dùng để chỉ người.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "ức chế", "sự ức chế" hoặc "việc ức chế" dùng để chỉ sự giảm đi hoặc sự kìm hãm của tình trạng, triệu chứng, hoặc rối loạn, hoặc bệnh nhất định, hoặc sự giảm đáng kể của hoạt tính cơ sở của hoạt tính hoặc quy trình sinh học.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "điều trị", "việc điều trị" hoặc "sự điều trị" của bệnh hoặc rối loạn bất kỳ dùng trong một phương án, để cải thiện bệnh hoặc rối loạn (tức là, làm chậm hoặc kìm hãm hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất là một trong số các triệu chứng lâm sàng của chúng). Theo phương án khác "điều trị", "việc điều trị" hoặc "sự điều trị" dùng để chỉ việc làm thuyên giảm hoặc cải thiện ít nhất là một thông số vật lý bao gồm các thông số mà có thể không được nhận thức rõ bởi bệnh nhân. Theo phương án khác nữa, "điều trị", "việc điều trị" hoặc "sự điều trị" dùng để chỉ việc điều biến bệnh hoặc rối loạn, về mặt vật lý, (ví dụ như, làm ổn định triệu chứng không được nhận thức rõ), về mặt sinh lý, (ví dụ như, làm ổn định thông số vật lý), hoặc cả hai.

Như dùng trong bản mô tả này, đối tượng "cần" sự điều trị nếu đối tượng này hưởng lợi về mặt sinh học, về mặt y học hoặc về chất lượng cuộc sống từ việc điều trị này.

Như dùng trong bản mô tả này, các thuật ngữ chỉ số ít và các thuật ngữ tương tự dùng trong ngữ cảnh của sáng chế (đặc biệt là trong ngữ cảnh của yêu cầu bảo hộ) cần được hiểu là bao hàm cả nghĩa số ít và nghĩa số nhiều trừ khi được chỉ ra là có nghĩa khác trong bản mô tả này hoặc mâu thuẫn một cách rõ ràng bởi ngữ cảnh.

Tất cả các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được thực hiện theo thứ tự thích hợp bất kỳ trừ khi được biểu thị theo cách khác trong bản mô tả này hoặc theo cách khác mâu thuẫn một cách rõ ràng bởi ngữ cảnh. Việc sử dụng ví dụ bất kỳ và tất cả các ví dụ, hoặc ngôn ngữ ví dụ (*ví dụ như* “chẳng hạn như”) được đề xuất trong bản mô tả này, chỉ nhằm minh họa tốt hơn cho sáng chế và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế được yêu cầu bảo hộ theo cách khác.

Nguyên tử bất đối xứng bất kỳ (ví dụ như, cacbon hoặc nguyên tử tương tự) của (các) hợp chất theo sáng chế có thể có mặt ở cấu hình được làm giàu triệt quang hoặc đồng phân đối ảnh, ví dụ như cấu hình (*R*), (*S*) hoặc (*R,S*). Theo các phương án nhất định, mỗi nguyên tử bất đối xứng có độ đôi đồng phân đối ảnh ít nhất là 50 %, độ đôi đồng phân đối ảnh ít nhất là 60 %, độ đôi đồng phân đối ảnh ít nhất là 70 %, độ đôi đồng phân đối ảnh ít nhất là 80 %, độ đôi đồng phân đối ảnh ít nhất là 90 %, độ đôi đồng phân đối ảnh ít nhất là 95 %, hoặc độ đôi đồng phân đối ảnh ít nhất là 99 % ở cấu hình (*R*) hoặc (*S*). Các phần tử thể ở nguyên tử có liên kết đôi chưa no có thể, nếu được, có mặt ở dạng *cis*- (*Z*)- hoặc *trans*- (*E*).

Theo đó, như dùng trong bản mô tả này hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng đồng phân quay, đồng phân atropisomer, chất hỗn biến hoặc hỗn hợp của chúng, ví dụ như, dưới dạng các đồng phân hình học (*cis* hoặc *trans*) về cơ bản tinh khiết, chất đồng phân không đối quang, đồng phân quang học (antipode), chất triệt quang hoặc hỗn hợp của chúng.

Hỗn hợp thu được bất kỳ của các chất đồng phân có thể được phân tách trên cơ sở sự khác biệt hóa lý của các thành phần cấu thành, thành các chất đồng phân quang học hoặc hình học tinh khiết hoặc về cơ bản tinh khiết, chất đồng phân không đối quang, chất triệt quang, ví dụ như, bằng sắc ký và/hoặc sự kết tinh hóa phân đoạn.

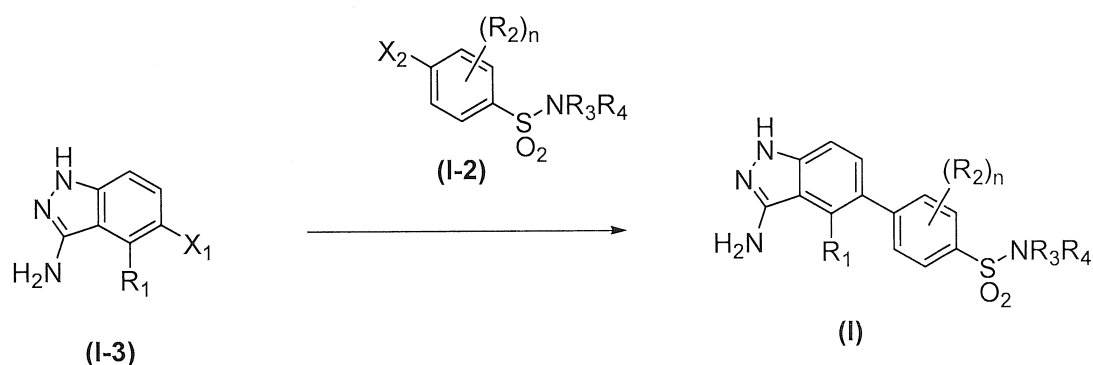
Chất triệt quang thu được bất kỳ của sản phẩm cuối cùng hoặc các hợp chất trung gian có thể được phân giải thành antipode quang học bằng phương pháp đã biết, *ví dụ như*, bằng cách phân tách muối đồng phân không đối quang của chúng, thu được với

axit hoặc bazơ có hoạt tính quang học, và giải phóng hợp chất axit hoặc bazơ có hoạt tính quang học. Cụ thể là, do đó gốc bazơ có thể được dùng để phân giải hợp chất theo sáng chế thành antipode quang học của chúng, *ví dụ như*, bằng sự kết tinh hóa phân đoạn của muối được tạo thành với axit có hoạt tính quang học, *ví dụ như*, axit tartaric, axit dibenzoyl tartaric, axit điaxetyl tartaric, axit đi-*O,O'*-*p*-toluoyl tartaric, axit mandelic, axit malic hoặc axit camphor-10-sulfonic. Sản phẩm triệt quang cũng có thể được phân giải bằng sắc ký bất đối xứng, *ví dụ như*, sắc ký lỏng áp suất cao (high pressure liquid chromatography - HPLC) bằng cách sử dụng chất hấp thụ bất đối xứng.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối của chúng, cũng có thể thu được ở dạng hydrat của chúng, hoặc bao gồm dung môi khác được sử dụng cho sự kết tinh hóa của chúng. Hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành theo cách vốn có hoặc theo thiết kế solvat với dung môi được dùng (bao gồm nước); do đó, dự kiến rằng sáng chế bao gồm cả dạng được solvat hóa và không được solvat hóa. Thuật ngữ "solvat" dùng để chỉ phức hợp phân tử của hợp chất theo sáng chế (bao gồm muối được dùng của chúng) với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Các phân tử dung môi này là các phân tử dung môi thường được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm, mà đã biết là không có hại đối với thể nhận, ví dụ như, nước, etanol, và dạng tương tự. Thuật ngữ "hydrat" dùng để chỉ phức hợp trong đó phân tử dung môi là nước.

Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo các Sơ đồ được nêu dưới đây.

Sơ đồ 1



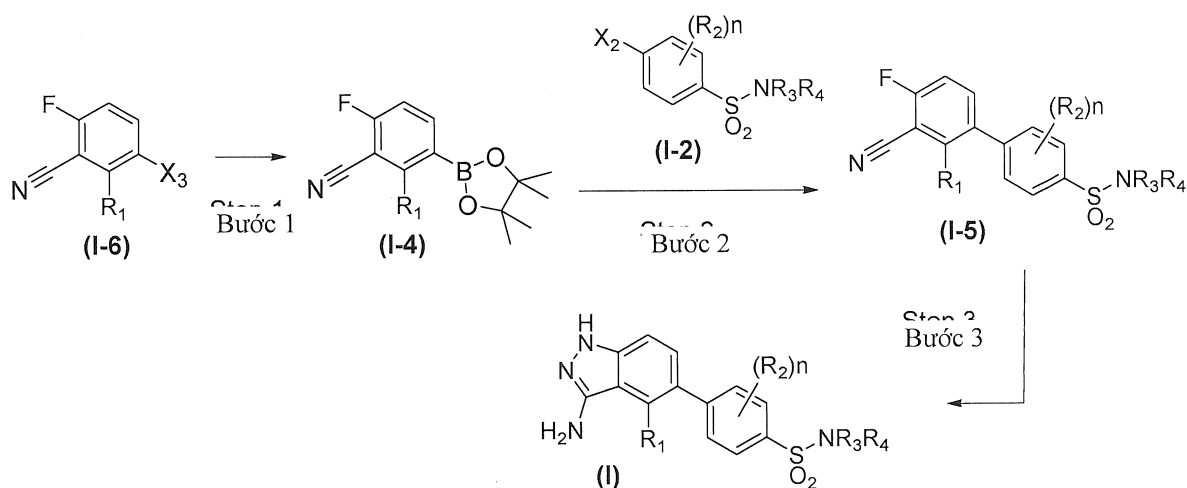
Hợp chất có công thức (I) trong đó n , R_1 , R_2 , R_3 và R_4 là như xác định trong bản mô tả này có thể được điều chế theo Sơ đồ 1 bằng cách ghép nối hợp chất có công thức (I-3), trong đó R_1 là như xác định trong bản mô tả này và X_1 là halogen, ví dụ clo, hoặc

dẫn xuất axit boronic với hợp chất có công thức (I-2), trong đó n , R_2 , R_3 và R_4 là như xác định trong bản mô tả này và X_2 là halogen hoặc dẫn xuất axit boronic trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ đioxan, 1,2-dimetoxyetan, hoặc axetonitril, và chất xúc tác thích hợp, tốt hơn là chất xúc tác dựa trên paladi, chẳng hạn như ví dụ [1,1'-Bis(điphenylphosphino)feroxen]paladi(II) điclorua (PdCl_2 dppf), bis(triphenylphosphin)paladi(II) điclorua ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) hoặc tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) ($\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$), hoặc hệ chất xúc tác/phối tử thích hợp chẳng hạn như ví dụ tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) với trixyclohexylphosphin (PCy_3). Khi X_2 là dẫn xuất axit boronic, chẳng hạn như ví dụ axit boronic pinacolat, và X_1 là halogen, việc ghép nối có thể được thực hiện trong sự có mặt của bazơ, chẳng hạn như ví dụ natri cacbonat, kali cacbonat, hoặc kali photphat. Khi X_2 là halogen, chẳng hạn như ví dụ bromua, và X_1 là halogen việc ghép nối có thể được thực hiện trong sự có mặt của stanane, chẳng hạn như ví dụ hexametylđitin.

Khi X_1 là dẫn xuất axit boronic, chẳng hạn như axit boronic pinacolat và X_2 là halogen, ví dụ brom, việc ghép nối có thể được thực hiện trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ natri cacbonat, kali cacbonat, hoặc kali photphat và chất xúc tác thích hợp, tốt hơn là chất xúc tác dựa trên paladi, chẳng hạn như ví dụ [1,1'-Bis(điphenylphosphino)feroxen]paladi(II) điclorua (PdCl_2 dppf), bis(triphenylphosphin)paladi(II) điclorua ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) hoặc tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) ($\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$), hoặc hệ chất xúc tác/phối tử thích hợp chẳng hạn như ví dụ tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) với trixyclohexylphosphin (PCy_3).

Hợp chất có công thức (I-3) và (I-2) có thể thu được như được mô tả trong các sơ đồ và ví dụ khác dưới đây.

Sơ đồ 2



Hợp chất có công thức (I) trong đó n, R₁, R₂, R₃ và R₄ là như xác định trong bản mô tả này cũng có thể được điều chế theo Sơ đồ 2.

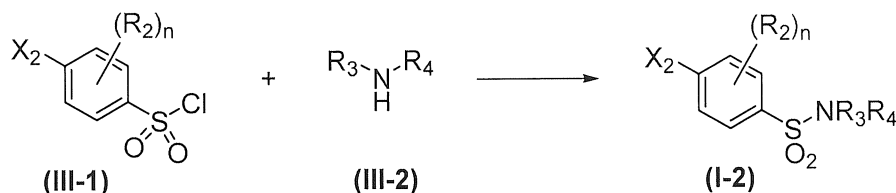
Bước 1: Hợp chất có công thức (I-4) trong đó R₁ là như xác định trong bản mô tả này có thể thu được bằng cách xử lý hợp chất có công thức (I-6) trong đó R₁ là như xác định trong bản mô tả này và X₃ là halogen, ví dụ brom, bằng chất boronat hóa chẳng hạn như ví dụ bis(pinacolato)đibor, trong dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ dioxan, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, ví dụ kali axetat.

Bước 2: Hợp chất có công thức (I-5) trong đó n, R₁, R₂, R₃ và R₄ là như xác định trong bản mô tả này có thể thu được bằng cách ghép nối hợp chất có công thức (I-2) trong đó n, R₂, R₃ và R₄ là như xác định trong bản mô tả này, và trong đó X₂ là halogen, ví dụ brom, với hợp chất có công thức (I-4) trong đó R₁ là như xác định trong bản mô tả này, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, ví dụ dioxan hoặc 1,2-dimethoxyetan, bazơ thích hợp, ví dụ kali cacbonat hoặc xesi cacbonat, và chất xúc tác thích hợp, ví dụ [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) điclorua (PdCl₂(dppf)).

Bước 3: Hợp chất có công thức (I) trong đó n, R₁, R₂, R₃ và R₄ là như xác định trong bản mô tả này có thể thu được bằng cách xử lý hợp chất có công thức (I-5) trong đó n, R₁, R₂, R₃ và R₄ là như xác định trong bản mô tả này bằng dung dịch chứa hydrazin trong dung môi thích hợp, ví dụ etanol.

Hợp chất có công thức (I-6) trong đó R₁ là như xác định trong bản mô tả này, và trong đó X₃ là halogen, ví dụ brom, có thể thu được bằng các quy trình đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Sơ đồ 3



Hợp chất có công thức (I-2) trong đó n , R_2 , R_3 và R_4 là như xác định trong bản mô tả này và trong đó X_2 là halogen, chẳng hạn như ví dụ brom, có thể thu được bằng cách ghép nối hợp chất có công thức (III-1) trong đó n và R_2 là như xác định trong bản mô tả này và trong đó X_2 là halogen, chẳng hạn như ví dụ brom, với hợp chất có công thức (III-2) trong đó R_3 và R_4 là như xác định trong bản mô tả này, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diisopropyletylamin hoặc pyridin, trong dung môi thích hợp, chẳng hạn như ví dụ diclometan hoặc pyridin.

Trong một số trường hợp, sự cải biến khác của các nhóm R_3 và R_4 có thể được thực hiện sau sự ghép nối của hợp chất có công thức (III-1) với hợp chất có công thức (III-2). Các phản ứng này có thể bao gồm sự oxy hóa rượu, sự khử carbonyl, và phản ứng kim loại hữu cơ, chẳng hạn như sự cộng Grignard vào carbonyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng, có chứa các bước:

a) ghép nối hợp chất có công thức (I-3) như xác định trong bản mô tả này với hợp chất có công thức (I-2) như xác định trong bản mô tả này; và

c) thu hồi hợp chất có thể thu được theo cách như vậy có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng, có chứa các bước:

a) xử lý hợp chất có công thức (I-5) như xác định trong bản mô tả này bằng hydrazin;

d) thu hồi hợp chất có thể thu được theo cách như vậy có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng.

Hợp chất có công thức (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6) như xác định trong bản mô tả này hữu dụng trong việc điều chế hợp chất theo sáng chế, ví dụ, hợp chất có Công thức (I). Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-2), (I-

3), (I-4), (I-5), (I-6) hoặc muối của chúng. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6) hoặc muối của chúng để sản xuất hợp chất có công thức (I).

Sáng chế còn bao gồm biến thể bất kỳ của các quy trình này, trong đó sản phẩm trung gian có thể thu được ở giai đoạn bất kỳ của chúng được sử dụng làm nguyên liệu bắt đầu và các bước còn lại được thực hiện, hoặc trong đó nguyên liệu bắt đầu được tạo thành *in situ* trong điều kiện phản ứng, hoặc trong đó các thành phần phản ứng được sử dụng ở dạng muối của chúng hoặc nguyên liệu tinh khiết về mặt quang học.

Hợp chất theo sáng chế và các hợp chất trung gian cũng có thể được chuyển đổi thành nhau theo các phương pháp thường là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa hợp chất của sáng chế, hoặc muối được dụng của chúng, và chất mang được dụng. Theo phương án khác nữa, dược phẩm có chứa ít nhất là hai chất mang được dụng, chẳng hạn như các chất mang được mô tả trong bản mô tả này. Để đạt được mục đích của sáng chế, trừ khi có chỉ dẫn khác, solvat và hydrat là dược phẩm thường được xem xét. Tốt hơn là, chất mang được dụng là chất mang tiệt trùng. Dược phẩm có thể được tạo chế phẩm cho đường dùng cụ thể chẳng hạn như dùng trong gân, trong dây chằng, xung quanh gân hoặc xung quanh dây chằng. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể được tạo thành ở dạng lỏng (bao gồm nhưng không giới hạn ở dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương). Dược phẩm có thể được đưa vào các thao tác dược phẩm thông thường chẳng hạn như tiệt trùng và/hoặc có thể chứa chất pha loãng trợ, chất làm trơn, hoặc chất đệm thông thường, cũng như là chất phụ trợ, chẳng hạn như chất bảo quản, chất làm ổn định, chất làm ẩm, chất nhũ tương hóa và chất đệm, v.v.

Các dược phẩm có thể tiêm được nhất định là dung dịch hoặc huyền phù đẳng trương trong nước. Dược phẩm này có thể được tiệt trùng và/hoặc chứa chất phụ trợ, chẳng hạn như chất bảo quản, chất làm ổn định, chất làm ẩm hoặc chất nhũ tương hóa, chất thúc đẩy hòa tan, muối để điều chỉnh áp suất thẩm thấu và/hoặc chất đệm. Ngoài ra, chúng cũng có thể chứa các chất có giá trị trị liệu khác. Dược phẩm này được điều chế theo phương pháp trộn, tạo hạt hoặc phủ thông thường, lần lượt, và chứa khoảng 0,1-75%, hoặc chứa khoảng 1-50%, của thành phần hoạt tính. Sucroza axetat isobutyrat

(SAIB) và etanol có thể được sử dụng trong chế phẩm tiêm có chứa hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế còn đề cập đến, theo phương án cụ thể khác, chế phẩm giải phóng kéo dài ở dạng chế phẩm vi hạt (đặc biệt là để tiêm) có chứa làm thành phần hoạt tính (chất thuốc) hợp chất của Công thức (I), hoặc muối được dùng của chúng, và một hoặc nhiều polyme polylactit-co-glycolit (PLGA).

Chất thuốc được kết hợp ở đây vào chất nền polyme có thể thoái hóa sinh học gồm có 2 hoặc nhiều polyme polylactit-co-glycolit khác nhau (PLGA). PLGA có tỉ lệ monome lactit: glycolit nằm trong khoảng từ 100:0 đến 0:100, tốt hơn là từ 75:20 đến 20:75, tốt hơn nữa là 50:50.

Tốt hơn là, PLGA hoặc PLGA có hoặc có khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ khoảng 10 đến 70 kDa.

Tốt hơn là, chế phẩm vi hạt chứa copolyme của DL-lactit và glycolit ở từ tỉ lệ mol 50:50 đến tỉ lệ mol 75:25 với độ nhớt vốn có nằm trong khoảng từ 0,15 đến 0,60 dl/g với nhóm đầu este hoặc axit, mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc dạng kết hợp của cả copolyme cộng với chất thuốc. Chất thuốc kết hợp vào vi hạt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10% đến 42% (khối lượng/khối lượng). Vi hạt được tạo chế phẩm để có khoảng giá trị khối lượng trung bình về kích thước tốt hơn là từ 5 đến 100 micromet. Tập hợp vi hạt được tạo chế phẩm để được phân phối qua kim cỡ 22 hoặc cao hơn.

Tá được khác có thể được bổ sung vào chế phẩm vi hạt, chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở, carboxymethylxenluloza natri, manitol hoặc ploxamer hoặc dạng kết hợp của hai hoặc tất cả chúng, để đạt được độ đẳng trương và thúc đẩy khả năng hút vào bơm tiêm.

Chế phẩm vi hạt có thể được sản xuất theo các bước phương pháp sau đây từ (a) đến (e):

- (a) Hòa tan chất thuốc trong dung dịch copolyme hữu cơ axit poly(lactic-co-glycolic) có chứa dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp dung môi để tạo ra dung dịch thuốc;
- (b) Xử lý dung dịch chất thuốc-PLGA để loại bỏ dung môi do vậy nó vẫn ở lượng bằng 10.000 phần triệu hoặc nhỏ hơn, ví dụ như từ 100 đến 5000 phần triệu, ví dụ như bằng cách sử dụng buồng gia nhiệt; và nhũ tương hóa dung dịch thu được thành

vi giọt bằng cách bổ sung nó vào pha nước chứa chất nhũ tương hóa thích hợp, chẳng hạn như rượu polyvinyl, ví dụ như ở lượng bằng từ 0,5 đến 2 % theo khối lượng, chẳng hạn như 1 % theo khối lượng;

(c) Tốt hơn là thu gom vi hạt giải phóng có kiểm soát hoặc kéo dài bằng cách sử dụng lọc chân không hoặc tốt hơn là ly tâm;

(d) Tốt hơn là bằng cách sử dụng bước làm khô thứ hai để loại bỏ dung môi dư, cụ thể là làm đông khô; và

(e) Tốt hơn là sàng vi hạt giải phóng có kiểm soát hoặc kéo dài đã được thu gom bằng cách sử dụng sàng, ví dụ như sàng 150 micromet.

Dung môi hữu cơ cụ thể được sử dụng để điều chế vi hạt trong bước (a) là, ví dụ như, điclorometan (DCM) và etyl axetat (EA) một mình hoặc ở dạng kết hợp, ví dụ như, sự chia sẻ thể tích của DCM trong hỗn hợp DCM/EA có thể nằm trong khoảng từ 5% đến 50%.

Hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng, thể hiện tính chất dược lý có giá trị, ví dụ như gây cảm ứng chất chỉ thị gân chẳng hạn như các gen scleraxis, tenomodulin và/hoặc chất nền ngoại bào xuôi dòng (ECM) chẳng hạn như collagen typ 1a2 ví dụ như được chỉ ra trong các thử nghiệm *in vitro* và *ex vivo* như nêu trong các ví dụ, và do đó được chỉ định để trị liệu hoặc để sử dụng làm hóa chất nghiên cứu, ví dụ như làm hợp chất công cụ.

Hợp chất được đặc biệt quan tâm theo sáng chế có hiệu lực tốt trong các thử nghiệm sinh học được mô tả trong bản mô tả này. Theo khía cạnh khác, chúng cần có biên dạng an toàn thuận lợi. Theo khía cạnh khác, chúng cần có tính chất dược động học thuận lợi. Ngoài ra, ứng viên thuốc lý tưởng sẽ ở dạng mà ổn định, không hút ẩm và được tạo chế phẩm dễ dàng.

Đã phát hiện ra rằng hợp chất theo sáng chế có tính chất cảm ứng scleraxis. Scleraxis là yếu tố phiên mã đặc hiệu tế bào gân. Dựa trên tài liệu, scleraxis dường như tác động sớm trong con đường biệt hóa tế bào gân, nó là chất chỉ thị của cả tổ tiên tế bào gân (tế bào gốc gân) và của tế bào gân trưởng thành *in vivo*. Do đó, không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, người ta cho rằng các tính chất này chỉ ra rằng hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị tổn thương gân và/hoặc dây chằng.

Sự cảm ứng của scleraxis có thể được đo bằng các thử nghiệm *in vitro* và *ex vivo* được mô tả trong các Ví dụ.

Hợp chất được ưu tiên theo sáng chế cũng có tính chất cảm ứng tenomodulin và/hoặc collagen typ I (Col1a2). Gen tenomodulin (Tnmd) đã được chứng minh là được làm giàu ở tế bào gân và liên quan đến sự tạo gân trong khi sự tăng lên của collagen gân typ I (Col1a2) là thứ yếu đối với sự biệt hóa tạo gân và được cho là cần thiết để làm lành phù hợp. Do đó, không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, người ta cho rằng các tính chất này chỉ ra rằng hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị tổn thương gân và/hoặc dây chằng.

Sự cảm ứng của tenomodulin và collagen typ I (Col1a2) có thể được đo bằng các thử nghiệm *ex vivo* được mô tả trong các Ví dụ.

Đối với hoạt tính của chúng để làm tác nhân gây cảm ứng scleraxis, hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc muối được dụng, hữu dụng trong việc điều trị các tình trạng bệnh mà được điều biến bởi hoạt tính của protein scleraxis, chẳng hạn như tổn thương gân và/hoặc dây chằng và/hoặc đáp ứng (có ý nghĩa cụ thể là trong con đường có lợi về mặt trị liệu) đối với sự cảm ứng của scleraxis.

Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị tổn thương gân và/hoặc dây chằng. Chúng có thể hữu dụng trong việc điều trị tổn thương gân mạn tính, mà có thể dẫn đến sự thoái hóa gân. Chúng cũng có thể hữu dụng trong việc điều trị sự thoái hóa gân. Chúng có thể hữu dụng trong việc điều trị tổn thương gân cấp tính, chẳng hạn như rách một phần hoặc toàn bộ gân. Chúng có thể hữu dụng trong việc điều trị tổn thương dây chằng mạn tính, mà có thể dẫn đến sự thoái hóa dây chằng. Chúng cũng có thể hữu dụng trong việc điều trị sự thoái hóa dây chằng. Chúng có thể hữu dụng trong việc điều trị tổn thương dây chằng cấp tính, chẳng hạn như rách một phần hoặc toàn bộ dây chằng. Rách một phần hoặc toàn bộ gân và dây chằng có thể được xác định bằng các kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực chẳng hạn như MRI (chụp ảnh cộng hưởng từ) hoặc siêu âm.

Do đó, phương án khác nữa là, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của chúng, trong trị liệu. Theo phương án khác nữa, trị liệu là đối với bệnh mà có thể được điều trị bằng cách gây cảm ứng scleraxis. Theo phương án khác, bệnh được chọn từ danh mục nêu trên, thích hợp là tổn thương gân

và/hoặc dây chằng, thích hợp hơn là đứt một phần gân và/hoặc dây chằng, đứt toàn bộ gân và/hoặc dây chằng, sự thoái hóa gân và/hoặc dây chằng.

Tổn thương gân và dây chằng có thể được xác định bởi bác sĩ chuyên môn bằng cách sử dụng các kỹ thuật chẩn đoán như MRI (chụp ảnh cộng hưởng từ) và siêu âm.

Do đó, phương án khác nữa là, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng để sử dụng trong trị liệu. Theo phương án khác nữa, trị liệu là đối với bệnh mà có thể được điều trị bằng sự cảm ứng của scleraxis. Theo phương án khác, bệnh được chọn từ danh mục nêu trên, thích hợp là tổn thương gân và/hoặc dây chằng, thích hợp hơn là đứt một phần gân và/hoặc dây chằng, đứt toàn bộ gân và/hoặc dây chằng hoặc sự thoái hóa gân và/hoặc dây chằng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh mà được điều trị bằng sự cảm ứng của scleraxis có chứa việc sử dụng lượng chấp nhận được để trị liệu của hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng. Theo phương án khác nữa, bệnh được chọn từ danh mục nêu trên, thích hợp là tổn thương gân và/hoặc dây chằng, thích hợp hơn là đứt một phần gân và/hoặc dây chằng, đứt toàn bộ gân và/hoặc dây chằng hoặc sự thoái hóa gân và/hoặc dây chằng.

Do đó, phương án khác nữa là, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng, để sản xuất thuốc. Theo phương án khác nữa, thuốc này là để điều trị bệnh mà có thể được điều trị bằng sự cảm ứng của scleraxis. Theo phương án khác, bệnh được chọn từ danh mục nêu trên, thích hợp là tổn thương gân và/hoặc dây chằng, thích hợp hơn là đứt một phần gân và/hoặc dây chằng, đứt toàn bộ gân và/hoặc dây chằng hoặc sự thoái hóa gân và/hoặc dây chằng.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất 1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol để sử dụng trong việc điều trị tổn thương gân.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất 1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol để sử dụng trong việc điều trị tổn thương dây chằng.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất 1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol để sử dụng trong việc điều trị đứt một phần gân, đứt toàn bộ gân hoặc sự thoái hóa gân.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất 1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol để sử dụng trong việc điều trị đứt một phần dây chằng, đứt toàn bộ dây chằng hoặc sự thoái hóa dây chằng.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất (S)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol để sử dụng trong việc điều trị tổn thương gân.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất (S)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol để sử dụng trong việc điều trị tổn thương dây chằng.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất (S)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol để sử dụng trong việc điều trị đứt một phần gân, đứt toàn bộ gân hoặc sự thoái hóa gân.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất (S)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol để sử dụng trong việc điều trị đứt một phần dây chằng, đứt toàn bộ dây chằng hoặc sự thoái hóa dây chằng.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất (R)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol để sử dụng trong việc điều trị tổn thương gân.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất (R)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol để sử dụng trong việc điều trị tổn thương dây chằng.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất (R)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol để sử dụng trong việc điều trị đứt một phần gân, đứt toàn bộ gân hoặc sự thoái hóa gân.

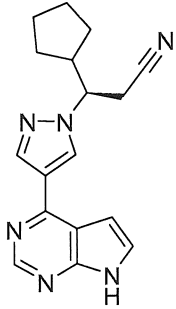
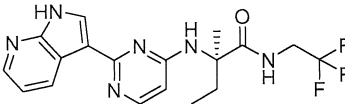
Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất (R)-(1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol để sử dụng trong việc điều trị đứt một phần dây chằng, đứt toàn bộ dây chằng hoặc sự thoái hóa dây chằng.

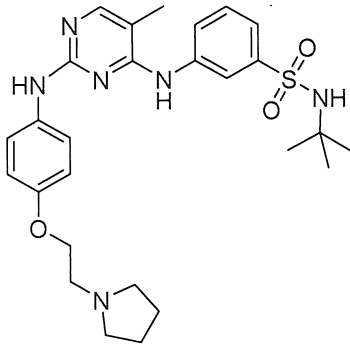
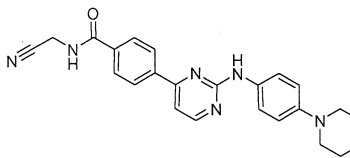
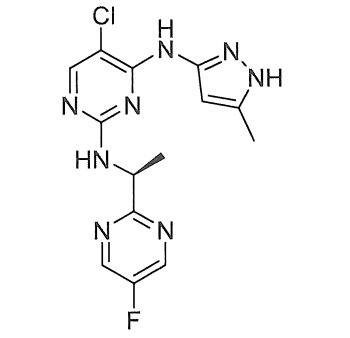
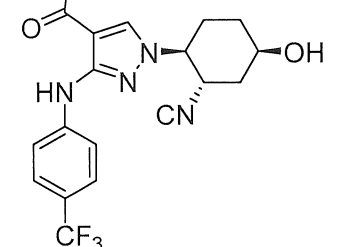
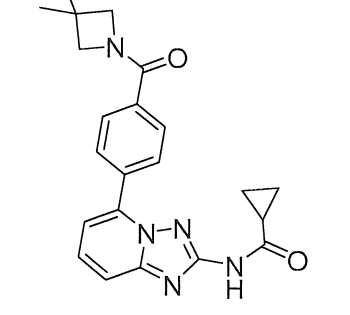
Theo một phương án của sáng chế, gân là gân Achilles. Theo phương án khác, gân là gân ống xoay vai.

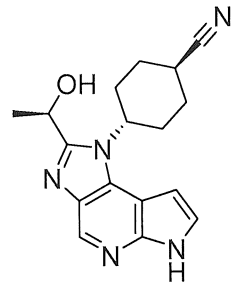
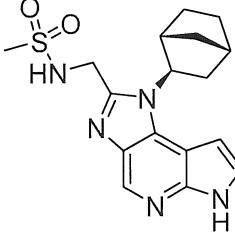
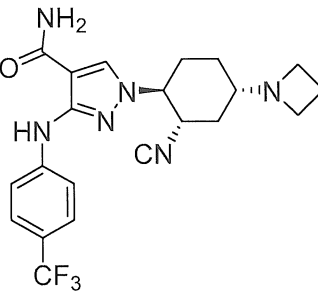
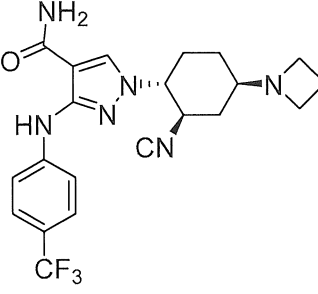
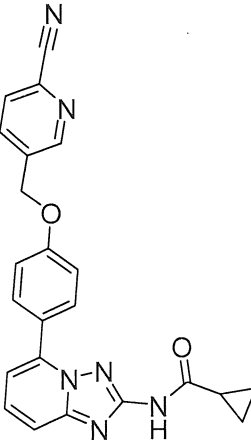
Ngoài ra, hợp chất được thể hiện trong Bảng 1 làm tác nhân gây cảm ứng của scleraxis và các gen liên quan đến gân khác (tenomodulin và collagen) cũng có thể hữu dụng trong việc điều trị tổn thương gân và/hoặc dây chằng.

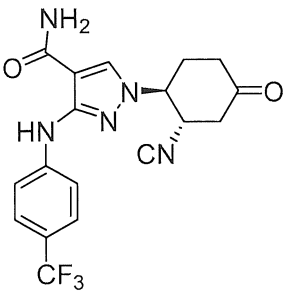
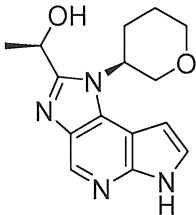
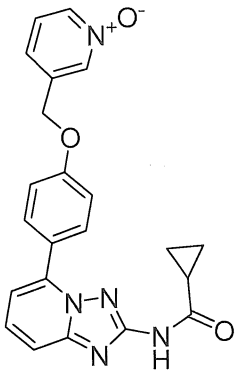
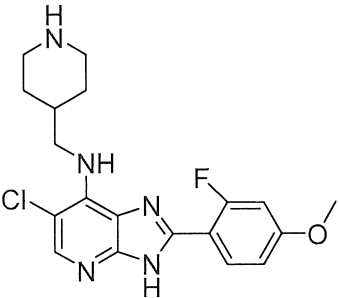
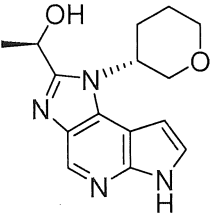
Do đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất của Bảng 1 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng để sử dụng trong việc điều trị tổn thương gân và/hoặc dây chằng.

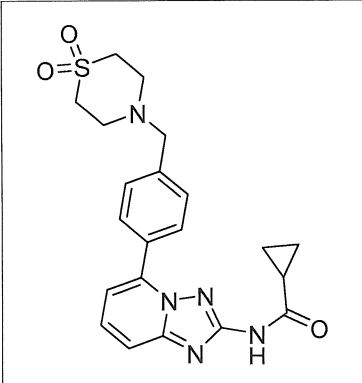
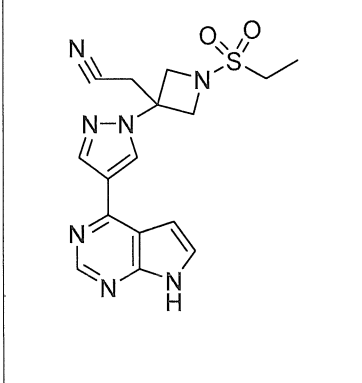
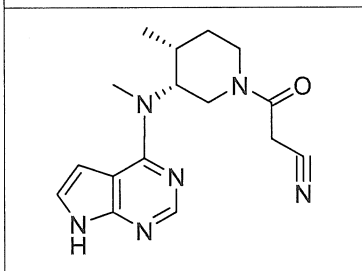
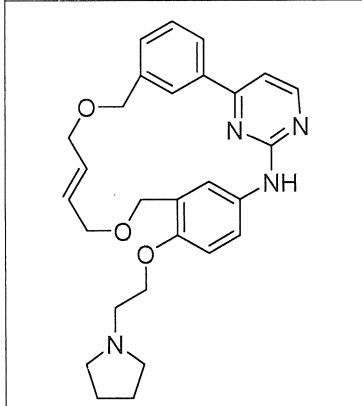
Bảng 1

	Scx- Luc (EC ₅₀ uM)	SCX Ex vivo (EC ₅₀ uM)	Tnmd Ex vivo (EC ₅₀ uM)	Colla 2 Ex vivo (EC ₅₀ uM)	JAK 1 (IC ₅₀ uM)	JAK 2 (IC ₅₀ uM)	JAK 3 (IC ₅₀ uM)	TYK 2 (IC ₅₀ uM)
	0,12	3,13	0,74	2,64	1E-3	2E-3	0,2	6E-3
	0,03	1,65	1,77	0,88	0,02	0,13	0,01	1,5

	0,62	n.d.	n.d.	n.d.	0,02	8E-3	1,5	0,31
	0,12	3,92	3,27	4,67	0,02	0,02	0,21	0,03
	8E-3	3,37	3,30	2,61	2E-4	7E-4	0,06	2E-3
	2,06	5,65	3,82	3,97	4E-3	0,15	10	0,11
	1,42	3,56	3,69	3,62	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

	2,69	4,27	6,38	6,62	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	0,18	3,22	4,57	3,76	1E-3	0,19	0,95	0,14
	2,05	1,16	0,08	0,42	0,04	2,7	10	1,8
	0,40	5,63	5,76	3,65	2E-3	0,24	10	0,12
	0,22	5,77	1,31	0,90	1E-3	0,03	0,38	0,11

	1,24	0,85	4,83	0,94	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	0,82	3,31	4,19	4,32	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	0,02	0,36	5,99	0,40	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	0,51	0,47	0,08	1,15	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	1,34	0,08	6,11	4,66	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

	4,32	5,34	6,93	5,01	0,05	0,46	9,4	0,78
	0,30	2,49	2,52	1,78	7E-4	0,00 4	0,25	0,03
	0,37	1,46	1,26	2,75	4E-3	0,03	0,02	0,23
	1,06	3,32	6,71	3,11	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Bảng 1

n.d.: không được xác định

Hợp chất được thể hiện trong Bảng 1 cũng thể hiện hoạt tính hóa sinh dưới dạng chất ức chế JAK1, JAK2, JAK3 và/hoặc TYK2.

Các thử nghiệm được sử dụng để đo hoạt tính JAK1, JAK2, JAK3 và/hoặc TYK2 được mô tả dưới đây:

Bảng độ chọn lọc kinaza mà đo sự phosphoryl hóa peptit cơ chất được thiết lập cho Jak1 (aa 866-1154), Jak2 (aa808-1132), Jak3 (aa811-1124) và Tyk2 (aa888-1187) người tái tổ hợp. Công nghệ được sử dụng cho thử nghiệm được mô tả dựa trên sự phân tách và sự định lượng cơ chất và sản phẩm trong điện trường. Trong quá trình phản ứng kinaza peptit cơ chất được phosphoryl hóa bằng kinaza. Việc chuyển gốc photphat cũng gây ra sự đưa vào hai điện tích âm khác và vì thế gây ra sự thay đổi của điện tích toàn phần của phospho-peptit so với peptit không được phosphoryl hóa. Do sự khác biệt điện tích này peptit đã được phosphoryl hóa và chưa được phosphoryl hóa di chuyển với vận tốc khác nhau trong điện trường.

Trong phương pháp được áp dụng, sự phân tách này diễn ra bên trong chip mà chứa hệ thống mao quản phức hợp để phân tích đồng thời 12 mẫu ("12-sipper chip", Caliper Technologies Corp., Mountain View, Mỹ). Để cho phép phát hiện và định lượng peptit trong hệ thống mao quản, peptit mang nhãn huỳnh quang (fluorescein). Với nhãn này peptit có thể được định lượng bằng cường độ huỳnh quang qua hệ thống phát hiện và laze thiết bị (LC3000, Caliper Life Sciences).

Các thử nghiệm được thực hiện trong đĩa thử nghiệm vi chuẩn độ thể tích nhỏ, 384 giếng trong thể tích phản ứng cuối cùng bằng 9ul. Đường cong đáp ứng liều lượng được tạo ra bằng cách ủ 3nM của mỗi kinaza cùng với 2uM của peptit cơ chất được đánh dấu huỳnh quang đặc hiệu đối với mỗi enzym (FITC-Ahx-KKSRGDYMTMQIG-NH2 cơ chất Jak1 và Jak3, 5(6)-Carboxyfluorescein-Ahx-GGEEEEYFELVKKKK cơ chất Jak2 và Tyk2) trong 50mM Hepes độ pH 7,5, Tween 20 0,02%, BSA 0,02%, 1mM DTT, 10uM Na₃VO₄, 10mM β-glyxerolphotphat, nồng độ đặc hiệu của MgCl₂ (Jak1 12 mM, Jak2 và Tyk2 9mM, Jak3 1,5mM) và 45uM ATP trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ 30°C trong sự có mặt hoặc không có mặt của hợp chất được pha loãng trong DMSO. Phản ứng kinaza được làm dừng bằng cách bổ sung 15ul chất đệm STOP (100 mM HEPES độ pH 7,5, 5% DMSO, 0,1% chất phản ứng phủ Caliper, 10 mM EDTA, và 0,015% Brij35).

Các đĩa có phản ứng kinaza đã được làm dừng được chuyển vào trạm làm việc Caliper LC3000 (Caliper Technologies Corp., Mountain View, Mỹ) để đọc. Lượng

tương đối của peptit đã được phosphoryl hóa r, được tính bằng cách sử dụng chiều cao của đỉnh cơ chất, s, và đỉnh sản phẩm, p: $r = p/(p+s)$.

Đối với hoạt tính hóa sinh của chúng được thể hiện trong Bảng 1, và không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, giả thiết rằng sự ức chế của JAK1 và/hoặc JAK2 và/hoặc JAK3 và/hoặc TYK2 có thể có tác dụng có lợi lên tổn thương gân và/hoặc dây chằng.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất ức chế JAK1 để điều trị tổn thương gân.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất ức chế JAK1 để điều trị tổn thương dây chằng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất ức chế JAK2 để điều trị tổn thương gân.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất ức chế JAK2 để điều trị tổn thương dây chằng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất ức chế JAK3 để điều trị tổn thương gân.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất ức chế JAK3 để điều trị tổn thương dây chằng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất ức chế TYK2 để điều trị tổn thương gân.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất ức chế TYK2 để điều trị tổn thương dây chằng.

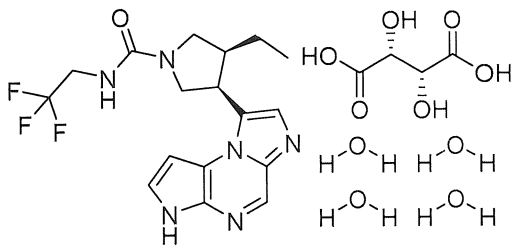
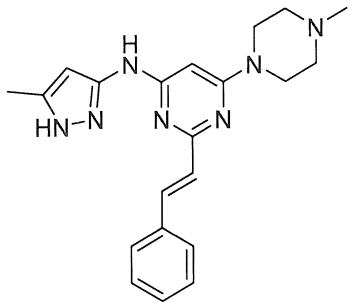
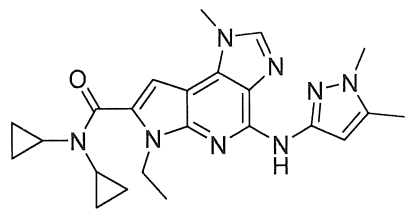
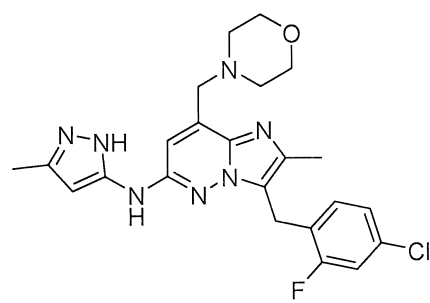
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất ức chế JAK1/TYK2 để điều trị tổn thương gân.

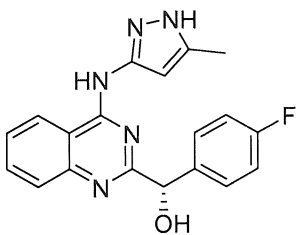
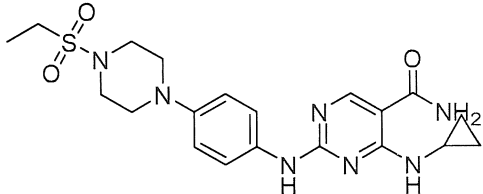
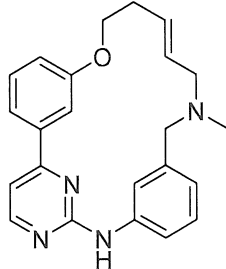
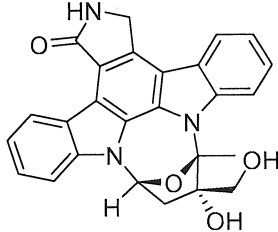
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất ức chế JAK1/TYK2 để điều trị tổn thương dây chằng.

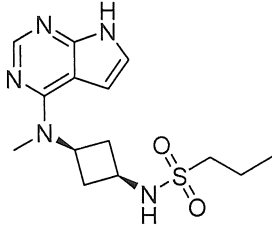
Đối với hoạt tính đã biết của chúng làm chất ức chế JAK, các hợp chất sau đây được thể hiện trong Bảng 2 cũng có thể hữu dụng trong việc điều trị tổn thương gân và/hoặc dây chằng. Do đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất của Bảng

2 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng để sử dụng trong việc điều trị tổn thương gân và/hoặc dây chằng.

Bảng 2

Hợp chất	Cấu trúc
Upadacitinib	
ENMD-2076 ((E)-N-(5-Metyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-styrylpyrimidin-4-amin)	
JTE-052 (từ công ty Japanese Tobacco International, LEO Pharma)	Cấu trúc chưa biết
R-333 (từ Rigel)	Cấu trúc chưa biết
BMS-911543 (N,N-dixyclopropyl-4-((1,5-đimetyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)-6-etyl-1-metyl-1,6-đihydroimidazo[4,5-d]pyrolo[2,3-b]pyridin-7-carboxamit)	
gantotinib	
PF-06263276 (từ Pfizer)	Cấu trúc chưa biết

INCB-52793 (từ Incyte)	Cấu trúc chưa biết
AC-410 ([[(S)-(4-flophenyl)(4-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)quinazolin-2-yl)metanol]])	
cerdulatinib	
TG-02, cũng đã biết dưới dạng SB-1317 từ Tragara Pharmaceuticals	
LS-104 (từ Aegera Therapeutics)	Cấu trúc chưa biết
peficitinib	Cấu trúc chưa biết
itacitinib	Cấu trúc chưa biết
R-348 (từ Rigel)	Cấu trúc chưa biết
ganetespib	Cấu trúc chưa biết
lestaurtinib	

PF-04965842 (từ Pfizer)	
ASN-002 (từ Asana Biosciences)	Cấu trúc chưa biết
NS-018 (từ Nippon Shinyaku)	Cấu trúc chưa biết
TD-1473 (từ Theravance Biopharma)	Cấu trúc chưa biết
R-548 (từ Aclaris)	Cấu trúc chưa biết
CT-1578 (từ Cell Therapeutics)	Cấu trúc chưa biết

Bảng 2

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng đồng thời với, hoặc trước hoặc sau, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng riêng rẽ, theo cùng đường dùng hoặc đường dùng khác nhau, hoặc cùng nhau trong cùng một dược phẩm với các tác nhân khác. Tác nhân trị liệu là, ví dụ như, hợp chất hóa học, peptit, kháng thể, mảnh kháng thể hoặc axit nucleic, mà có hoạt tính trị liệu hoặc tăng cường hoạt tính trị liệu khi dùng cho bệnh nhân kết hợp với hợp chất theo sáng chế.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất sản phẩm có chứa hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng và ít nhất là một tác nhân trị liệu khác dưới dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc tuần tự trong trị liệu. Theo một phương án, trị liệu là sự điều trị tổn thương gân và/hoặc dây chằng. Sản phẩm được cung cấp dưới dạng chế phẩm kết hợp bao gồm dược phẩm có chứa hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng và (các) tác nhân trị liệu khác cùng nhau trong cùng một dược phẩm, hoặc hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng và (các) tác nhân trị liệu khác ở dạng riêng rẽ, *ví dụ như* ở dạng bộ kit.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng và (các) tác nhân trị liệu khác. Tùy ý, dược phẩm có thể có chứa chất mang được dụng, như được mô tả ở trên.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất bộ kit có chứa hai hoặc hơn hai dược phẩm riêng rẽ, ít nhất là một trong số chúng chứa hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng. Theo một phương án, bộ kit có chứa các phương tiện để giữ riêng rẽ dược phẩm này, chẳng hạn như vật chứa, chai được chia nhỏ, hoặc gói lá kim loại được chia nhỏ.

Trong liệu pháp kết hợp theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế và tác nhân trị liệu khác có thể được sản xuất và/hoặc được tạo chế phẩm bởi cùng nhà sản xuất hoặc các nhà sản xuất khác nhau. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế và trị liệu khác có thể được kết hợp cùng nhau trong liệu pháp kết hợp: (i) trước khi cung ứng sản phẩm kết hợp cho bác sĩ (*ví dụ như* trong trường hợp bộ kit có chứa hợp chất theo sáng chế và tác nhân trị liệu khác); (ii) bởi bản thân bác sĩ (hoặc theo sự hướng dẫn của bác sĩ) ngay trước khi dùng; (iii) ở bản thân bệnh nhân, *ví dụ như* trong quá trình dùng tuần tự của hợp chất theo sáng chế và tác nhân trị liệu khác.

Theo đó, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng để điều trị tổn thương gân và/hoặc dây chằng, trong đó thuốc được điều chế để dùng với tác nhân trị liệu khác. Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng tác nhân trị liệu khác cho tổn thương gân và/hoặc dây chằng, trong đó thuốc được dùng với hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng để sử dụng trong phương pháp điều trị tổn thương gân và/hoặc dây chằng, trong đó hợp chất có công thức (I) được điều chế để dùng với tác nhân trị liệu khác. Sáng chế còn đề xuất tác nhân trị liệu khác để sử dụng trong phương pháp điều trị tổn thương gân và/hoặc dây chằng, trong đó tác nhân trị liệu khác được điều chế để dùng với hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng. Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong phương pháp điều trị tổn thương gân và/hoặc dây chằng, trong đó hợp chất có công thức (I) được dùng với tác nhân trị liệu khác. Sáng chế còn đề xuất tác nhân trị liệu khác để sử dụng trong phương pháp điều trị tổn thương gân và/hoặc dây chằng, trong đó tác nhân trị liệu khác được dùng với hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng.

Dược phẩm hoặc dạng kết hợp theo sáng chế có thể ở dạng liều đơn vị có khoảng 1-1000 mg (các) thành phần hoạt tính cho đối tượng nặng khoảng 50-70 kg, hoặc khoảng

1-500 mg hoặc khoảng 1-250 mg hoặc khoảng 1-150 mg hoặc khoảng 0,5-100 mg, hoặc khoảng 1-50 mg của các thành phần hoạt tính. Liều lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất, dược phẩm, hoặc dạng kết hợp của chúng, phụ thuộc vào đối tượng, khối lượng cơ thể, tuổi và tình trạng bệnh, rối loạn hoặc bệnh cụ thể hoặc mức độ nghiêm trọng của chúng cần được điều trị. Bác sĩ, thầy thuốc lâm sàng hoặc bác sĩ thú y có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể dễ dàng xác định lượng hữu hiệu của mỗi thành phần hoạt tính cần để ngăn ngừa, điều trị hoặc ức chế sự tiến triển của rối loạn hoặc bệnh.

Tính chất liều lượng chỉ ra ở trên là các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* có thể chứng minh được bằng cách sử dụng thuận lợi là động vật có vú, *ví dụ như*, chuột nhắt, chuột cống, chó, khỉ hoặc cơ quan, mô và chế phẩm được phân lập của chúng. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng *in vitro* ở dạng dung dịch, *ví dụ như*, dung dịch trong nước, và *in vivo* quanh gân hoặc trong gân, *ví dụ như*, dưới dạng huyền phù hoặc trong dung dịch trong nước. Liều lượng *in vitro* có thể nằm trong khoảng nồng độ từ khoảng 10^{-3} mol đến 10^{-9} mol. Lượng hữu hiệu để điều trị *in vivo* tùy thuộc vào đường dùng, có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,1-500 mg/kg, hoặc trong khoảng từ khoảng 1-100 mg/kg.

Các ví dụ sau đây được dự định để minh họa sáng chế và không được hiểu là sáng chế bị giới hạn ở đó. Nhiệt độ được nêu theo độ Celsius. Nếu không được đề cập theo cách khác, tất cả các việc làm bay hơi được thực hiện dưới áp suất giảm, thường là trong khoảng từ khoảng 15 mm Hg đến 100 mm Hg (= 20-133 mbar). Cấu trúc của sản phẩm cuối cùng, các hợp chất trung gian và nguyên liệu bắt đầu được xác nhận bằng các phương pháp phân tích tiêu chuẩn, *ví dụ như*, vi phân tích và đặc điểm quang phổ, *ví dụ như*, MS, IR, NMR. Các từ viết tắt được sử dụng là các từ thông thường trong lĩnh vực.

Tất cả các nguyên liệu bắt đầu, khối xây dựng, chất phản ứng, axit, bazơ, tác nhân khử nước, dung môi, và chất xúc tác dùng để tổng hợp hợp chất theo sáng chế có sẵn trên thị trường hoặc có thể được sản xuất bằng phương pháp tổng hợp hữu cơ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế có thể được sản xuất bằng phương pháp tổng hợp hữu cơ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực như được thể hiện trong các ví dụ sau đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các chữ viết tắt

δ	độ dịch chuyển hóa học
ACN	axetonitril
aq.	trong nước
API-MS	phương pháp khối phổ ion hóa áp suất khí quyển
DCM	metylen clorua
DIPEA	điisopropyletylamin
DMSO-d ₆	dimetylsufloxit-d ₆
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
ESI-MS	phương pháp khối phổ ion hóa phun điện tử
FIA-MS	phương pháp khối phổ phân tích phun dòng
h	giờ
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
K ₂ CO ₃	kali cacbonat
KOAc	kali axetat
L	lít
LiAlH ₄	lithi nhôm hydrua
M	mol
mg	miligam
mM	milimol
MeOH	metanol
min	phút
ml	mili lít
MgSO ₄	magie sulfat
MHz	megahec
MW	vì sóng

N	bình thường
Na ₂ SO ₄	natri sulfat
NaHCO ₃	natri bicacbonat
NaOH	natri hydroxit
NH ₄ Cl	amoni clorua
NH ₄ OH	amoni hydroxit
NMR	cộng hưởng từ nhân
PCy ₃	trixyclohexylphosphin
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopaladi(II)
ppm	phần triệu
RT	nhiệt độ trong phòng
sat. aq.	bão hòa trong nước
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn
THF	tetrahydrofuran
t _R	thời gian lưu
UPLC-MS	phương pháp khối phổ sắc ký lỏng siêu hiệu năng

Phương pháp UPLC-MS phân tích

PHƯƠNG PHÁP A

Cột: Waters Acquity HSS T3, 1,8 µm, 2,1 x 50 mm, lò ở nhiệt độ 60°C. Dòng chảy: 0,9 ml/phút. Gradient: từ 10% đến 90% B trong 1,35 phút, sau đó 100% B trong 0,30 phút, sau đó 10% B trong 0,35 phút; A = nước + TFA 0,05% (thể tích/thể tích), B = axetonitril + TFA 0,035% (thể tích/thể tích). UV/VIS phát hiện (DAD), ESI (+/-). Khoảng đo khối phổ: 100-1000 Da.

PHƯƠNG PHÁP B

Cột: Waters Acquity HSS T3, 1,8 µm, 2,1 x 50 mm, lò ở nhiệt độ 60°C. Dòng chảy: 0,9 ml/phút. Gradient: từ 10% đến 100% B trong 1,35 phút, sau đó 100% B trong 0,60 phút, sau đó 10% B trong 0,05 phút; A = nước + TFA 0,05% (thể tích/thể tích), B

= axetonitril + TFA 0,035% (thể tích/thể tích). UV/VIS phát hiện (DAD), ESI (+/-).
Khoảng đo khối phổ: 100-1000 Da.

PHƯƠNG PHÁP C

Cột: Waters Acquity HSS T3, 1,8 μ m, 2,1 x 50 mm, lò ở nhiệt độ 60°C. Dòng chảy: 1,0 ml/phút. Gradient: từ 5% đến 98% B trong 1,40 phút, sau đó là 98% B trong 0,40 phút, từ 98% đến 5% B trong 0,10 phút, 5% B trong 0,10 phút; A = nước + 0,05% axit formic + 3,75 mM amoni axetat, B = axetonitril + 0,04% axit formic. UV/VIS phát hiện (DAD), ESI (+/-). Khoảng đo khối phổ: 100-1200 Da.

Phương pháp sắc ký điều chế

PHƯƠNG PHÁP 1: HPLC pha đảo điều chế

Bơm hai thành phần Waters 2525 hoặc 2545

Bộ phát hiện UV Waters 2488

Thiết bị đo phổ khối Waters QDA, ZQ, hoặc 3100

Bộ lấy mẫu tự động/Bộ thu gom phân đoạn Waters 2767

Bơm dòng bổ sung Waters 515

Cột: 10 μ m 19x50mm Waters Atlantis T3 5 μ C18

Tốc độ Dòng chảy 100ml/phút

Thời Gian Chạy: 4,25 phút

Dung môi A: H₂O+TFA 0,05%

Dung môi B: ACN+TFA 0,035%

PHƯƠNG PHÁP 2: Sắc ký cột pha đảo điều chế (RPCC)

Hệ thống Teledyne ISCO CombiFlash

Cột: Cột đóng gói sẵn 15 g hoặc 50 g, Redisep Rf Gold C18 High Performance, cỡ hạt 20-40 μ m, kích thước lỗ trung bình 10 nm

Pha động: Nước và axetonitril

PHƯƠNG PHÁP 3: Sắc ký cột nhanh silicagel (FCC)

Hệ thống Teledyne ISCO CombiFlash

Cột: Cột đóng gói sẵn 12 g, 24 g, 40 g, hoặc 80 g, silicagel pha bình thường Redisep Rf Gold, cỡ hạt 20-40 um, kích thước lỗ trung bình 6 nm

Pha động: 0-20% metanol trong diclometan; 0-100% etyl axetat trong hexan hoặc heptan; 0-100% (etyl axetat/etanol 3:1) trong hexan hoặc heptan

Các hợp chất trung gian

Hợp chất trung gian 1: 2-clo-6-flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril

Sục hỗn hợp của 3-bromo-2-clo-6-flobenzonitril (500 mg, 2,133 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (812 mg, 3,20 mmol), KOAc (523 mg, 5,33 mmol), PdCl₂(dppf) (78 mg, 0,107 mmol), và đioxan (15 ml) bằng nitơ và gia nhiệt ở nhiệt độ 110 °C trong lọ kín trong thời gian 2 giờ có khuấy trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Kết hợp hai hỗn hợp phản ứng bản sao, lọc và cô và sử dụng phần cặn thu được mà không tinh chế hoặc phân tích thêm. Đặc tính của Hợp chất trung gian I được thiết lập bằng cách chuyển đổi thành Hợp chất trung gian 5.

Hợp chất trung gian 2: 6-flo-2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril

Bổ sung 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (Sigma-Aldrich) (1780 mg, 7,01 mmol), KOAc (1146 mg, 11,68 mmol) và PdCl₂(dppf) (171 mg, 0,234 mmol) vào dung dịch của 3-bromo-6-flo-2-metylbenzonitril (Mã số CAS 1255207-46-6) (1000 mg, 4,67 mmol) trong đioxan. Khử khí hỗn hợp bằng hai chu kỳ chân không/làm đầy trở lại bằng khí nitơ, và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 110 °C trong lọ kín trong thời gian 2 giờ có khuấy trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Lọc hỗn hợp đã nguội qua xelit, và cô dịch lọc. Hấp thụ phần cặn trong etyl axetat, và rửa dung dịch bằng nước và nước muối. Pha loãng lớp hữu cơ bằng hexan và sau đó lọc qua silicagel để thu được dịch lọc màu vàng, mà được cô. Sử dụng phần cặn mà không tinh chế hoặc phân tích thêm. Đặc tính của Hợp chất trung gian 2 được thiết lập bằng cách chuyển đổi thành Hợp chất trung gian 6.

Hợp chất trung gian 3: 2,6-điflo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 2-clo-6-flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 1), bằng cách sử dụng 3-bromo-2,6-điflobenzonitril thay cho 3-bromo-2-clo-6-flobenzonitril. Sử dụng phần căn thô này mà không tinh chế hoặc phân tích thêm. Đặc tính của Hợp chất trung gian 3 được thiết lập bằng cách chuyển đổi thành Hợp chất trung gian 7.

Hợp chất trung gian 5: 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin

Làm ẩm dung dịch của 2-clo-6-flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril thô (Hợp chất trung gian 1) (1,2 g, 4,26 mmol) và hydrazin hydrat (1,07 g, 21,3 mmol) trong etanol (43 ml) ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng đã nguội và tinh chế phần căn bằng FCC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,54 phút; API-MS 294,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 6: 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin

Bổ sung hydrazin (0,601 ml, 19,15 mmol) vào dung dịch của 6-flo-2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 2) (1,0 g, 3,83 mmol) trong etanol. Gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 6 giờ, sau đó cô hỗn hợp phản ứng đã nguội, và pha loãng phần căn bằng etyl axetat và nước. Thu gom lớp hữu cơ và rửa bằng nước và nước muối, sau đó làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phần căn bằng FCC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP A) t_R 1,42 phút; API-MS 274,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 7: 4-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin.

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), bằng cách sử dụng 2,6-điflo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 3) thay cho 2-clo-6-flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 1).

Kết hợp hai lần chạy phản ứng riêng rẽ để tinh chế bằng FCC để thu được hợp chất nêu ở đề mục 4-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-

amin, và sản phẩm phụ riêng rẽ 4-flo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin. Hợp chất nêu ở đề mục: (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,43 phút; API-MS 278,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 8: 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin

Bước 1: Xử lý dung dịch của 2-flo-6-metoxibenzonitril (10 g, 66,2 mmol) trong axit triflometansulfonic (100 ml) ở nhiệt độ 0°C bằng N-bromosuccinimit (12,4 g, 69,5 mmol) và để hỗn hợp ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 3 ngày. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0 °C, dập tắt bằng nước đá, và làm cho có tính bazơ bằng KOH 6 M, và thu gom chất rắn thu được bằng cách lọc. Hòa tan bánh lọc trong etyl axetat và làm khô trên natri sulfat, và lọc hỗn hợp. Cô dịch lọc để thu được hỗn hợp xấp xỉ 1:1 của 3-bromo-6-flo-2-metoxibenzonitril và 3-bromo-2-flo-6-metoxibenzonitril, mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế hoặc phân tích.

Bước 2: Khử khí dung dịch của hỗn hợp thô nêu trên của 3-bromo-6-flo-2-metoxibenzonitril và 3-bromo-2-flo-6-metoxibenzonitril (6,7 g, 29,1 mmol kết hợp), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (8,14 g, 32,0 mmol), kali axetat (6,29 g, 64,1 mmol), và Siliacat DPP-Pd (2,5 g, 29,1 mmol) trong 2-propanol (291 ml) bằng nitơ và làm ấm ở nhiệt độ 95 °C trong thời gian 24 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng đã nguội, sau đó bổ sung hydrazin hydrat (7,08 ml, 146 mmol) và làm ấm hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 95 °C trong thời gian 5 giờ. Bổ sung xelit vào hỗn hợp phản ứng đã nguội, và cô hỗn hợp, và tinh chế phần cặn bằng FCC để thu được hợp chất nêu ở đề mục 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin và sản phẩm phụ riêng rẽ 4-metoxi-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin. Hợp chất nêu ở đề mục: (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,36 phút; API-MS 290,2 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 9: 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit

Xử lý dung dịch của (1s,3s)-3-amino-1-(triflometyl)xyclobutanol (249 mg, 1,30 mmol) trong pyridin (6,5 ml) bằng 4-bromo-3-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (350 mg, 1,30 mmol) và khuấy ở nhiệt độ 50 °C trong thời gian 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới

áp suất giảm và tinh chế sản phẩm thu được bằng FCC để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,67 phút; API-MS 388,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 10: ((2S,4S)-1-((4-bromo-3-methylphenyl)sulfonyl)-4-flopyrolidin-2-yl)metanol

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng ((2S,4S)-4-flopyrolidin-2-yl)metanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,46 phút; API-MS 352,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 11: meso-(3R,4S)-1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)-3,4-điflopyrolidin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng meso-(3R,4S)-3,4-điflopyrolidin để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,91 phút; API-MS 340,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 12: (R)-1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-2-yl)metanol

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng (R)-pyrolidin-2-yl)metanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,65 phút; API-MS 334,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 13: (R)-1-((4-bromo-3-clophenyl)sulfonyl)pyrolidin-3-ol

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng 4-bromo-3-clobenzen-1-sulfonyl clorua và (R)-pyrolidin-3-ol. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 60 phút. Thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP C) t_R 0,91 phút; ESI-MS 340,0/342,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 14: (R)-1-((4-bromo-3-flophenyl)sulfonyl)pyrolidin-3-ol

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9)

bằng cách sử dụng 4-bromo-3-flobenzen-1-sulfonyl clorua và (R)-pyrrolidin-3-ol. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,46 phút; API-MS 324,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 15: (R)-1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-3-ol

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng (R)-pyrrolidin-3-ol. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,42 phút; API-MS 320,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 16: 1-((S)-1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)etan-1-ol (hỗn hợp đồng phân không đối quang)

Bước 1: (S)-1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-carbaldehyt

Xử lý dung dịch của (S)-1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22, xem dưới đây) (150 mg, 0,47 mmol) trong DCM (4,7 ml) bằng Dess–Martin periodinane (298 mg, 0,70 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Bổ sung xelit và cô hỗn hợp. Tinh chế phần cặn bằng FCC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,66 phút; API-MS 332,0 $[M+H]^+$.

Bước 2: 1-((S)-1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)etanol

Xử lý dung dịch của (S)-1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-carbaldehyt (150 mg, 0,452 mmol) trong THF (Thể tích: 4,5 ml) ở nhiệt độ 0 °C bằng dung dịch methyl magie bromua (3,0 M, 181 μ l, 0,542 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng amoni clorua bão hòa trong nước, pha loãng bằng DCM và cho đi qua thiết bị tách pha. Cô lớp DCM và tinh chế bằng FCC để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,68 phút; API-MS 348,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 17: (S)-1-((4-bromo-3-clophenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrrolidin-2-yl)metanol

Xử lý dung dịch của (S)-1-((4-bromo-3-clophenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrrolidin-2-yl)metanol (120 mg, 0,69 mmol) trong pyridin (3,5 ml) bằng 4-bromo-3-clobenzen-1-sulfonyl clorua (200 mg, 0,69 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh

chế phần cận bằng FCC để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,66 phút; API-MS 390,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 18: (S)-(1-((4-bromo-3-clophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng 4-bromo-3-clobenzen-1-sulfonyl clorua và (S)-(pyrrolidin-2-yl)metanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,02 phút; ESI-MS 356,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 19: (S)-(1-((4-bromo-3-flophenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrrolidin-2-yl)metanol

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng 4-bromo-3-flobenzen-1-sulfonyl clorua và (S)-(4,4-điflopyrrolidin-2-yl)metanol. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,85 phút; API-MS 374,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 20: (S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrrolidin-2-yl)metanol

Xử lý dung dịch của (S)-(4,4-điflopyrrolidin-2-yl)metanol (CAS số 771473-90-6) (258 mg, 1,48 mmol) trong pyridin (7,4 ml) bằng 4-bromo-3-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (CAS số 77256-93-0) (400 mg, 1,48 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế phần cận bằng FCC để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,67 phút; API-MS 370,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 21: (S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)azetidin-2-yl)metanol

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng (S)-azetidin-2-yl)metanol. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,61 phút; API-MS 320,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 22: (S)-1-((4-bromo-3-methylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-methylbensensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng (S)-(pyrrolidin-2-yl)metanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,66 phút; API-MS 334,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 23: (S)-1-((4-bromo-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-carboxamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-methylbensensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng (S)- 4,4-diflopyrrolidin-2-carboxamit để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,78 phút; API-MS 383,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 24: (S)-1-((4-bromo-3-methylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-3-ol

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-methylbensensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng (S)-pyrrolidin-3-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP A) t_R 1,41 phút; API-MS 320,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 25: 1-((4-bromo-3-clophenyl)sulfonyl)-3,3-dimetylazetidín

Bổ sung 3,3- dimetylazetidín (59 mg, 0,69 mmol) vào dung dịch có khuấy của 4-bromo-3-clobenzen-1-sulfonyl clorua (200 mg, 0,69 mmol) trong pyridín (4 ml) ở nhiệt độ 0 °C. Để hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ nữa. Dập tắt phản ứng bằng HCl 1N và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ liên tiếp bằng HCl 1N và nước muối và sau đó làm khô trên natri sulfat khan. Cô lớp hữu cơ đã lọc dưới chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP A) t_R 1,69 phút API-MS 337,9 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 26: 1-((4-bromo-3-flophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-3-ol

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như (R)-1-((4-bromo-3-flophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-3-ol (Hợp chất trung gian 14). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP A) t_R 1,46 phút; API-MS 324,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 27: 1-((4-bromo-3-methylphenyl)sulfonyl)-3-(triflometyl)pyrrolidin-3-ol

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-methylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng 3-(triflometyl)pyrrolidin-3-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,59 phút; API-MS 388,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 28: 1-((4-bromo-3-methylphenyl)sulfonyl)-3,3-difloazetidin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-methylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng 3,3-difloazetidin để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,98 phút; API-MS 326,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 29: 1-((4-bromo-3-methylphenyl)sulfonyl)-3,3-diflopiperidin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-methylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng 3,3-diflopiperidin để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,99 phút; API-MS 354,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 30: 1-((4-bromo-3-methylphenyl)sulfonyl)-3,3-diflopyrrolidin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-methylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng 3,3-diflopyrrolidin để thu được hợp chất nêu ở đề mục (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,96 phút; API-MS 340,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 31: 1-((4-bromo-3-methylphenyl)sulfonyl)-3-metylazetidin-3-ol

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-methylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng 3-metylazetidin-3-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,57 phút; API-MS 320,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 32: 1-((4-bromo-3-methylphenyl)sulfonyl)-3-metylpyrrolidin-3-ol

Bước 1: 1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-3-on

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng pyrrolidin-3-on để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,65 phút; API-MS 318,0 $[M+H]^+$.

Bước 2: 1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)-3-metylpyrrolidin-3-ol

Xử lý dung dịch của 1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-3-on (70 mg, 0,22 mmol) trong THF (2,2 ml) ở nhiệt độ 0 °C bằng dung dịch metyl magie bromua (3,0 M, 88 μ l, 0,264 mmol) và để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 3 giờ. Bổ sung thêm dung dịch metyl magie bromua (3,0 M, 88 μ l, 0,264 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 18 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng amoni clorua bão hòa trong nước, pha loãng bằng DCM và cho đi qua thiết bị tách pha. Cô lớp DCM và tinh chế bằng FCC để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,59 phút; API-MS 334,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 33: 1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-điflopiperidin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng 4,4-điflopiperidin để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 2,03 phút; API-MS 354,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 34: 1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)-4-xyanopiperidin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng 4-xyanopiperidin để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,76 phút; API-MS 343,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 35: 1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)-azetidin-3-ol

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng azetidin-3-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,51 phút; API-MS 306,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 36: 1-((4-bromo-3-methylphenyl)sulfonyl)azetidin-3-carbonitril

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-methylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng azetidin-3-carbonitril để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,65 phút; API-MS 315,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 37: 1-((4-bromo-3-methylphenyl)sulfonyl)piperidin-4-ol

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-methylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng piperidin-4-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,62 phút; API-MS 334,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 38: 4-bromo-3-clo-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)benzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như (S)-(1-((4-bromo-3-clophenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 17) bằng cách sử dụng (1R,2S)-2-hydroxyxyclopentylamin để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,68 phút; API-MS 354,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 39: 4-bromo-3-clo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)benzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như (S)-(1-((4-bromo-3-clophenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 17) bằng cách sử dụng (1s,3s)-3-amino-1-(triflometyl)xyclobutanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,68 phút; API-MS 408,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 41: 4-bromo-3-metyl-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)benzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-methylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng (1R,2S)-2-hydroxyxyclopentylamin để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,67 phút; API-MS 334,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 43: 4-bromo-3-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng 1-aminotetrahydro-2H-pyran để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,62 phút; API-MS 334,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 44: 4-bromo-N-((1R,2R)-2-hydroxyxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng -(1R,2R)-2-hydroxyxyclohexylamin để thu được hợp chất nêu ở đề mục (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,66 phút; API-MS 348,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 45: 4-bromo-N-((1R,2R)-2-hydroxyxyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng (1R,2R)-2-hydroxyxyclopentylamin để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,56 phút; API-MS 334,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 46: 4-bromo-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng (1R,2S)-2-hydroxyxyclohexylamin để thu được hợp chất nêu ở đề mục (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,68 phút; API-MS 348,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 47: 4-bromo-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-N,3-dimetylbenzensulfonamit

Bước 1: (1S,2R)-2-(metylamin)xyclopentanol

Xử lý dung dịch của (1S,2R)-2-aminoxyclopentanol (200 mg, 1,45 mmol) và DIPEA (0,76 ml, 4,4 mmol) trong THF (14,5 ml) bằng methyl cloroformat (225 μ l, 2,91 mmol) và khuấy dung dịch ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 16 giờ. Làm lạnh hỗn hợp

phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và xử lý bằng dung dịch LiAlH_4 (1,0 M, 7,3 ml, 7,3 mmol) và gia nhiệt ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 4 giờ. Xử lý hỗn hợp phản ứng đã nguội bằng nước, NaOH 1 N, và nước, và lọc hỗn hợp. Cô dung dịch thu được, và sử dụng phần cặn mà không tinh chế thêm. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 0,39 phút; API-MS 116,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: 4-bromo-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-N,3-dimethylbenzensulfonamid

Xử lý dung dịch của (1S,2R)-2-(methylamino)xyclopentanol thô (167 mg, 1,45 mmol) trong pyridin (7,3 ml) bằng 4-bromo-3-methylbenzen-1-sulfonyl clorua (390 mg, 1,45 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng đã nguội và tinh chế phần cặn bằng FCC để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,95 phút; API-MS 348,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 48: 4-bromo-N-((1R,3R)-3-xyanoxyclohexyl)-3-methylbenzensulfonamid

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-methylbenzensulfonamid (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng 4-bromo-3-methylbenzen-1-sulfonyl clorua và (1R,3R)-3-aminocyclohexan-1-carbonitril để thu được hợp chất nêu ở đề mục (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,64 phút; API-MS 357,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 49: 4-bromo-N-((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-methylbenzensulfonamid

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-methylbenzensulfonamid (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng (1r,3r)-3-aminocyclobutan-1-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,47 phút; API-MS 320,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất trung gian 50: 4-bromo-N-((1R,3S)-3-hydroxyxyclopentyl)-3-methylbenzensulfonamid

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-methylbenzensulfonamid (Hợp chất trung gian 9)

bằng cách sử dụng (1R,3S)-3-hydroxyxyclopentylamin để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,55 phút; API-MS 334,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 51: 4-bromo-N-((1S,2R)-2-hydroxyxyclopentyl)-3-methylbenzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-methylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng (1S,2R)-2-hydroxyxyclopentylamin để thu được hợp chất nêu ở đề mục (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,68 phút; API-MS 334,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 52: 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-1-metylxclobutyl)-3-methylbenzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-methylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng (1s,3s)-3-hydroxy-1-metylxclobutylamin để thu được hợp chất nêu ở đề mục (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,49 phút; API-MS 334,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 53: 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-metylxclobutyl)-3-methylbenzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-methylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng (1s,3s)-3-hydroxy-3-metylxclobutylamin để thu được hợp chất nêu ở đề mục (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,49 phút; API-MS 356,0 $[M+Na]^+$.

Hợp chất trung gian 54: 4-bromo-3-clo-N-((1s,3s)-3-hydroxyxyclobutyl)benzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-methylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng 4-bromo-3-clobenzen-1-sulfonyl clorua và (1s,3s)-3-aminoxyclobutanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,45 phút; API-MS 340,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 55: 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-methylbenzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng 4-bromo-3-clobenzen-1-sulfonyl clorua và (1s,3s)-3-aminoxyclobutanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,46 phút; API-MS 320,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 56: 4-bromo-N-((1s,4s)-4-xyanoxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng 4-bromo-3-metylbenzen-1-sulfonyl clorua và (1s,4s)-4-aminoxyclohexan-1-carbonitril để thu được hợp chất nêu ở đề mục (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,58 phút; API-MS 357,1 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 57: 4-bromo-N-((3R,4R)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl)-3-metylbenzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng (3R,4R)-3-aminotetrahydro-2H-pyran-4-ol để thu được hợp chất nêu ở đề mục (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,44 phút; API-MS 350,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 58: 4-bromo-N-(3,3-đifloxy-clobutyl)-3-clobenzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng 4-bromo-3-clobenzen-1-sulfonyl clorua và 1-amino-3,3-đifloxy-clobutan để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,72 phút; API-MS 360,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 59: 4-bromo-N-(3,3-đifloxy-clobutyl)-3-metylbenzensulfonamit metylbenzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9)

bằng cách sử dụng 1-amino-3,3-đifloxyclobutan để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,60 phút; API-MS 340,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 60: 4-bromo-N-(3,3-đifloxyclobutyl)-N,3-dimetylbenzensulfonamit

Xử lý hỗn hợp của 4-bromo-N-(3,3-đifloxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 80) (100 mg, 0,29 mmol), kali cacbonat (81 mg, 0,59 mmol), và DMF (4 ml) bằng metyl iốtua (0,037 ml, 0,588 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới dòng nitơ qua đêm. Hấp thụ phần cạn thu được trong DCM và lọc và tinh chế trực tiếp bằng FCC để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,71 phút; API-MS 354,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 61: 4-bromo-N-(3-xyclopropyl-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit

Bước 1: 4-bromo-3-metyl-N-(3-oxoxyclobutyl)benzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng 3-aminoxyclobutanon để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,59 phút; API-MS 318,0 $[M+H]^+$.

Bước 2: 4-bromo-N-(3-xyclopropyl-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit

Xử lý dung dịch của 4-bromo-3-metyl-N-(3-oxoxyclobutyl)benzensulfonamit (25 mg, 0,079 mmol) trong 2-Me-THF (1,6 ml) ở nhiệt độ 0 °C bằng dung dịch xyclopropyl magie bromua (0,5 M, 0,31 ml, 0,157 mmol) và khuấy và để ấm lên từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng NH_4Cl bão hòa trong nước, pha loãng bằng DCM và cho đi qua thiết bị tách pha. Cô lớp DCM và tinh chế bằng FCC để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,61 phút; API-MS 382,0 $[M+Na]^+$.

Hợp chất trung gian 62: 4-bromo-N-(3-etyl-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-(3-xyclopropyl-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 82)

bằng cách sử dụng etyl magie bromua trong Bước 2 thay cho xyclopropyl magie bromua để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,60 phút; API-MS 370,0 $[M+Na]^+$.

Hợp chất trung gian 63: 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-N,3-dimetylbenzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-N,3-dimetylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 47) bằng cách sử dụng (1s,3s)-3-amino-1-(triflometyl)xyclobutanol thay cho (1S,2R)-2-aminoxyclopentanol trong Bước 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,90 phút; API-MS 402,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 64: 4-bromo-N-(3-hydroxy-3-phenylxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-(3-xyclopropyl-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 61) bằng cách sử dụng phenyl magie bromua trong Bước 2 thay cho xyclopropyl magie bromua, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,73 phút; API-MS 418,1 $[M+Na]^+$.

Hợp chất trung gian 65: 4-bromo-N-(3-hydroxyxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng 4-bromo-3-metylbenzen-1-sulfonyl clorua và (1R,3R)-3-aminoxyclohexan-1-carbonitril để thu được hợp chất nêu ở đề mục (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,46 phút; API-MS 348,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 66: 4-bromo-N-(4,4-difloxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) bằng cách sử dụng 4,4-difloxyclohexanamin để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,58 phút; API-MS 368,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 67: (S)-(1-((4-bromo-2-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-methylbensensulfonamit (Hợp chất trung gian 9), bằng cách sử dụng 4-bromo-2-methylbenzen-1-sulfonyl clorua và (S)-4,4-(diflopyrolidin-2-yl)metanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,55 phút; API-MS 370,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 68: (S)-(1-((4-bromo-2-flophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol

Bổ sung 4-bromo-2-flobenzen-1-sulfonyl clorua (95 mg, 0,35 mmol) vào dung dịch của (S)-(4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol hydroclorua (60 mg, 0,35 mmol) và DIEA (0,15 ml, 0,86 mmol) trong THF (2 ml) ở nhiệt độ 0 °C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 1 giờ, sau đó cô. Tinh chế phần cặn bằng FCC để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,50 phút; API-MS 374,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 69: (S)-(1-((4-bromo-3,5-diflophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như (S)-(1-((4-bromo-2-flophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 68), bằng cách sử dụng 4-bromo-3,5-diflobenzen-1-sulfonyl clorua và (S)-4,4-(diflopyrolidin-2-yl)metanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,58 phút; API-MS 392,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 70: N-(3-benzyl-3-hydroxyxyclobutyl)-4-bromo-3-methylbensensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-(3-xyclopropyl-3-hydroxyxyclobutyl)-3-methylbensensulfonamit (Hợp chất trung gian 61) bằng cách sử dụng benzyl magie clorua trong Bước 2 thay cho xyclopropyl magie bromua, để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,74 phút; API-MS 432,1 $[M+Na]^+$.

Hợp chất trung gian 71: ((2S,4R)-1-((4-bromo-3-methylphenyl)sulfonyl)-4-flopyrolidin-2-yl)metanol

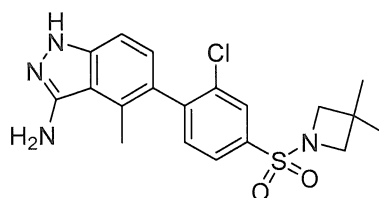
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9), bằng cách sử dụng ((2S,4R)- 4-flopyrolidin-2-yl)metanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,47 phút; API-MS 352,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất trung gian 72: (R)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrolidin-2-yl)metanol

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9), bằng cách sử dụng (R)-4,4-(điflopyrolidin-2-yl)metanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,56 phút; API-MS 370,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 1:

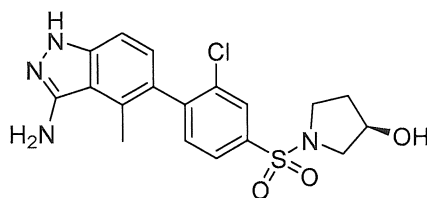
5-(2-clo-4-((3,3-đimetylazetidin-1-yl)sulfonyl)phenyl)-4-metyl-1H-indazol-3-amin



Hút chân không dung dịch của 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 6) (20 mg, 0,073 mmol), 1-((4-bromo-3-clophenyl)sulfonyl)-3,3-đimetylazetidin (Hợp chất trung gian 25) (25 mg, 0,073 mmol), xesi cacbonat (72 mg, 0,220 mmol) và $PdCl_2(dppf)$ (5,4 mg, 7,3 μ mol) bằng chân không cao và sau đó sục bằng khí nitơ. Bổ sung DME/nước đã khử khí (4:1, 2 ml) vào bình thốt cổ, và gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ 150 °C trong thời gian 30 phút dưới sự chiếu xạ vi sóng. Lọc hỗn hợp phản ứng đã nguội qua xelit, và sau đó tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng RPCC (PHƯƠNG PHÁP 2). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP A) t_R 1,52 phút; API-MS 405,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 2:

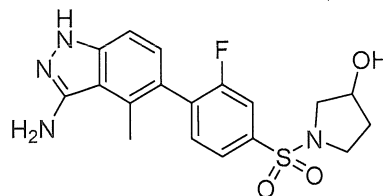
(R)-1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)pyrolidin-3-ol



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 1, bằng cách sử dụng (R)-1-((4-bromo-3-chlorophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-3-ol (Hợp chất trung gian 13) thay cho 1-((4-bromo-3-chlorophenyl)sulfonyl)-3,3-đimethylazetididin (Hợp chất trung gian 25). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP A) t_R 1,24 phút; API-MS 407,05 $[M+H]^+$.

Ví dụ 3:

1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-fluorophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-3-ol



Bước 1: 2',4-đifluo-4'-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)sulfonyl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carbonitril

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 1, bằng cách sử dụng 1-((4-bromo-3-fluorophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-3-ol (Hợp chất trung gian 26) thay cho 1-((4-bromo-3-chlorophenyl)sulfonyl)-3,3-đimethylazetididin (Hợp chất trung gian 25), và bằng cách sử dụng 6-fluoro-2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril (Hợp chất trung gian 2) thay cho 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 6). Pha loãng hỗn hợp phản ứng thô bằng etyl axetat và nước và sau đó rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô dịch lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục, mà được sử dụng mà không tinh chế hoặc phân tích thêm. Đặc điểm nhận dạng của sản phẩm phản ứng được xác định bởi sự biến đổi của nó thành 1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-fluorophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-3-ol trong Bước 2.

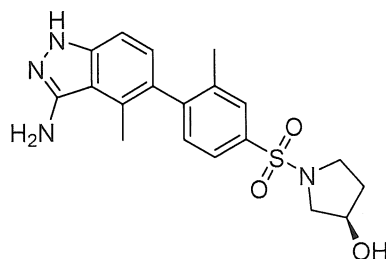
Bước 2: 1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-fluorophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-3-ol

Bổ sung hydrazin (0,025 ml, 0,793 mmol) vào dung dịch của 2',4-đifluo-4'-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)sulfonyl)-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carbonitril (được điều chế

trong Bước 1) (30 mg, 0,079 mmol) trong etanol và làm hồi lưu hỗn hợp phản ứng thu được trong thời gian 2 giờ. Tinh chế hỗn hợp phản ứng đã nguội trực tiếp bằng RPCC (PHƯƠNG PHÁP 2). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP A) t_R 1,20 phút; API-MS 391,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 4:

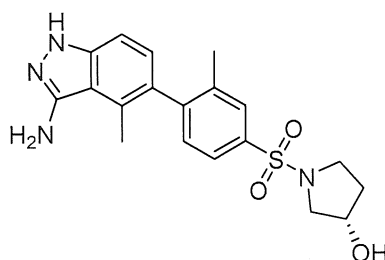
(R)-1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-3-ol



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 1, bằng cách sử dụng (R)-1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-3-ol (Hợp chất trung gian 15) thay cho 1-((4-bromo-3-clophenyl)sulfonyl)-3,3-đimetylazetidín (Hợp chất trung gian 25). Tinh chế hỗn hợp phản ứng đã được lọc trực tiếp bằng HPLC pha đảo (PHƯƠNG PHÁP 1). Hấp thụ sản phẩm ban đầu trong metanol và cho đi qua nhựa stratosphere PE PL-HCO₃ MP Varian Inc.. Cô chất rửa giải dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP A) t_R 1,25 phút; API-MS 387,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 5:

(S)-1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-3-ol

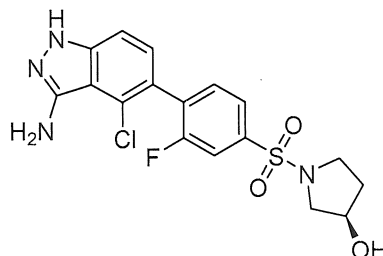


Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 1, bằng cách sử dụng (S)-1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-3-ol (Hợp chất trung gian 24) thay cho 1-((4-bromo-3-clophenyl)sulfonyl)-3,3-đimetylazetidín (Hợp chất trung gian 25). Tinh chế hỗn hợp phản ứng đã được lọc trực tiếp bằng HPLC pha đảo (PHƯƠNG PHÁP 1). Hấp thụ sản phẩm ban đầu

trong metanol và cho đi qua nhựa stratosphere PE PL-HCO3 MP Varian Inc..
 Cô chất rửa giải dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS,
 PHƯƠNG PHÁP A) t_R 1,25 phút; API-MS 387,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 6:

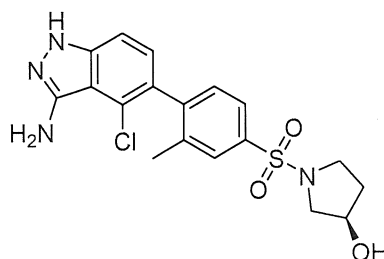
(R)-1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)pyrolidin-3-ol



Sục hỗn hợp của 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5) (20 mg, 0,068 mmol), (R)-1-((4-bromo-3-flophenyl)sulfonyl)pyrolidin-3-ol (Hợp chất trung gian 14) (24 mg, 0,075 mmol), trixyclohexylphosphin (4,6 mg, 0,016 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6,2 mg, 6,8 μ mol), K_3PO_4 (43 mg, 0,20 mmol) và đioxan/nước (6:1, 3,4 ml) bằng nitơ và gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C trong thời gian 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng đã nguội và tinh chế phân cận trực tiếp bằng FCC để thu được hợp chất nêu ở đề mục. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,02 (s, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 2H), 7,66 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,98 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,39 – 3,36 (m, 3H), 3,16 – 3,11 (m, 1H), 1,87 – 1,60 (m, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,34 phút; API-MS 411,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 7:

(R)-1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-3-ol

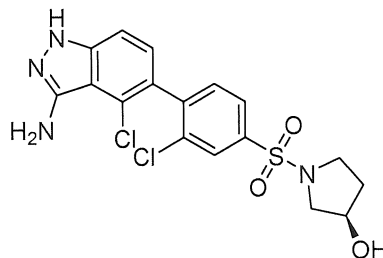


Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 6, bằng cách sử dụng (R)-1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-3-ol (Hợp chất trung gian 15)

thay cho (R)-1-((4-bromo-3-flophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-3-ol (Hợp chất trung gian 14). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,32 phút; API-MS 407,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 8:

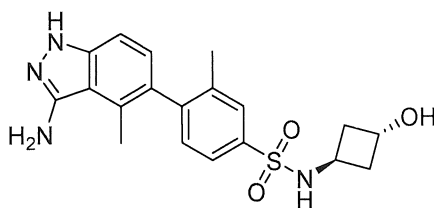
(R)-1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-3-ol



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 6, bằng cách sử dụng (R)-1-((4-bromo-3-clophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-3-ol (Hợp chất trung gian 13) thay cho (R)-1-((4-bromo-3-flophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-3-ol (Hợp chất trung gian 14). 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,01 (s, 1H), 7,86 – 7,76 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 – 7,19 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,99 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,36 (dd, J = 3,1, 1,1 Hz, 3H), 3,14 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,88 – 1,58 (m, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,40 phút; API-MS 427,1 $[M+H]^+$. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,32 phút; API-MS 407,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 9:

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit

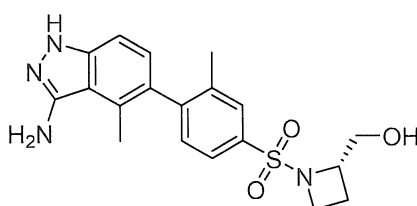


Khử khí 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 6), 4-bromo-N-((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 49) (10 mg, 0,037 mmol), (-, 0,040 mmol), trixyclohexylphosphin (6,3 μ l, 8,8 μ mol), Pd₂(dba)₃ (3,3 mg, 3,66 μ mol), K₃PO₄ (23 mg, 0,110 mmol), và đioxan (6:1, 5,5 ml) bằng nitor và gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C trong thời gian 30 phút dưới sự chiếu xạ vi sóng. Cô hỗn hợp phản ứng đã nguội và tinh chế phần

cận bằng FCC để thu được hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,57 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,01 – 4,91 (m, 3H), 4,19 – 4,10 (m, 1H), 3,79 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,04 – 1,95 (m, 2H), 1,91 (ddd, $J = 9,8, 7,9, 3,9$ Hz, 2H), 1,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,02 phút; API-MS 387,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 10:

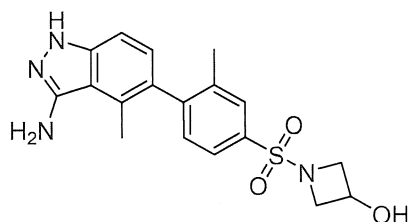
(S)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)azetidin-2-yl)metanol



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 9, bằng cách sử dụng (S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)azetidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 21) thay cho 4-bromo-N-((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 49). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,59 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,90 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,95 – 3,87 (m, 1H), 3,69 – 3,49 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,13 – 2,08 (m, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 1H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,29 phút; API-MS 387,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 11:

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)azetidin-3-ol

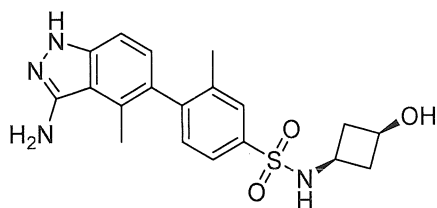


Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 9, bằng cách sử dụng 1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)-azetidin-3-ol (Hợp chất trung gian 35) thay cho 4-bromo-N-((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất

trung gian 49). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,59 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,32 (s, 1H), 3,97 – 3,88 (m, 2H), 3,46 – 3,39 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,12 phút; API-MS 373,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 12:

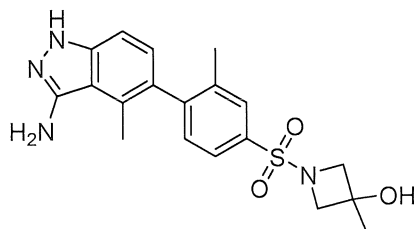
4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1s,3s)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 9, bằng cách sử dụng 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 55) thay cho 4-bromo-N-((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 49). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,57 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,01 – 4,91 (m, 3H), 4,19 – 4,10 (m, 1H), 3,79 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,04 – 1,95 (m, 2H), 1,91 (ddd, $J = 9,8, 7,9, 3,9$ Hz, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,11 phút; API-MS 387,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 13:

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-3-metylazetidin-3-ol

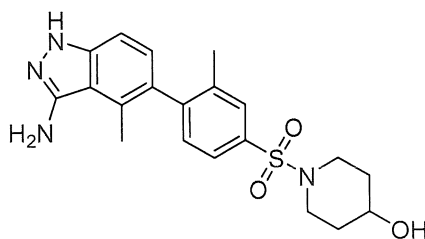


Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 9, bằng cách sử dụng 1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)-3-metylazetidin-3-ol (Hợp chất trung gian

31) thay cho 4-bromo-N-((1*r*,3*r*)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 49). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,58 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,66 – 3,51 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,17 (s, 3H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,25 phút; API-MS 387,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 14:

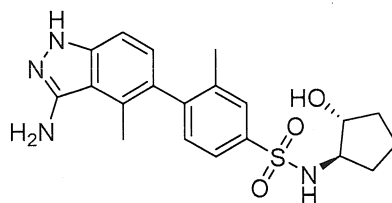
1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)piperidin-4-ol



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 9, bằng cách sử dụng 1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)piperidin-4-ol (Hợp chất trung gian 37) thay cho 4-bromo-N-((1*r*,3*r*)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 49). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,58 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,72 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 3,62 – 3,53 (m, 1H), 3,21 (ddd, $J = 10,7, 6,5, 3,4$ Hz, 2H), 2,85 – 2,76 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,47 (dtd, $J = 11,8, 8,0, 3,6$ Hz, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,26 phút; API-MS 401,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 15

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1*R*,2*R*)-2-hydroxyxyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit

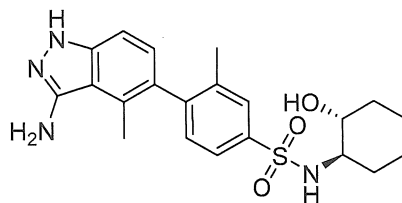


Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 9, bằng cách sử dụng 4-bromo-N-((1*R*,2*R*)-2-hydroxyxyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất

trung gian 45) thay cho 4-bromo-N-((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-methylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 49). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,57 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (dd, $J = 7,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,71 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 3,24 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,80 – 1,66 (m, 2H), 1,54 (p, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,37 (dtd, $J = 11,0, 7,3, 6,8, 4,4$ Hz, 1H), 1,28 (td, $J = 12,8, 7,5$ Hz, 1H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,26 phút; API-MS 401,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 16:

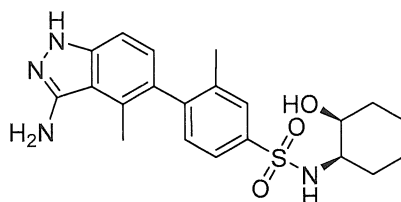
4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,2R)-2-hydroxyxyclohexyl)-3-methylbenzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 9, bằng cách sử dụng 4-bromo-N-((1R,2R)-2-hydroxyxyclohexyl)-3-methylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 44) thay cho 4-bromo-N-((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-methylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 49). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,56 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,55 (dd, $J = 4,6, 1,6$ Hz, 1H), 3,24 (dq, $J = 8,3, 4,2$ Hz, 1H), 2,92 – 2,82 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,79 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 1,66 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 1,58 – 1,45 (m, 2H), 1,13 (dq, $J = 19,4, 11,4, 10,5$ Hz, 4H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,35 phút; API-MS 415,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 17:

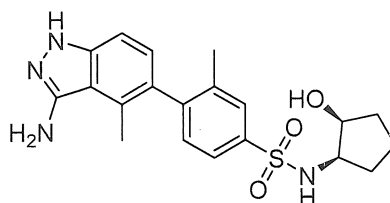
4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclohexyl)-3-methylbenzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 9, bằng cách sử dụng 4-bromo-N-((1R,2S)-2-hydroxycyclohexyl)-3-methylbenzensulfonamid (Hợp chất trung gian 46) thay cho 4-bromo-N-((1R,3R)-3-hydroxycyclobutyl)-3-methylbenzensulfonamid (Hợp chất trung gian 49). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,36 phút; API-MS 415,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 18:

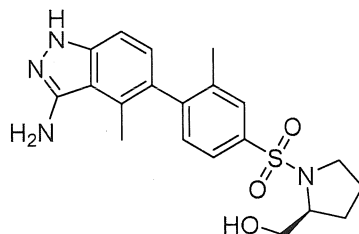
4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,2S)-2-hydroxycyclopentyl)-3-methylbenzensulfonamid



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 9, bằng cách sử dụng 4-bromo-3-methyl-N-((1R,2S)-2-hydroxycyclopentyl)benzensulfonamid (Hợp chất trung gian 41) thay cho 4-bromo-N-((1R,3R)-3-hydroxycyclobutyl)-3-methylbenzensulfonamid (Hợp chất trung gian 49). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,28 phút; API-MS 401,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 19:

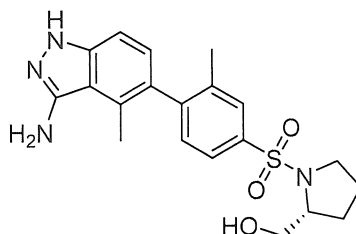
(S)-(1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)methanol



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 9, bằng cách sử dụng (S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22) thay cho 4-bromo-N-((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 49). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11,58 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,86 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,64 – 3,54 (m, 2H), 3,38 – 3,29 (m, 2H), 3,15 (qd, $J = 7,2, 4,0$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,81 (dq, $J = 11,7, 7,1, 5,3$ Hz, 2H), 1,47 (dt, $J = 16,7, 6,9$ Hz, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,33 phút; API-MS 401,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 20:

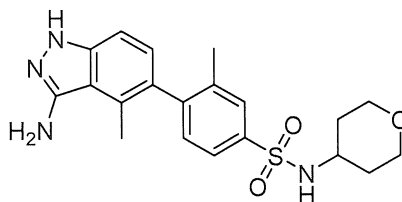
(R)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 9, bằng cách sử dụng (R)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 12) thay cho 4-bromo-N-((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 49). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11,58 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,86 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,64 – 3,54 (m, 2H), 3,38 – 3,30 (m, 2H), 3,20 – 3,09 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,85 – 1,75 (m, 2H), 1,54 – 1,40 (m, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,28 phút; API-MS 401,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 21:

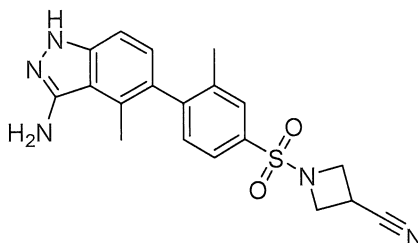
4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 9, bằng cách sử dụng 4-bromo-3-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzensulfonamit (Hợp chất trung gian 43) thay cho 4-bromo-N-((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 49). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,57 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,74 (dd, J = 8,2, 3,3 Hz, 2H), 3,30 – 3,20 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,56 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 1,46 – 1,33 (m, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,31 phút; API-MS 401,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 22:

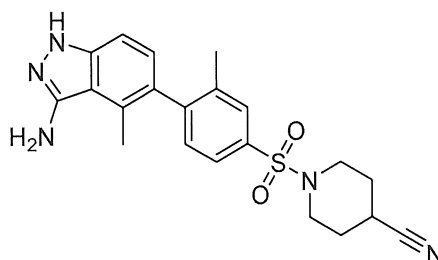
1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)azetidin-3-carbonitril



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 9, bằng cách sử dụng 1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)azetidin-3-carbonitril (Hợp chất trung gian 36) thay cho 4-bromo-N-((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 49). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,59 (s, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,08 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,89 (ddd, J = 8,4, 6,1, 2,0 Hz, 2H), 3,68 (ddd, J = 8,9, 6,1, 2,8 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,37 phút; API-MS 382,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 23:

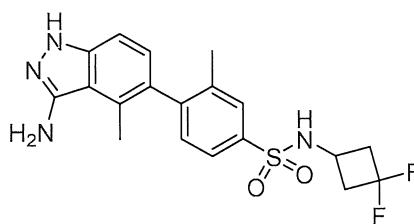
1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)piperidin-4-carbonitril



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 9, bằng cách sử dụng 1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)-4-xyanopiperidin (Hợp chất trung gian 34) thay cho 4-bromo-N-((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 49). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,58 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,28 – 3,20 (m, 2H), 2,98 (tt, $J = 8,4, 4,0$ Hz, 1H), 2,85 – 2,75 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,98 (dq, $J = 9,4, 3,1$ Hz, 2H), 1,79 (dtd, $J = 12,6, 8,9, 3,5$ Hz, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,42 phút; API-MS 410,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 24:

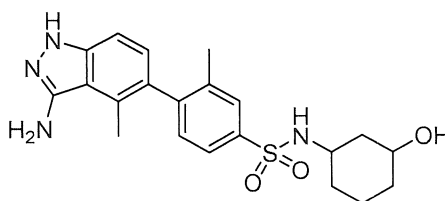
4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3,3-đifloxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 1, bằng cách sử dụng 4-bromo-N-(3,3-đifloxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 59) thay cho 1-((4-bromo-3-clophenyl)sulfonyl)-3,3-đimetylazetidin (Hợp chất trung gian 25). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,33 phút; API-MS 407,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 25:

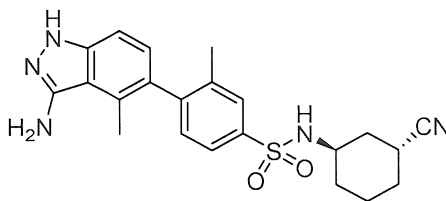
4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxycyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 1, bằng cách sử dụng 4-bromo-N-(3-hydroxycyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 65) thay cho 1-((4-bromo-3-clophenyl)sulfonyl)-3,3-dimetylazetidin (Hợp chất trung gian 25). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,17 phút; API-MS 415,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 26:

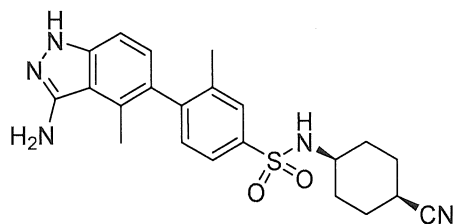
4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,3R)-3-xyanocyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 1, bằng cách sử dụng 4-bromo-N-((1R,3R)-3-xyanocyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 48) thay cho 1-((4-bromo-3-clophenyl)sulfonyl)-3,3-dimetylazetidin (Hợp chất trung gian 25). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,31 phút; API-MS 424,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 27:

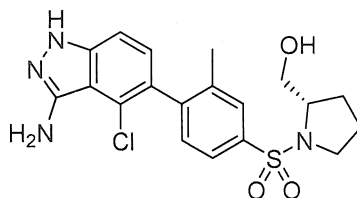
4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1s,4s)-4-xyanocyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 1, bằng cách sử dụng 4-bromo-N-((1s,4s)-4-xyanoxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamid (Hợp chất trung gian 56) thay cho 1-((4-bromo-3-clophenyl)sulfonyl)-3,3-đimetylazetidin (Hợp chất trung gian 25). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,31 phút; API-MS 424,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 28:

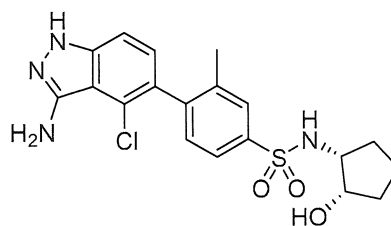
(S)-(1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol



Sục hỗn hợp của 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5) (25 mg, 0,085 mmol), (S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22) (31 mg, 0,094 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (3,1 mg, 4,3 μ mol), kali cacbonat (24 mg, 0,17 mmol), và đioxan/nước 4:1 (5 ml) bằng nitơ và gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C trong thời gian 1 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Bổ sung hỗn hợp phản ứng đã nguội vào xelit, cô, và tinh chế bằng FCC để thu được hợp chất nêu ở đề mục. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,96 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,87 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 5,2 Hz, 1H), 3,63 – 3,55 (m, 2H), 3,38 – 3,34 (m, 1H), 3,16 – 3,11 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,87 – 1,75 (m, 2H), 1,47 (dq, J = 17,5, 7,0, 5,7 Hz, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,37 phút; API-MS 421,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 29:

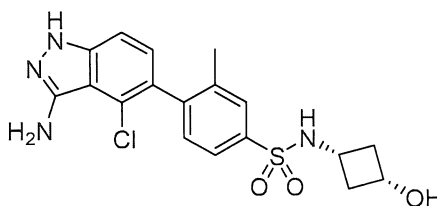
4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-bromo-3-metyl-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)benzensulfonamit (Hợp chất trung gian 41) thay cho (S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,95 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,73 (dt, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 3H), 7,09 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,68 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,82 (dd, $J = 4,2, 1,9$ Hz, 1H), 3,31 (ddd, $J = 2,8, 1,3, 0,6$ Hz, 1H), 1,71 – 1,56 (m, 2H), 1,53 – 1,42 (m, 3H), 1,36 (td, $J = 12,5, 12,0, 7,5$ Hz, 1H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,37 phút; API-MS 421,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 30:

4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-N-((1s,3s)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit

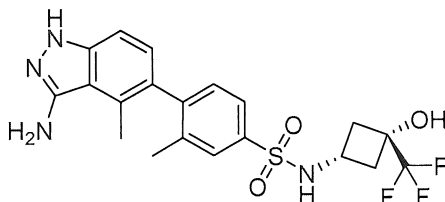


Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 55) thay cho (S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,95 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,04 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,73 – 3,64 (m, 1H), 3,14 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,27 (dp, $J = 9,4, 3,6$ Hz, 2H), 2,14

(s, 3H), 1,63 (qd, $J = 8,7, 2,9$ Hz, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,22 phút; API-MS 407,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 31:

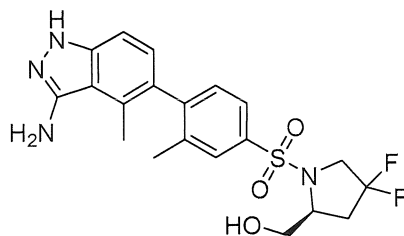
4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit



Sục hỗn hợp của 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 6) (10 mg, 0,037 mmol), 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) (14 mg, 0,037 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (1,339 mg, 1,831 μ mol), kali cacbonat (10 mg, 0,073 mmol) và đioxan/nước (4:1, 0,7 ml) bằng nitơ và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung xelit và cô hỗn hợp, sau đó tinh chế phần cặn bằng FCC để thu được hợp chất nêu ở đề mục. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,57 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,44 – 3,37 (m, 1H), 2,53 (dd, $J = 6,8, 2,9$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,04 (d, $J = 13,0$ Hz, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,41 phút; API-MS 455,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 32:

(S)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol



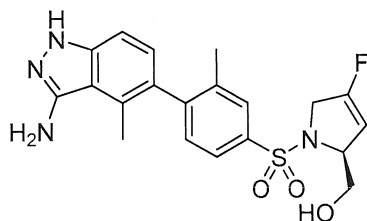
Sục hỗn hợp của 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 6) (200 mg, 0,732 mmol), (S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 20) (298 mg, 0,805 mmol), PdCl₂(dppf) (27 mg, 0,037 mmol), kali cacbonat (304 mg, 2,20 mmol), và đioxan/nước (4:1, 15 ml) bằng nitơ và sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 1 giờ.

Bổ sung hỗn hợp phản ứng vào xelit, sau đó cô. Tinh chế phân cận đã hấp thụ trên xelit bằng FCC để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Gia nhiệt hỗn hợp của 900 mg sản phẩm đã sắc ký và 45 ml rượu isopropyl đến hồi lưu. Bổ sung 180 ml nước vào dung dịch thu được và chất kết tủa màu trắng tạo thành. Gia nhiệt hỗn hợp đến 90 °C và dung dịch trở nên trong. Để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và sau đó cho vào máy đông lạnh -20 °C trong thời gian 4 giờ. Sau đó để hỗn hợp yên ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ, trong thời gian đó chất kết tủa tạo thành. Thu gom chất kết tủa để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn kết tinh màu trắng nhờ. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 7,85 – 7,80 (m, 1H), 7,72 (dt, J = 7,9, 2,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,11 (td, J = 5,6, 0,8 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,91 (ddd, J = 8,6, 6,3, 3,7 Hz, 1H), 3,87 – 3,67 (m, 2H), 3,61 (dp, J = 11,0, 5,8 Hz, 2H), 2,47 – 2,28 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,27 phút; API-MS 437,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 33:

(S)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4-flo-2,5-dihydro-1H-pyrol-2-yl)metanol

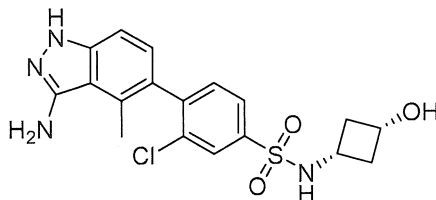


Sục hỗn hợp của 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 6) (10,02 g, 36,7 mmol), (S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 20) (14,94

g, 40,4 mmol), PdCl₂(dppf) (1,34 g, 1,83 mmol), kali cacbonat (15,2 g, 110 mmol), và dioxan/nước (4:1, 366 ml) bằng argon, và sau đó làm hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Bổ sung xelit vào hỗn hợp phản ứng đã nguội, và cô hỗn hợp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (cột 220 g, gradien 0-100% [etyl axetat:etanol 3:1]/DCM). Sau đó đưa hỗn hợp sản phẩm đã tinh chế một phần vào RPCC (PHƯƠNG PHÁP 2) để thu được sản phẩm chủ yếu (S)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrolidin-2-yl)metanol dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng và (S)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4-flo-2,5-đihydro-1H-pyrol-2-yl)metanol dưới dạng sản phẩm thứ yếu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,57 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,33 – 5,27 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,96 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,36 (brs, 1H), 4,18 (brs, 2H), 3,73 – 3,63 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 2,58-2,49 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) *t*_R 1,29 phút; API-MS 417,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 34:

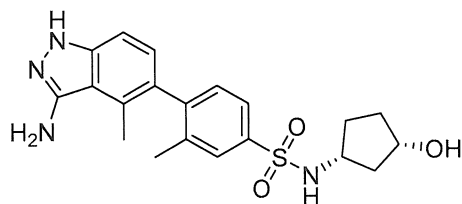
4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-((1s,3s)-3-hydroxyxyclobutyl)benzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 31, bằng cách sử dụng 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-clobenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 54) thay cho 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,64 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,69 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,21 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (dt, *J* = 10,7, 6,6 Hz, 2H), 1,63 (q, *J* = 9,2 Hz, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) *t*_R 1,11 phút; API-MS 407,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 35:

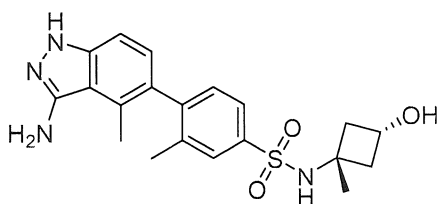
4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,3S)-3-hydroxyxyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 31, bằng cách sử dụng 4-bromo-N-((1R,3S)-3-hydroxycyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 50) thay cho 4-bromo-N-((1S,3S)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,12 phút; API-MS 401,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 36:

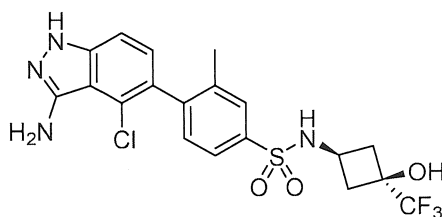
4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1S,3S)-3-hydroxy-1-metylxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 31, bằng cách sử dụng 4-bromo-N-((1S,3S)-3-hydroxy-1-metylxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 52) thay cho 4-bromo-N-((1S,3S)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,57 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,02 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,87 (h, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,06 (dd, $J = 6,8, 2,6$ Hz, 2H), 1,97 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 1,21 (s, 3H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,11 phút; API-MS 401,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 37:

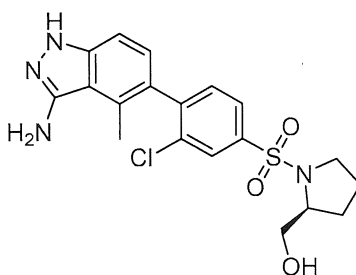
4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) thay cho (S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 30 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,96 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 7,75 (d, $J = 1,4\text{Hz}$, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,0, 1,7\text{Hz}$, 1H), 7,38 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,30 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 7,09 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,46 – 3,37 (m, 1H), 2,55 (dd, $J = 6,9, 2,9\text{Hz}$, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,10 – 2,03 (m, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,39 phút; API-MS 475,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 38:

(S)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol

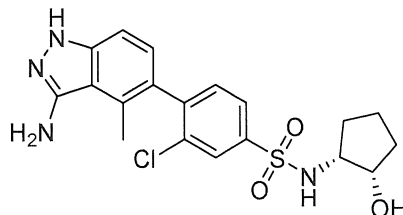


Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 31, bằng cách sử dụng (S)-(1-((4-bromo-3-clophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 18) thay cho 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,64 (s, 1H), 7,94 (t, $J = 1,8\text{ Hz}$, 1H), 7,84 (d, $J = 8,6\text{ Hz}$, 1H), 7,57 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H),

7,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,94 – 4,85 (m, 1H), 3,67 – 3,54 (m, 2H), 3,41 – 3,35 (m, 2H), 3,21 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,83 (dd, $J = 10,8, 6,8$ Hz, 2H), 1,52 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,34 phút; API-MS 421,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 39:

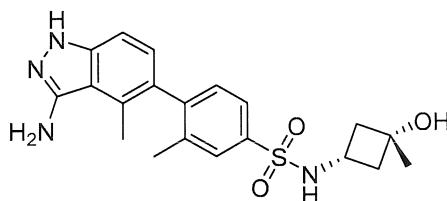
4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)benzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 31, bằng cách sử dụng 4-bromo-3-clo-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)benzensulfonamit (Hợp chất trung gian 38) thay cho 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,62 (s, 1H), 8,02 (dd, $J = 5,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,87 – 7,81 (m, 1H), 7,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,74 (dd, $J = 3,9, 1,6$ Hz, 1H), 3,86 – 3,77 (m, 1H), 3,41 – 3,38 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,70 – 1,58 (m, 2H), 1,54 – 1,41 (m, 3H), 1,37 (dd, $J = 12,7, 8,5$ Hz, 1H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,33 phút; API-MS 421,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 40:

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-metylxyclobutyl)-3-metylbensensulfonamit

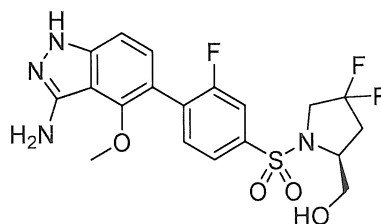


Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 31, bằng cách sử dụng 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-metylxyclobutyl)-3-metylbensensulfonamit (Hợp chất trung gian 53) thay cho 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-

(triflometyl)xylobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,56 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,93 (s, 1H), 3,26 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,04 – 1,95 (m, 2H), 1,82 (t, $J = 10,0$ Hz, 2H), 1,12 (s, 3H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,12 phút; API-MS 401,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 41:

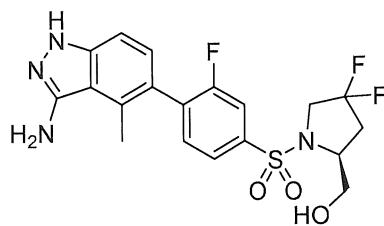
(S)-(1-((4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrolidin-2-yl)metanol



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 8) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng (S)-(1-((4-bromo-3-flophenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 19) thay cho (S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 20 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,71 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,12 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,98 – 3,89 (m, 2H), 3,74 (ddd, $J = 23,6, 13,0, 6,9$ Hz, 1H), 3,61 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,35 (ddd, $J = 28,4, 15,9, 6,2$ Hz, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,26 phút; API-MS 457,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 42:

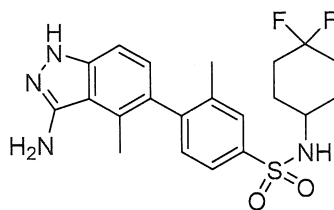
(S)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrolidin-2-yl)metanol



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 6) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng (S)-(1-((4-bromo-3-flophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 19) thay cho (S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 20 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,65 (s, 1H), 7,85 (dd, $J = 9,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,0, 1,8$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,13 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,95 (q, $J = 11,5, 8,0$ Hz, 2H), 3,74 (ddd, $J = 23,4, 13,0, 7,0$ Hz, 1H), 3,62 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,44 – 2,40 (m, 3H), 2,41 – 2,29 (m, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,26 phút; API-MS 441,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

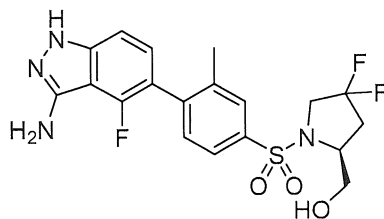
Ví dụ 43:

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 1, bằng cách sử dụng 4-bromo-N-(4,4-difloxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 66) thay cho 1-((4-bromo-3-clophenyl)sulfonyl)-3,3-dimetylazetidin (Hợp chất trung gian 25). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,50 phút; API-MS 435,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

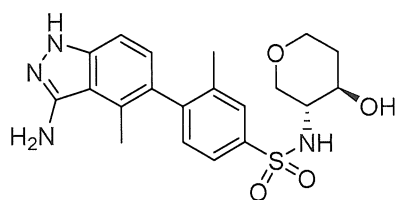
Ví dụ 44: (S)-(1-((4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 7) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 20 phút. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,30 phút; API-MS 441,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 45:

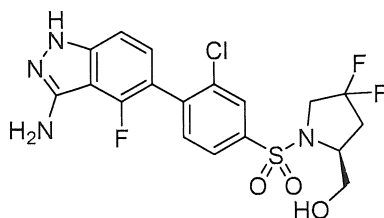
4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((3R,4R)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl)-3-metylbenzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 1, bằng cách sử dụng 4-bromo-N-((3R,4R)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 57) thay cho 1-((4-bromo-3-clophenyl)sulfonyl)-3,3-dimetylazetidin (Hợp chất trung gian 25). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,22 phút; API-MS 417,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 46:

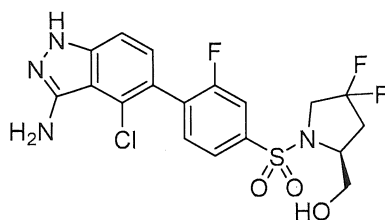
(S)-(1-((4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-flu-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 7) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng (S)-(1-((4-bromo-3-clophenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 17) thay cho (S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 20 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,93 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,95 – 7,90 (m, 1H), 7,70 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,13 (t, $J = 5,7\text{Hz}$, 1H), 4,01 – 3,95 (m, 2H), 3,75 (ddd, $J = 23,3, 13,0, 7,0\text{Hz}$, 1H), 3,62 (t, $J = 5,2\text{Hz}$, 2H), 2,40 (ddt, $J = 18,9, 14,5, 7,3\text{Hz}$, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,32 phút; API-MS 461,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 47:

(S)-(1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrrolidin-2-yl)metanol

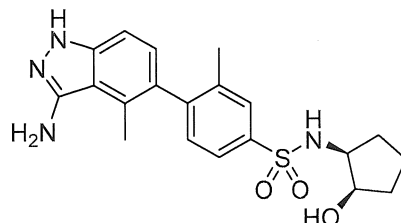


Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng (S)-(1-((4-bromo-3-flophenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 19) thay cho (S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 20 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,03 (s, 1H), 7,89 (dd, $J = 9,2, 1,8\text{Hz}$, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,0, 1,8\text{Hz}$, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 7,21 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,13 (t, $J = 5,7\text{Hz}$, 1H), 3,99 – 3,93 (m, 2H),

3,75 (ddd, $J = 23,0, 13,0, 7,1$ Hz, 1H), 3,62 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,46 – 2,31 (m, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,31 phút; API-MS 461,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 48:

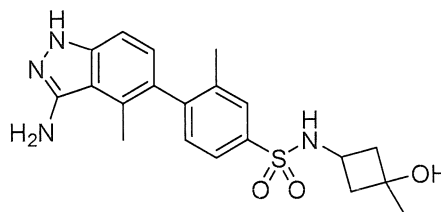
4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1S,2R)-2-hydroxyxyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 31, bằng cách sử dụng 4-bromo-N-((1S,2R)-2-hydroxycyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 51) thay cho 4-bromo-N-((1S,3S)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9). Thực hiện việc gia nhiệt bằng cách chiếu xạ vi sóng. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,56 (s, 1H), 7,80 – 7,77 (m, 1H), 7,70 (dt, $J = 7,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,67 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,80 (dd, $J = 5,2, 3,3$ Hz, 1H), 3,32 – 3,26 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,69 – 1,57 (m, 2H), 1,52 – 1,41 (m, 3H), 1,36 (td, $J = 12,1, 11,5, 7,1$ Hz, 1H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,28 phút; API-MS 401,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 49:

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-etyl-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit

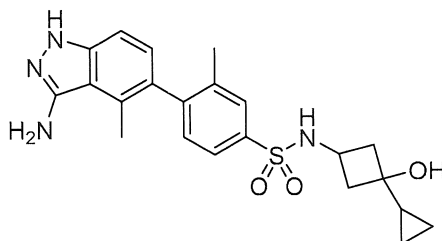


Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 31, bằng cách sử dụng 4-bromo-N-(3-etyl-3-hydroxycyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 62) thay cho 4-bromo-N-((1S,3S)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-

metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,32 phút; API-MS 415,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 50:

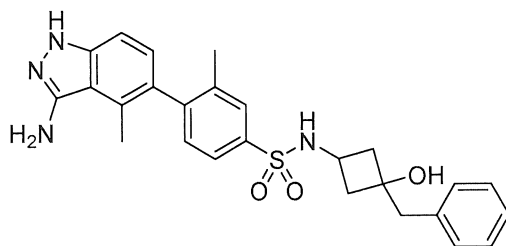
4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-xyclopropyl-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 31, bằng cách sử dụng 4-bromo-N-(3-xyclopropyl-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 61) thay cho 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,33 phút; API-MS 427,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 51:

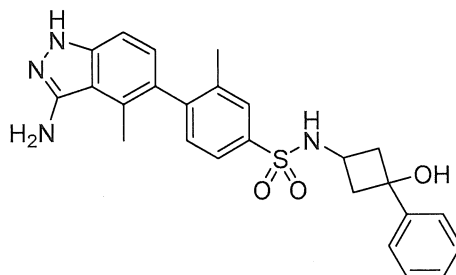
4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-benzyl-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 31, bằng cách sử dụng N-(3-benzyl-3-hydroxyxyclobutyl)-4-bromo-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 70) thay cho 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,50 phút; API-MS 477,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 52:

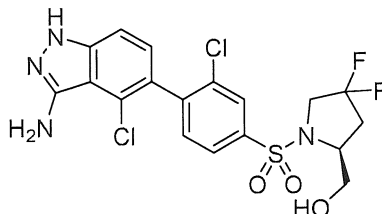
4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxy-3-phenylxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 31, bằng cách sử dụng 4-bromo-N-(3-hydroxy-3-phenylxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 64) thay cho 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,46 phút; API-MS 463,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 53:

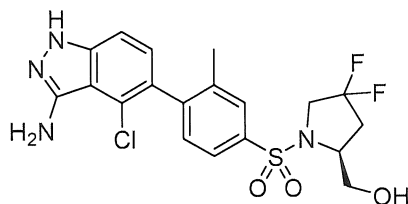
(S)-(1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrolidin-2-yl)metanol



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng (S)-(1-((4-bromo-3-clophenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 17) thay cho (S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 20 phút. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,01 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,95 – 7,91 (m, 1H), 7,64 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,14 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,01 – 3,95 (m, 2H), 3,75 (ddd, J = 23,5, 13,0, 6,9 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,45 – 2,34 (m, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,35 phút; API-MS 477,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 54:

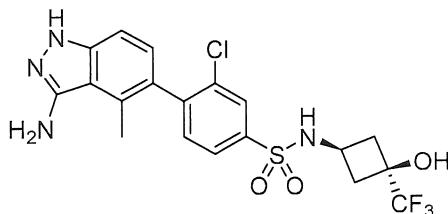
(S)-(1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrrolidin-2-yl)metanol



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng (S)-(1-((4-bromo-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 20) thay cho (S)-(1-((4-bromo-3-methylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 30 phút. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,42 phút; API-MS 457,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 55:

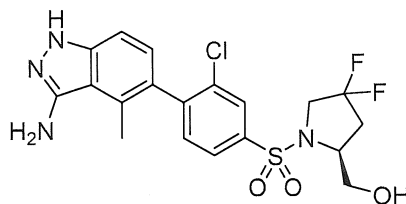
4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)benzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 31, bằng cách sử dụng 4-bromo-3-clo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)benzensulfonamit (Hợp chất trung gian 39) thay cho 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 30 phút. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,63 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,50 – 3,41 (m, 1H), 2,60 – 2,56 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,12 – 2,03 (m, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,28 phút; API-MS 475,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 56:

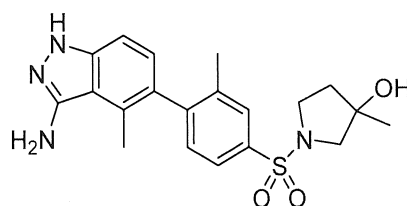
(S)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrôliđin-2-yl)metanol



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 31, bằng cách sử dụng (S)-(1-((4-bromo-3-clophenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrôliđin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 17) thay cho 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 30 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,63 (s, 1H), 8,04 (dd, $J = 4,2, 1,9$ Hz, 1H), 7,89 (ddd, $J = 8,03, 6, 1,9$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,13 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,98 – 3,89 (m, 2H), 3,74 (ddd, $J = 24,0, 13,1, 6,9$ Hz, 1H), 3,62 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,44 – 2,33 (m, 2H), 2,32 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,40 phút; API-MS 457,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 57:

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-3-metylpyrôliđin-3-ol

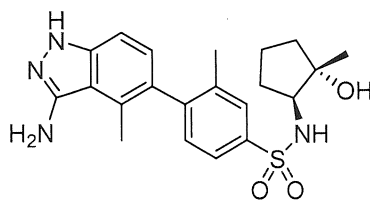


Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 31, bằng cách sử dụng 1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)-3-metylpyrôliđin-3-ol (Hợp chất trung gian 32) thay cho 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 30 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,50 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,07 – 7,01 (m,

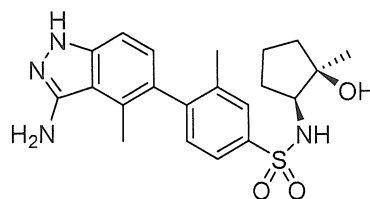
1H), 6,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,70 (s, 1H), 3,26 – 3,23 (m, 2H), 3,12 – 2,99 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,68 (dt, $J = 11,0, 5,2$ Hz, 1H), 1,57 (dt, $J = 12,5, 8,6$ Hz, 1H), 1,06 (s, 3H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,32 phút; API-MS 401,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 58: 4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1S,2S)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit và Ví dụ 59:

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1S,2R)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit



Ví dụ 58



Ví dụ 59

Bước 1: 4-bromo-3-metyl-N-(2-oxoxyclopentyl)benzensulfonamit

Xử lý dung dịch của 4-bromo-N-((1S,2R)-2-hydroxycyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 51) (104 mg, 0,311 mmol) trong DCM (3 ml) ở nhiệt độ trong phòng bằng Dess–Martin periodinan (198 mg, 0,467 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng lên xelit và tinh chế bằng FCC để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,63 phút; API-MS 332,0 $[M+H]^+$.

Bước 2: 4-bromo-N-((1S,2S)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit và 4-bromo-N-((1S,2R)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit (hỗn hợp đồng phân không đối quang)

Xử lý dung dịch của 4-bromo-3-metyl-N-(2-oxoxyclopentyl)benzensulfonamit (81 mg, 0,24 mmol) trong THF (24 ml) ở nhiệt độ 0 °C bằng dung dịch metyl magie

bromua (3,0 M, 98 μ l, 0,29 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Phân tích LCMS cho thấy sự tạo thành sản phẩm (khối lượng là M-18 và M+23). Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng amoni clorua bão hòa trong nước, pha loãng bằng DCM và cho đi qua thiết bị tách pha. Cô lớp DCM và tinh chế bằng FCC để thu được 4-bromo-N-((1S,2R)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl)-3-methylbenzensulfonamit (chủ yếu) và 4-bromo-N-((1S,2S)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl)-3-methylbenzensulfonamit (thứ yếu) dưới dạng hỗn hợp không thể phân tách ở tỉ lệ xấp xỉ 2:1. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,59 phút (chủ yếu) và 1,69 phút (thứ yếu); API-MS 371,0 [M+Na]⁺.

Bước 3: 4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1S,2S)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl)-3-methylbenzensulfonamit và 4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1S,2R)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl)-3-methylbenzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 31, bằng cách sử dụng hỗn hợp của 4-bromo-N-((1S,2R)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl)-3-methylbenzensulfonamit (chủ yếu) và 4-bromo-N-((1S,2S)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl)-3-methylbenzensulfonamit (thứ yếu) từ Bước 2 thay cho 4-bromo-N-((1S,3S)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-methylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 30 phút.

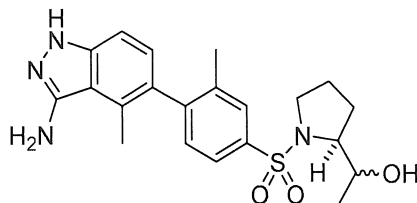
Ví dụ 58: 4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1S,2S)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl)-3-methylbenzensulfonamit (sản phẩm thứ yếu) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,56 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 7,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,32 (s, 1H), 3,09 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,58 – 1,54 (m, 2H), 1,48 – 1,46 (m, 2H), 1,38 – 1,30 (m, 1H), 1,04 (s, 3H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,38 phút; API-MS 415,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 59: 4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1S,2R)-2-hydroxy-2-methylxyclopentyl)-3-methylbenzensulfonamit (sản phẩm chủ yếu) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,57 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 – 7,63 (m, 1H), 7,43 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 3,25 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,73 (dt,

$J = 13,6, 7,3$ Hz, 1H), 1,51 (s, 2H), 1,21 – 1,13 (m, 2H), 1,11 (s, 3H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,29 phút; API-MS 415,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 60:

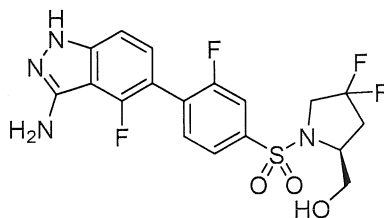
1-((S)-1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)etan-1-ol



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 31, bằng cách sử dụng 1-((S)-1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)etan-1-ol (Hợp chất trung gian 16) thay cho 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 30 phút. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,58 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,73 (dd, $J = 6,9, 4,9$ Hz, 1H), 3,92 – 3,81 (m, 1H), 3,51 (dt, $J = 8,1, 3,9$ Hz, 1H), 3,31 – 3,22 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,94 – 1,65 (m, 2H), 1,39 – 1,22 (m, 2H), 1,11 – 1,05 (m, 3H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,29 phút; API-MS 415,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 61:

(S)-1-((4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrrolidin-2-yl)metanol

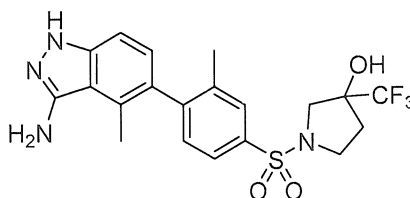


Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 7) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng (S)-1-((4-bromo-3-

flophenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 19) thay cho(S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 20 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,95 (s, 1H), 7,89 (dd, $J = 9,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,76 – 7,71 (m, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,13 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,75 (ddd, $J = 20,3, 12,8, 7,2$ Hz, 1H), 3,62 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,45 – 2,30 (m, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,29 phút; API-MS 445,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 62:

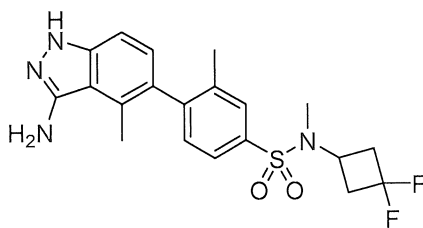
1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-3-(triflometyl)pyrrolidin-3-ol



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 6) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng 1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)-3-(triflometyl)pyrrolidin-3-ol (Hợp chất trung gian 27) thay cho(S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 20 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,57 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (dt, $J = 7,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,55 – 3,49 (m, 1H), 3,47 (dd, $J = 11,4, 2,4$ Hz, 1H), 3,33 – 3,28 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,00 – 1,92 (m, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,35 phút; API-MS 455,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 63:

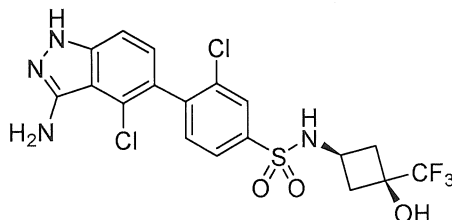
4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3,3-đifloxyclobutyl)-N,3-đimetylbenzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 6) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng 4-bromo-N-(3,3-đifloxy-cyclobutyl)-N,3-đimetylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 60) thay cho (S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 1 giờ. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,57 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,7Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 7,9, 1,7Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,5Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,5Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,89 (tdd, *J* = 8,0, 4,7, 1,4Hz, 1H), 2,83 – 2,73 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) *t_R* 1,44 phút; API-MS 421,2 [M+H]⁺.8,0

Ví dụ 64:

4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)benzensulfonamit

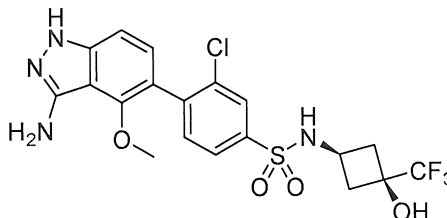


Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-bromo-3-clo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)benzensulfonamit (Hợp chất trung gian 39) thay cho 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 20 phút. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,01 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,44 (dt, *J* = 16,4, 8,2 Hz, 1H), 2,57 (dd, *J* = 12,9,

8,0 Hz, 2H), 2,13 – 2,02 (m, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,52 phút; API-MS 495,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 65:

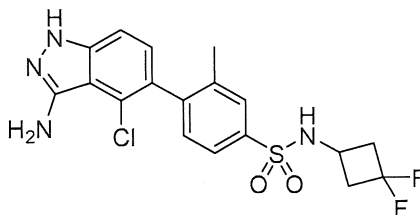
4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)benzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 8) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng 4-bromo-3-clo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)benzensulfonamit (Hợp chất trung gian 39) thay cho (S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 20 phút. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,45 phút; API-MS 491,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 66:

4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-N-(3,3-đifloxy-clobutyl)-3-metylbenzensulfonamit

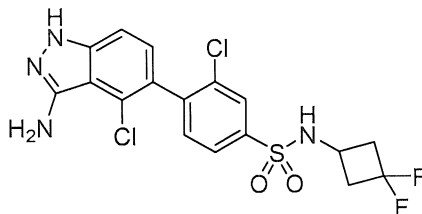


Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-bromo-N-(3,3-đifloxy-clobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 59) thay cho (S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 30 phút. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,95 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29

(d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,67 – 3,56 (m, 1H), 2,75 (tdd, $J = 14,5, 8,0, 3,9$ Hz, 2H), 2,46 – 2,29 (m, 2H), 2,15 (s, 3H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,53 phút; API-MS 427,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 67:

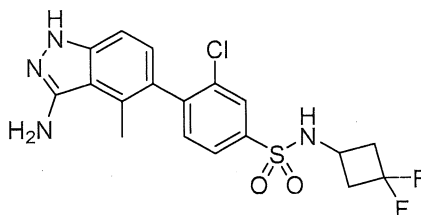
4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-(3,3-đifloxy-cyclobutyl)benzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-bromo-N-(3,3-đifloxy-cyclobutyl)-3-clobenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 58) thay cho(S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 30 phút. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,97 – 7,92 (m, 1H), 7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,72 – 3,62 (m, 1H), 2,80 (tdd, $J = 13,3, 8,1, 5,5$ Hz, 2H), 2,48 – 2,36 (m, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,55 phút; API-MS 447,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 68:

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-(3,3-đifloxy-cyclobutyl)benzensulfonamit

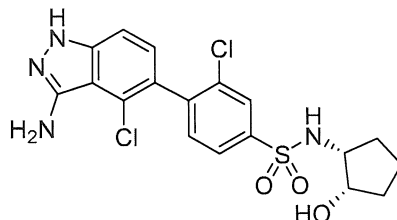


Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 31, bằng cách sử dụng 4-bromo-N-(3,3-đifloxy-cyclobutyl)-3-clobenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 58) thay cho 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9), có gia nhiệt dưới sự chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 150 °C trong thời gian 30 phút. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,95 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,25 (s, 2H),

3,67 – 3,56 (m, 1H), 2,75 (tdd, $J = 14,5, 8,0, 3,9$ Hz, 2H), 2,46 – 2,29 (m, 2H), 2,15 (s, 3H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,49 phút; API-MS 427,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 69:

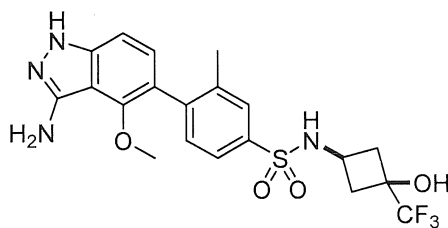
4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)benzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-bromo-3-clo-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)benzensulfonamit (Hợp chất trung gian 38) thay cho (S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), và gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C có gia nhiệt dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 30 phút. Sau khi FCC, tinh chế sản phẩm thêm bằng HPLC pha đảo (PHƯƠNG PHÁP 1), sau đó đưa sản phẩm thu được qua nhựa stratosphere PE PL-HCO3 MP Varian Inc., để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,39 phút; API-MS 441,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 70:

4-(3-amino-4-metoxy-1H-indazol-5-yl)-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit

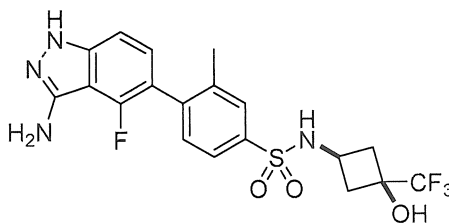


Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 8) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9)

thay cho(S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 30 phút. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,62 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,06 – 6,98 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,43 – 3,39 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,49 – 2,45 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,09 – 2,00 (m, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) *t*_R 1,28 phút; API-MS 471,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 71:

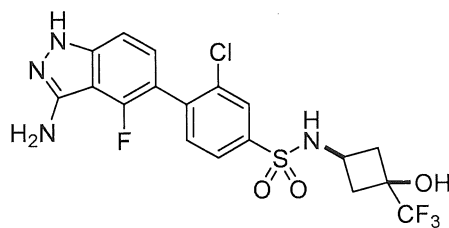
4-(3-amino-4-flu-1H-indazol-5-yl)-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-flu-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 7) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9) thay cho(S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 30 phút. ¹H NMR (400 MHz, Axetonitril-*d*₃) δ 10,10 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 2H), 6,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 3,64 – 3,52 (m, 1H), 2,75 – 2,67 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (dddd, *J* = 12,7, 6,5, 2,7, 1,3 Hz, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) *t*_R 1,37 phút; API-MS 459,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 72:

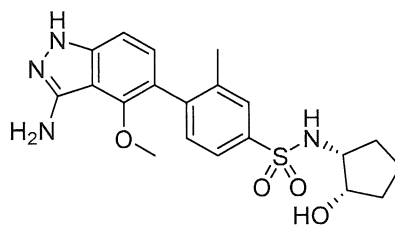
4-(3-amino-4-flu-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)benzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-flu-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 7) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng 4-bromo-3-clo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)benzensulfonamit (Hợp chất trung gian 39)) thay cho(S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 30 phút. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,93 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,21 – 7,12 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,48 – 3,41 (m, 1H), 2,58 (ddd, *J* = 11,1, 8,1, 3,0 Hz, 2H), 2,11 – 2,03 (m, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,39 phút; API-MS 479,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 73:

4-(3-amino-4-metoxy-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit

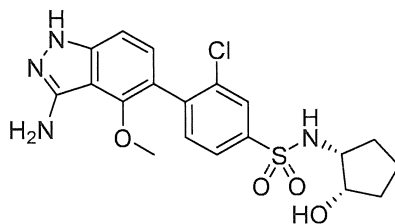


Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 8) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng: 4-bromo-3-metyl-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)benzensulfonamit (Hợp chất trung gian 41) thay cho(S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 30 phút.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,61 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,05 – 6,98 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,66 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,79 (dt, $J = 4,3, 2,2$ Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,32 – 3,29 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,61 (tt, $J = 13,0, 6,1$ Hz, 2H), 1,52 – 1,38 (m, 3H), 1,38 – 1,31 (m, 1H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,23 phút; API-MS 417,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 74:

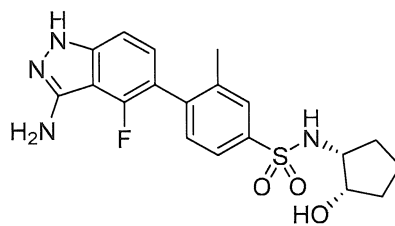
4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)benzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 8) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng 4-bromo-3-clo-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)benzensulfonamit (Hợp chất trung gian 38) thay cho (S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 30 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,68 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 8,0, 1,9$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,74 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,84 – 3,77 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,39 – 3,36 (m, 1H), 1,70 – 1,55 (m, 2H), 1,53 – 1,32 (m, 4H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,29 phút; API-MS 437,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 75:

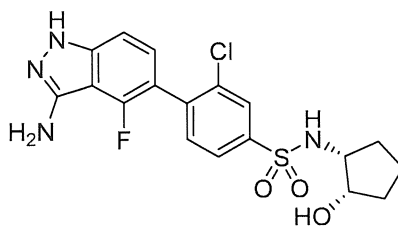
4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 7) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng 4-bromo-3-metyl-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)benzensulfonamit (Hợp chất trung gian 41) thay cho (S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 30 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,86 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,15 – 7,09 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,68 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,81 (tq, $J = 4,3, 2,1$ Hz, 1H), 3,31 – 3,27 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,63 (dtt, $J = 12,9, 8,2, 3,6$ Hz, 2H), 1,47 (ddd, $J = 14,2, 8,7, 5,1$ Hz, 3H), 1,41 – 1,31 (m, 1H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,27 phút; API-MS 405,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 76:

4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)benzensulfonamit

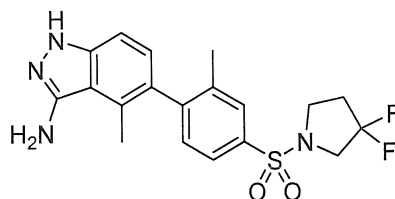


Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 7) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng 4-bromo-3-clo-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)benzensulfonamit (Hợp chất trung gian 38) thay cho (S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung

gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 30 phút. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,91 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,66 – 7,59 (m, 2H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,75 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,85 – 3,77 (m, 1H), 3,40 – 3,32 (m, 1H), 1,63 (qt, *J* = 7,5, 3,4 Hz, 2H), 1,52 – 1,41 (m, 3H), 1,41 – 1,34 (m, 1H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,31 phút; API-MS 425,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 77:

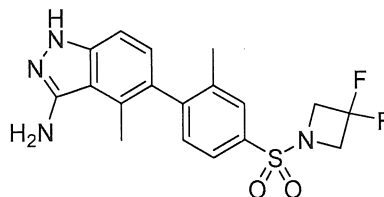
5-(4-((3,3-điflopyrrolidin-1-yl)sulfonyl)-2-metylphenyl)-4-metyl-1H-indazol-3-amin



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 6) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng 1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)-3,3-điflopyrrolidin (Hợp chất trung gian 30) thay cho (S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 20 phút. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,58 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,65 (t, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,43 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,37 (tt, *J* = 14,3, 7,3 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,84 phút; API-MS 407,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 78:

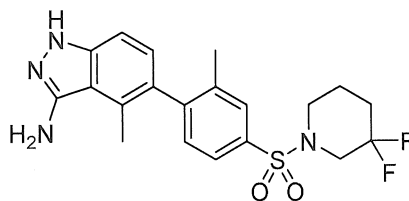
5-(4-((3,3-đifloazetidin-1-yl)sulfonyl)-2-metylphenyl)-4-metyl-1H-indazol-3-amin



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 6) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng 1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)-3,3-difloazetidin (Hợp chất trung gian 28) thay cho(S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 20 phút. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,59 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,32 (t, *J* = 12,8 Hz, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,78 phút; API-MS 393,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 79:

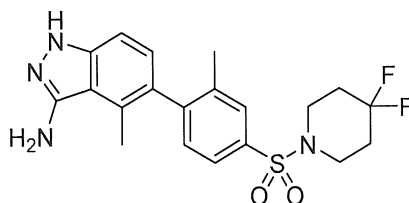
5-(4-((3,3-diflopiperidin-1-yl)sulfonyl)-2-metylphenyl)-4-metyl-1H-indazol-3-amin



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 6) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng 1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)-3,3-diflopiperidin (Hợp chất trung gian 29) thay cho(S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 20 phút. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,58 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,40 – 3,34 (m, 2H), 3,12 – 3,05 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,99 (dq, *J* = 13,8, 6,8, 6,2 Hz, 2H), 1,74 (p, *J* = 6,5 Hz, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,88 phút; API-MS 421,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 80:

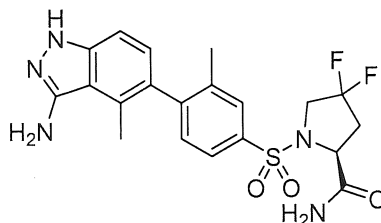
5-(4-((4,4-diflopiperidin-1-yl)sulfonyl)-2-metylphenyl)-4-metyl-1H-indazol-3-amin



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 6) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng 1-((4-bromo-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin (Hợp chất trung gian 33) thay cho (S)-1-((4-bromo-3-methylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 20 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,58 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,19 – 3,10 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,15 – 2,03 (m, 7H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,88 phút; API-MS 421,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 81:

(S)-1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-carboxamit

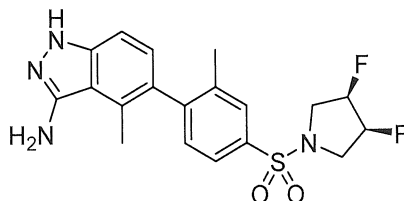


Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 6) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng (S)-1-((4-bromo-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-carboxamit (Hợp chất trung gian 23) thay cho (S)-1-((4-bromo-3-methylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 20 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,58 (s, 1H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J =

7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,33 – 4,26 (m, 1H), 3,86 (dd, $J = 13,4, 8,1$ Hz, 2H), 2,48 – 2,32 (m, 2H), 2,28 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 2,12 (s, 3H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,53 phút; API-MS 450,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 82:

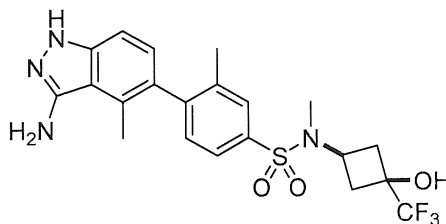
Meso-5-(4-(((3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl)sulfonyl)-2-metylphenyl)-4-metyl-1H-indazol-3-amin



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 6) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng meso-(3R,4S)-1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)-3,4-diflopyrolidin (Hợp chất trung gian 11) thay cho(S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 20 phút. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,58 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,33 – 5,23 (m, 1H), 5,17 (dt, $J = 12,5, 4,5$ Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,67 (ddd, $J = 21,2, 11,5, 5,4$ Hz, 2H), 3,49 – 3,35 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,64 phút; API-MS 407,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 83:

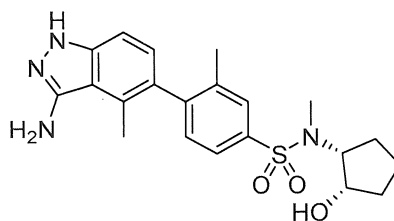
4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-N,3-đimetylbenzensulfonamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 6) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-N,3-đimetylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 63) thay cho(S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 30 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,57 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,77 (p, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,60 – 2,52 (m, 2H), 2,36 – 2,28 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,37 phút; API-MS 469,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 84:

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-N,3-đimetylbenzensulfonamit

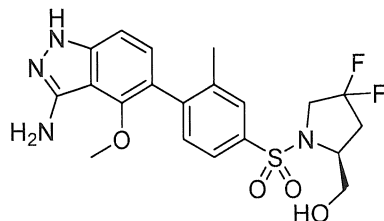


Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 6) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng 4-bromo-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-N,3-đimetylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 47) thay cho(S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 20 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,57 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,83 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,02 (q, $J = 3,7, 3,2$ Hz, 1H), 3,83 (ddt, $J = 12,2, 7,7, 4,1$ Hz, 1H), 2,88 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,70 (dtd, $J = 16,6, 13,0, 12,2$,

8,0 Hz, 3H), 1,44 (dd, $J = 12,9, 3,6$ Hz, 2H), 1,28 – 1,20 (m, 1H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,29 phút; API-MS 415,3 $[M+H]^+$.

Ví dụ 85:

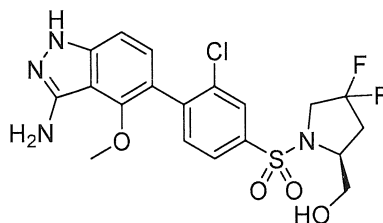
(S)-(1-((4-(3-amino-4-methoxy-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-methoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 8) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng (S)-(1-((4-bromo-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 20) thay cho (S)-(1-((4-bromo-3-methylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 20 phút. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,62 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,0, 1,8$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,01 (q, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 5,10 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,92 – 3,77 (m, 2H), 3,77 – 3,67 (m, 1H), 3,60 (dp, $J = 10,9, 6,1$ Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,46 – 2,25 (m, 2H), 2,24 (s, 3H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,27 phút; API-MS 453,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 86:

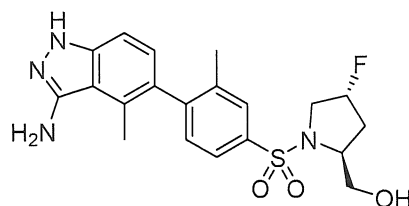
(S)-(1-((4-(3-amino-4-methoxy-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 8) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng (S)-(1-((4-bromo-3-clophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 17) thay cho (S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22), có gia nhiệt ở nhiệt độ 150 °C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 20 phút. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,68 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 0,9$ Hz, 2H), 5,17 – 5,13 (m, 2H), 5,12 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 3,75 (dq, $J = 17,6, 6,5$ Hz, 1H), 3,62 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,36 (dddd, $J = 20,5, 16,6, 13,2, 7,1$ Hz, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,29 phút; API-MS 473,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 87:

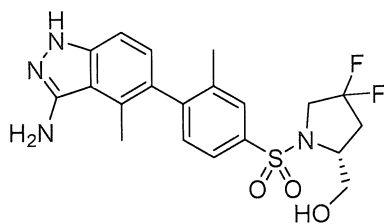
((2S,4R)-1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4-flopyrolidin-2-yl)metanol



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 31, bằng cách sử dụng ((2S,4R)-1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)-4-flopyrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 71) thay cho 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9), có gia nhiệt dưới sự chiếu xạ vi sóng. (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,20 phút; API-MS 419,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 88:

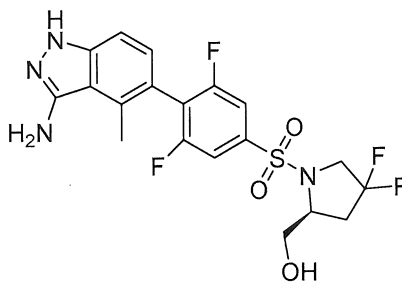
(R)-1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 31, bằng cách sử dụng (R)-1-((4-bromo-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 72) thay cho 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-methylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9), có gia nhiệt dưới sự chiếu xạ vi sóng. Tinh chế bằng FCC sau đó kết tinh từ iPrOH/nước (7:1) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu be. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,55 (s, 1H), 7,82 (dd, $J=3,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,72 (ddd, $J = 7,9, 3,9, 2,2$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,08 (td, $J = 5,7, 1,1$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,95 – 3,87 (m, 1H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,78-3,67 (m, 1H), 3,67-3,56 (m, 2H), 2,44-2,33 (m, 1H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,29 phút; API-MS 437,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 89:

(S)-1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3,5-diflophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol

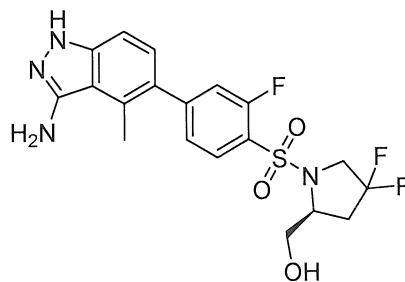


Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 6) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng S)-1-((4-bromo-3,5-diflophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 69) thay cho (S)-1-((4-bromo-3-methylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22). ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,70 - 7,62 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 8,6$ Hz,

1H), 7,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,06 - 3,68 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,40 (ddd, $J = 22,8, 10,6, 5,3$ Hz, 2H), 1,36 (s, 1H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,38 phút; API-MS 459,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 90:

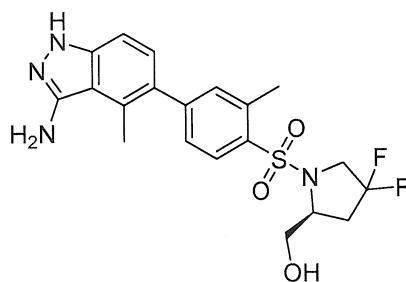
(S)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-2-flophenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrolidin-2-yl)metanol



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 6) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng (S)-(1-((4-bromo-2-flophenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 68) thay cho (S)-(1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22). 1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,96 (dd, $J = 8,2, 7,5$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 5,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 4,19 - 4,12 (m, 1H), 3,99 - 3,85 (m, 1H), 3,84 - 3,66 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,57 - 2,37 (m, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,37 phút; API-MS 441,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 91:

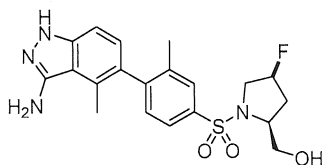
(S)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-2-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrolidin-2-yl)metanol



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 28, bằng cách sử dụng 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 6) thay cho 4-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (Hợp chất trung gian 5), và bằng cách sử dụng (S)-1-((4-bromo-2-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-điflopyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 67) thay cho (S)-1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 22). ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 4,22 – 4,13 (m, 1H), 3,89 (td, $J = 12,9, 7,7$ Hz, 1H), 3,74 – 3,57 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,58 – 2,45 (m, 2H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,41 phút; API-MS 437,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 92:

((2S,4S)-1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4-flopyrrolidin-2-yl)metanol



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục theo cách tương tự như Ví dụ 31, bằng cách sử dụng ((2S,4S)-1-((4-bromo-3-metylphenyl)sulfonyl)-4-flopyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp chất trung gian 10) thay cho 4-bromo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit (Hợp chất trung gian 9), có gia nhiệt dưới sự chiếu xạ vi sóng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,57 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,5, 0,8$ Hz, 1H), 5,23 (dt, $J = 53,2, 3,8$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,95 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,71 (tq, $J = 9,5, 4,8$ Hz, 2H), 3,66 – 3,55 (m, 1H), 3,37 – 3,33 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,26 – 2,15 (m, 1H), 2,11 (s, 3H),

1,73 (dtd, $J = 42,8, 9,9, 4,9\text{Hz}$, 1H). (UPLC-MS, PHƯƠNG PHÁP B) t_R 1,22 phút; API-MS 419,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 93: Thử nghiệm in vitro, ex vivo và in vivo

(A) Thử nghiệm in vitro SCX-LUC

Scleraxis (Scx) là yếu tố phiên mã đặc hiệu tế bào gân. Dựa trên tài liệu Scx dường như tác động sớm trong con đường biệt hóa tế bào gân. Đoạn kéo căng 1,5kb của trình tự hệ gen ngược dòng của vùng mã hóa Scx được tách dòng vào cấu trúc gen báo cáo lentivirus pGreenFire1. Cấu trúc này được sử dụng để tạo ra dòng ổn định trong tế bào đã được làm bất tử TT-D6 mà biểu hiện luxiferaza khi hoạt hóa phiên mã Scx.

Để xác định sự hoạt hóa phiên mã của gen scleraxis (Scx) sau khi xử lý bằng hợp chất theo sáng chế, trước hết cấy dòng tế bào TT-D6 Scx-luxiferaza (ScxL) đã được làm bất tử của chuột trong đĩa 384 giếng đáy đặc, màu trắng (Greiner, cat# 789163-G) trong 50ul môi trường (Alpha MEM, 10% FBS, 1% pen-strep; Gibco, cat# 12571048 và 15140122) có bổ sung 1ng/ml TGF β 1 (PeproTech, cat# 100-21) ở mật độ 6.000 tế bào/giếng. Sau đó xử lý tế bào bằng dung dịch pha loãng theo dãy (1:3) của hợp chất theo sáng chế hoặc một mình DMSO trong thời gian bốn ngày ở nhiệt độ 37°C. Sau khoảng thời gian ủ, loại bỏ môi trường và bổ sung 20ul chất phản ứng Bright-Glo (Promega, cat #E2620) vào các giếng. Ngay lập tức, đọc độ phát quang luxiferaza trên máy đọc đĩa SpectraMax M5E với sự tích hợp 50ms.

Kết quả được thể hiện trong bảng dưới đây.

(B) Thử nghiệm ex vivo

Sự biệt hóa tạo gân được đo ex vivo dựa vào hàm lượng mRNA đối với cả gen tạo gân và gen chất nền ngoại bào. Cả gen Scleraxis (Scx) và gen Tenomodulin (Tnmd) đều đã được chứng minh là được làm giàu ở tế bào gân và liên quan đến sự tạo gân trong khi sự tăng lên của collagen gân typ I (Col1a2) là thứ yếu đối với sự biệt hóa tạo gân và cần thiết để làm lành phù hợp.

Để xác định sự thay đổi biểu hiện gen *ex vivo* sau khi kích thích bằng hợp chất theo sáng chế, bó gân trước hết được lấy ra từ đuôi chuột Sprague Dawley đực xấp xỉ 2-3 tháng tuổi. Rửa bó gân trong dung dịch muối cân bằng Hank (HBSS, Hyclone, GE cat# SH30268.01) trước khi cắt thành các miếng dài 2,5 cm. Tiếp theo, đặt hai miếng

bó gân vào mỗi giếng trong đĩa nuôi cấy mô 48 giếng chứa 1 ml môi trường sinh trưởng tế bào gốc trung mô (MSCGM, Lonza, cat# PT-3001) với các dung dịch pha loãng theo dãy (1:2) của hợp chất hoặc một mình DMSO. Sau đó kích thích bó gân ở nhiệt độ 37°C trong thời gian bốn ngày trong thiết bị ủ nuôi cấy tế bào. Phân lập ARN sau khoảng thời gian ủ từ bó gân bằng cách sử dụng bộ Kit RNeasy 96 (Qiagen, cat# 74181). Sau đó tổng hợp cADN từ ARN bằng cách sử dụng Quanta's qScript Supermix (VWR, cat# 101414-106) và quy trình luân nhiệt: 25°C trong 5 phút, 42°C trong 45 phút, 85°C trong 5 phút, giữ ở 4°C. Bằng cách sử dụng xanh SYBR (Roche, cat# 04707516001), thực hiện phản ứng qPCR trong Roche Lightcycler 480 II (Phần mềm phiên bản: 1.5.0 SP3, Roche cat# 05015243001) bằng cách sử dụng quy trình tuần hoàn sau đây: ủ sơ bộ trong 10 phút ở 95°C sau đó là 45 chu kỳ khuếch đại 10 giây ở 95°C, 10 giây ở 60°C và 20 giây ở 72°C. Cuối cùng, tính dữ liệu biểu hiện gen bằng cách sử dụng phương pháp delta-delta Ct bằng cách sử dụng giá trị trung bình của 3 gen giữ nhà (Gadph, B-actin và 36b4).

Các trình tự đoạn mỗi

Tên gen	Đoạn mỗi xuôi	Đoạn mỗi ngược
Gadph	ATC ACC ATC TTC CAG GAG CGA (SEQ ID NO: 1)	AGC CTT CTC CAT GGT GGT GAA (SEQ ID NO: 7)
36b4	GAT GCC CAG GGA AGA CAG (SEQ ID NO: 2)	CAC AAT GAA GCA TTT TGG GTA G (SEQ ID NO: 8)
Beta-actin	GCT CCT CCT GAG CGC AAG (SEQ ID NO: 3)	CAT CTG CTG GAA GGT GGA CA (SEQ ID NO: 9)
Scleraxis	CCC AAA CAG ATC TGC ACC TT (SEQ ID NO: 4)	TCT GTC ACG GTC TTT GCT CA (SEQ ID NO: 10)

Tenomodulin	TGG ATC AAT CCC ACT CTA ATA GC (SEQ ID NO: 5)	TCG CTG GTA GGA AAG TGA AGA (SEQ ID NO: 11)
Colagen typ 1 (Colla2)	CCT GGC TCT CGA GGT GAA C (SEQ ID NO: 6)	CAA TGC CCA GAG GAC CAG (SEQ ID NO: 12)

Kết quả được thể hiện trong bảng dưới đây (Bảng 3) và cho thấy rằng hợp chất theo sáng chế

Đối với thử nghiệm Scx-Luc, giá trị EC₅₀ thu được bằng cách sử dụng độ phát quang luxiferaza đọc được trên máy đọc đĩa SpectraMax M5E.

Đối với thử nghiệm ex vivo, thực hiện các phép tính EC₅₀ bằng cách sử dụng giá trị delta-delta Ct đối với mỗi gen tính được bằng cách sử dụng giá trị trung bình của 3 gen giữ nhà.

Bảng 3

Ví dụ	Scx-Luc (EC ₅₀ μM)	SCX Ex vivo (EC ₅₀ μM)	Tnmd Ex vivo (EC ₅₀ μM)	Colla2 Ex vivo (EC ₅₀ μM)
1	0,773	n.d.	n.d.	n.d.
2	0,908	n.d.	n.d.	n.d.
3	2,831	n.d.	n.d.	n.d.
4	0,511	1,638	0,513	1,551
5	0,275	3,625	1,601	2,628
6	4,412	n.d.	n.d.	n.d.
7	2,016	5,348	0,463	3,312
8	3,600	n.d.	n.d.	n.d.
9	4,962	n.d.	n.d.	n.d.
10	1,791	n.d.	n.d.	n.d.
11	4,130	n.d.	n.d.	n.d.

12	2,214	1,725	10,000	10,000
13	2,333	n.d.	n.d.	n.d.
14	3,919	7,277	6,968	2,642
15	3,052	n.d.	n.d.	n.d.
16	0,638	1,752	0,447	0,557
17	4,803	n.d.	n.d.	n.d.
18	0,468	2,521	1,060	2,533
19	0,431	10,000	10,000	10,000
20	0,723	n.d.	n.d.	n.d.
21	1,264	3,695	6,642	5,318
22	0,879	n.d.	n.d.	n.d.
23	1,855	n.d.	n.d.	n.d.
24	0,366	n.d.	n.d.	n.d.
25	0,606	n.d.	n.d.	n.d.
26	0,745	n.d.	n.d.	n.d.
27	1,349	n.d.	n.d.	n.d.
28	0,436	n.d.	n.d.	n.d.
29	0,277	n.d.	n.d.	n.d.
30	0,752	n.d.	n.d.	n.d.
31	0,126	5,539	3,769	4,178
32	0,518	5,557	6,100	4,593
33	0,17	n.d.	n.d.	n.d.
34	0,614	1,542	0,078	5,918
35	1,519	n.d.	n.d.	n.d.
36	0,806	n.d.	n.d.	n.d.

37	0,227	0,996	1,685	1,816
38	2,035	n.d.	n.d.	n.d.
39	0,362	n.d.	n.d.	n.d.
40	0,988	2,692	2,916	1,825
41	1,329	n.d.	n.d.	n.d.
42	0,814	n.d.	n.d.	n.d.
43	0,696	3,373	4,874	3,448
44	1,187	n.d.	n.d.	n.d.
45	1,251	4,439	2,855	2,411
46	1,055	n.d.	n.d.	n.d.
47	0,986	n.d.	n.d.	n.d.
48	0,854	n.d.	n.d.	n.d.
49	0,852	3,038	2,777	2,232
50	1,293	3,263	7,385	2,006
51	1,583	6,984	6,796	6,388
52	0,578	n.d.	n.d.	n.d.
53	0,740	n.d.	n.d.	n.d.
54	0,242	3,802	0,706	4,415
55	0,228	3,144	5,501	3,498
56	0,764	n.d.	n.d.	n.d.
57	2,707	n.d.	n.d.	n.d.
58	1,332	n.d.	n.d.	n.d.
59	3,319	n.d.	n.d.	n.d.
60	1,606	n.d.	n.d.	n.d.
61	1,498	n.d.	n.d.	n.d.

62	0,630	n.d.	n.d.	n.d.
63	0,222	1,384	5,405	1,789
64	0,474	n.d.	n.d.	n.d.
65	1,223	n.d.	n.d.	n.d.
66	1,076	n.d.	n.d.	n.d.
67	0,535	n.d.	n.d.	n.d.
68	1,863	n.d.	n.d.	n.d.
69	0,148	1,047	3,843	1,484
70	0,282	n.d.	n.d.	n.d.
71	0,108	n.d.	n.d.	n.d.
72	0,177	n.d.	n.d.	n.d.
73	0,632	5,231	6,508	3,766
74	0,286	n.d.	n.d.	n.d.
75	0,359	n.d.	n.d.	n.d.
76	0,171	n.d.	n.d.	n.d.
77	0,692	n.d.	n.d.	n.d.
78	2,098	4,568	1,887	1,164
79	1,519	n.d.	n.d.	n.d.
80	2,534	n.d.	n.d.	n.d.
81	0,372	n.d.	n.d.	n.d.
82	0,524	n.d.	n.d.	n.d.
83	0,467	n.d.	n.d.	n.d.
84	1,688	n.d.	n.d.	n.d.
85	1,793	n.d.	n.d.	n.d.
86	0,731	n.d.	n.d.	n.d.

87	0,288	n.d.	n.d.	n.d.
88	0,22	n.d.	n.d.	n.d.
89	0,554	n.d.	n.d.	n.d.
90	1,245	n.d.	n.d.	n.d.
91	2,911	n.d.	n.d.	n.d.
92	1,010	n.d.	n.d.	n.d.

n.d.: không được xác định

Hợp chất 4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metyl-N-(1-metylpiperidin-4-yl)benzensulfonamid và (3S,4S)-1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4-flopyrolidin-3-ol thể hiện $EC_{50} > 10 \mu M$ trong các thử nghiệm được mô tả ở trên.

Dữ liệu được thể hiện trong bảng ở trên cho thấy rằng hợp chất theo sáng chế có hoạt tính làm tác nhân gây cảm ứng của scleraxis, tenomodulin và collagen typ I (colla2) gợi ý rằng hợp chất hữu dụng trong việc điều trị tổn thương gân và/hoặc dây chằng.

(C) Thử nghiệm in vivo

Điều trị các con vật 3 ngày sau phẫu thuật bằng 1 mg hợp chất trong ví dụ 32 trong 10 μl tá dược lỏng được phân phối bằng cách tiêm dưới da trong khu vực xung quanh gân. Thu lấy gân 25 ngày sau khi điều trị. Sự bắt màu xanh Alcian mạnh có thể nhìn thấy được ở vết thương ở nhóm được điều trị bằng tá dược lỏng mà tiêu biểu cho việc tạo thành mô nội sụn mà hóa xương thêm theo thời gian. Việc điều trị bằng hợp chất của ví dụ 32 có thể chống lại một số sự làm lành không phù hợp gây ra bởi sự biệt hóa bất thường hướng về các dòng tạo sụn và tạo xương. Sử dụng phần mềm Definiens Tissue Studio để phân tích hình ảnh định lượng của khu vực dương tính với xanh Alcian. Các phần từng nấc nối tiếp gồm 2 mm của thương tổn được sử dụng để định lượng.

n=5 cho mỗi nhóm	Chỉ báo hóa xương nội sụn	
	Dương tính với xanh Alcian (mm^2 /chỗ cắt)	
	Trung bình	SD
Chỉ tá dược lỏng	40,27	12,5

Được điều trị	25,09	10,55
---------------	-------	-------

Kết quả trong bảng trên gợi ý rằng hợp chất theo sáng chế hữu dụng trong việc điều trị tổn thương gân và/hoặc dây chằng bằng cách ngăn ngừa sự làm lạnh không phù hợp gây ra bởi sự lắng đọng chất nền ngoại bào bất thường quan sát được bằng sự tạo thành xương nội sụn ở vị trí tổn thương.

(D) Thử nghiệm bó gân ex vivo:

Điều chế mẫu

Lấy đuôi từ chuột đã trưởng thành xương (Sprague Dawley, cái, 30-50 tuần tuổi) và giữ trên nước đá. Cắt đoạn dài xấp xỉ 40 mm từ phần giữa của đuôi. Chiết cẩn thận bó gân đuôi chuột (n=12) từ đoạn này. Sau đó các bó gân được chọn ngẫu nhiên vào ba nhóm, mới (n=4), tá dược lỏng (n=4) và được điều trị bằng (S)-(1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp Chất Thử Nghiệm A sau đây) (n=4). Đo tính chất sinh cơ ngay sau khi chiết đối với nhóm tươi. Cho các mẫu của nhóm tá dược lỏng và nhóm Hợp chất thử nghiệm A vào đĩa 6 giếng (2 bó/giếng) trong 2ml/giếng của môi trường nuôi cấy mô không chứa huyết thanh gồm có DMEM/F12 (Gibco®, số danh mục: 31331093), chất phụ trợ N2 (nồng độ 1X, Gibco®, số danh mục: 17502048), axit ascorbic (300ug/ml, số danh mục Wako: 013-10641) và Pen-strep (1%, Gibco®, số danh mục: 15140122). Đối với nhóm Hợp chất thử nghiệm, 1uM Hợp chất thử nghiệm A được bổ sung vào các giếng. Lượng ngang bằng của DMSO được bổ sung vào nhóm tá dược lỏng. Cả hai nhóm được ủ ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 4 tuần. Làm mới môi trường một lần mỗi tuần.

Thử nghiệm cơ học

Kẹp mẫu để thử nghiệm cơ học bằng cách sử dụng máy thử nghiệm nguyên liệu một trục tiêu chuẩn (ElectroPuls E3000, bộ đo lực 50N, Instron, Mỹ) trong khoang thử nghiệm môi trường tùy chỉnh được nhồi đầy bằng PBS. Tải sẵn mẫu vào vị trí mà ở đó nếp gấp (sự gợn sóng bó quan sát được bằng mắt thường) biến mất và chiều dài ban đầu (L0) dựa trên khoảng cách giữa các rãnh được ghi nhận. Chụp ảnh bó từ phối cảnh trực giao bằng cách sử dụng hai thấu kính viễn tâm (FABRIMEX T80 1,0 l, Fabrimex AG, Thụy Sĩ) để xác định đặc điểm khu vực mặt cắt ngang hình elip của mỗi mảnh. Mẫu

được để nghiêng để hư hỏng ở tốc độ biến dạng không đổi bằng 0,025%/giây. Chiều dài mẫu và lực tương ứng được ghi nhận để tính sức căng và độ biến dạng thiết kế. Môđun Young được tính từ khu vực tuyến tính của đường cong sức căng-độ biến dạng. Sức căng hư hỏng được thu lấy ở điểm mà đạt đến sức căng lớn nhất.

Kết quả:

Trong điều kiện không tải, quan sát thấy sự thoái hóa gân in vitro được thể hiện bằng sự thay đổi hình thái của cấu trúc gân và sự giảm đi của tính chất sinh cơ (sức căng hỏng và môđun young). Hợp chất thử nghiệm A có thể ngăn chặn sự thoái hóa bằng cách duy trì cả tính chất cơ sinh học và cấu trúc gân trong cả tháng. Kết quả chi tiết được thể hiện trên Hình 1 (trong đó Hợp Chất Thử Nghiệm là Hợp Chất Thử Nghiệm A).

Ví dụ 94: Chế phẩm vi hạt

Chế phẩm vi hạt chứa copolyme của DL-lactit và glycolit ở tỉ lệ mol 50:50 (tỉ lệ mol lên đến 75:25) và khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ khoảng 10 đến 70 kDa với độ nhớt vốn có nằm trong khoảng từ 0,15 đến 0,60 dl/g với nhóm đầu este hoặc axit, mạch nhánh hoặc mạch thẳng hoặc dạng kết hợp của hai copolyme cộng với (S)-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol (Hợp Chất Thử Nghiệm A sau đây) được tạo chế phẩm.

Tổng lượng Hợp chất thử nghiệm A kết hợp vào vi hạt nằm trong khoảng từ 10% đến 42% (khối lượng/khối lượng). Vi hạt được tạo chế phẩm để có khoảng giá trị khối lượng trung bình về kích thước từ 5 đến 100 micromet. Tập hợp vi hạt được tạo chế phẩm trong xy lanh để được phân phối qua kim khâu 22 hoặc cao hơn (xem Bảng 4). Dung môi hữu cơ dùng để điều chế vi hạt là diclometan (DCM) và etyl axetat (EA) một mình hoặc ở dạng kết hợp ví dụ, tỉ lệ của DCM với EA nằm trong khoảng từ 5% đến 50% (thể tích/thể tích).

Phương pháp dùng để sản xuất vi hạt là: Trước hết, trong bước (a) dung dịch của hợp chất Thử Nghiệm A được tạo ra bằng cách trộn nó với dung dịch copolyme axit poly(lactic-co-glycolic) (PLGA) tương ứng trong DCM, DEA hoặc cả hai (trong các ví dụ trong bảng 4, 400 mg PLGA trong 1,7 ml etyl axetat). Sau đó, trong bước (b), dung dịch được nhũ tương hóa bằng cách bổ sung 3,5 ml PVA 1 % (độ pH 7,4, chất đệm PBS (Nước Muối Đệm Photphat)) vào pha hữu cơ trong điều kiện đồng nhất hóa trong thời gian 30 giây (11.000 vòng/phút) bằng cách sử dụng thiết bị đồng nhất Ultraturrax. Pha

loãng nhũ tương đã tạo thành trong 36,5 ml của cùg PVA 1 % trong điều kiện khuấy nhẹ (500 vòng/phút). Khuấy nhũ tương (300 vòng/phút) qua đêm dưới tủ thông gió (không chân không) bằng cách sử dụng buồng gia nhiệt (từ 22 °C đến 60°C trong 9 giờ và lại nguội xuống 22 °C) để loại bỏ phần dư của dung môi hữu cơ.

Sau đó thu gom các giọt nhỏ thu được, trong bước (c), bằng cách ly tâm. Ly tâm hạt bằng cách sử dụng tốc độ 1000 vòng/phút trong thời gian 2 phút và loại bỏ dịch nổi bề mặt. Tiếp theo, bổ sung 40 ml dịch nổi bề mặt, sau đó tạo xoáy. Lặp lại quy trình rửa này 3 lần.

Trong bước tiếp theo (d), sau đó đưa vi hạt thu được đi sấy thăng hoa qua đêm bằng cách sử dụng thiết bị sấy thăng hoa Christ® (nhiệt độ -60°C và áp suất 0,200 mbar).

Cuối cùng, trong bước (e), sàng vi hạt thu được bằng cách sử dụng sàng 150 micromet tạo ra chế phẩm vi hạt.

Bảng 4

F	Loại LGA	Mw (kDa)	Tải lượng thuốc (khối lượng/khối lượng) %	Lượng và dung môi đối với PLGA (bước (a); PLGA/Dung môi (mg/ml)
1	PLGA-504 (mạch thẳng)	34–58	10 (45 mg)	400/1,7
2	PLGA-504 (mạch thẳng)	34–58	20 (100 mg)	400/1,7
3	PLGA-G (mạch nhánh)	37 -63	10 (45 mg)	400/1,7
4	PLGA-G (mạch nhánh)	37 -63	20 (100 mg)	400/1,7
5	PLGA-G (mạch nhánh)	37 -63	30 (172 mg)	400/1,7
	Hỗn hợp PLGA (mạch thẳng và mạch nhánh) % khối lượng/khối lượng			

6	PLGA-502/PLGA-G (25/75)	Hỗn hợp	10 (45 mg)	400/1,7
7	PLGA-502/PLGA-G (25/75)	Hỗn hợp	20 (100 mg)	400/1,7
8	PLGA-504 /PLGA-G (25/75)	Hỗn hợp	10 (45 mg)	400/1,7
9	PLGA-504 /PLGA-G (25/75)	Hỗn hợp	20 (100 mg)	400/1,7
10	PLGA-504 /PLGA-G (75/25)	Hỗn hợp	10 (45 mg)	400/1,7
11	PLGA-504 /PLGA-G (75/25)	Hỗn hợp	20 (100 mg)	400/1,7
12	Hợp Chất Thử Nghiệm A được micro nóa	-	25 mg/ml	--

PLGA được định rõ như sau:

PLGA-504 (mạch thẳng) RESOMER® RG 504 (Evonik)
PLGA-502 (mạch thẳng) RESOMER® RG 504 (Evonik)
PLGA-G (mạch nhánh) D,L-POLYMI/D-Glucoza (Sản phẩm của Novartis)
Hỗn hợp PLGA (mạch thẳng và mạch nhánh) % khối lượng/khối lượng: các phần tử như vừa xác định
PLGA-502/PLGA-G (25/75): RESOMER® RG 502/D,L-POLYMI/D-Glucoza
PLGA-504/PLGA-G (25/75): RESOMER® RG-502/D,L-POLYMI/D-Glucoza
PLGA-504/PLGA-G (75/25) RESOMER® RG-502/D,L-POLYMI/D-Glucoza

1 mg của Hợp Chất Thử Nghiệm A kết hợp vào vi hạt được chuyển vào 21 ml chất đệm PBS độ pH 7,4, Tween® 20 ở nhiệt độ 37 °C bằng cách sử dụng nguyên liệu của bước (e) ở trên, và tạo ra sự giải phóng ban đầu (bùng nổ) của khoảng 5-10 % của thuốc trong khoảng thời gian từ 1 đến 2 ngày *in vitro*, sau đó là sự giải phóng ở tình trạng ổn định của thuốc trong khoảng thời gian từ 14 đến 30 ngày (xem Hình 2A và Hình 2B).

Ở *in-vivo* vi hạt kéo dài sự giải phóng của Hợp chất thử nghiệm A trong 3 tuần ở mô hình chuột. Sau khi tiêm gần gân quan sát thấy sự cải thiện đáng kể của chức năng gân ở mô hình cắt gân một phần ở chuột nhà mà được đo bằng cách chụp ảnh.

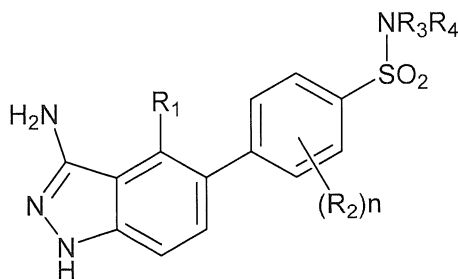
Phương pháp gradien được sử dụng để phát hiện Hợp Chất Thử Nghiệm A từ các mẫu được giải phóng. Pha động A là 95% nước và 5% Axetonitril và pha động B là 5% nước và 95% Axetonitril cả hai đều chứa axit trifloaxetic 0,05%. Nhiệt độ cột (Acquity UPLC BEH C18, 1,7 mm, Waters) được đặt ở 30 °C và Hợp Chất Thử Nghiệm A được phát hiện ở lambda đối đa ở 220 nm và thời gian lưu là 5,8 phút bằng cách sử dụng thiết bị UPLC (Agilent) và phần mềm chromeleon. Chuẩn Hợp Chất Thử Nghiệm A được điều chế trong hỗn hợp Axetonitril/nước 50/50. Xem dưới đây về phương pháp gradien để trộn dung môi:

Gradien

Thời gian [phút]	0	1	8	10	11	11,1	13,0
% B	5	5	50	95	95	5	5

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng



(I)

trong đó,

R_1 được chọn từ C_1 - C_3 alkyl, halogen và C_1 - C_3 alkoxy;

R_2 độc lập được chọn từ C_1 - C_3 alkyl và halogen;

n bằng 1 hoặc 2;

R_3 được chọn từ H và C_1 - C_3 alkyl, và

R_4 được chọn từ C_4 - C_6 cycloalkyl được thế tùy ý một lần hoặc hơn một lần bằng R_5 ; vòng không thơm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, được thế tùy ý một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxyl, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 alkoxy; trong đó R_4 không phải là 4-hydroxycyclohexyl hoặc tetrahydrofuran;

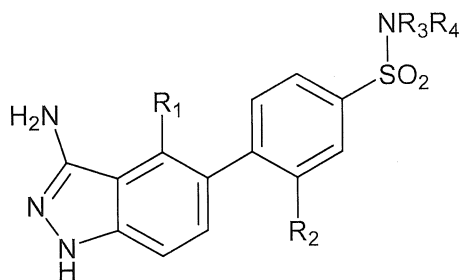
hoặc

R_3 và R_4 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành vòng không thơm dị vòng có 4, 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có chứa một nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ N, O hoặc S, vòng này được thế một lần hoặc hơn một lần bằng R_6 ;

R_5 độc lập được chọn từ hydroxyl, halo C_1 - C_3 alkyl, halogen, C_1 - C_2 alkyl, phenyl, benzyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, cyano;

R_6 độc lập được chọn từ halogen, hydroxy C_1 - C_3 alkyl, $C(O)NH_2$, hydroxyl, C_1 - C_3 alkyl, cyano, halo C_1 - C_3 alkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng có công thức (I-1)



(I-1).

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng, trong đó

R₁ được chọn từ metyl, clo, flo hoặc metoxy; và

R₂ được chọn từ metyl hoặc clo.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng, trong đó

R₃ là H;

R₄ là C₄-C₆cycloalkyl được thế một lần hoặc hai lần bằng R₅.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng, trong đó R₅ độc lập được chọn từ hydroxyl, haloC₁-C₃alkyl, halogen, C₁-C₂alkyl.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng, trong đó R₃ và R₄ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng có 4, 5 hoặc 6 cạnh được thế một lần, hai lần hoặc ba lần bằng R₆.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc 6 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng, trong đó R₆ độc lập được chọn từ halogen, hydroxyC₁-C₃alkyl, hydroxyl, C₁-C₃alkyl.

8. Hợp chất theo điểm 1 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng mà được chọn từ

5-(2-clo-4-((3,3-dimethylazetidin-1-yl)sulfonyl)phenyl)-4-metyl-1H-indazol-3-amin;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-3-ol;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-3-ol;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-3-ol;

1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-3-ol;

1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-3-ol;

1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-3-ol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)azetidín-2-yl)metanol;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)azetidín-3-ol;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-3-metylazetidín-3-ol;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)piperidín-4-ol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(2-hydroxyxyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(2-hydroxyxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)benzensulfonamit;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)azetidín-3-carbonitril;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)piperidín-4-carbonitril;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3,3-difloxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxyxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-xyanoxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(4-xyanoxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit;

1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-N-(2-hydroxyxyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4-flo-2,5-dihydro-1H-pyrol-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-(3-hydroxyxyclobutyl)benzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxyxyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxy-1-metylxclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)pyrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-(2-hydroxyxyclopentyl)benzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxy-3-metylxclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

1-((4-(3-amino-4-metoxo-1H-indazol-5-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit;

1-((4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl)-3-metylbenzensulfonamit;

1-((4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(2-hydroxyxyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-etyl-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-xyclopropyl-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-benzyl-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxy-3-phenylxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-(3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)benzensulfonamit;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-3-metylpyrolidin-3-ol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit;

1-(1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-2-yl)etan-1-ol;

1-((4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)-3-(triflometyl)pyrolidin-3-ol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3,3-difloxyxyclobutyl)-N,3-dimetylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-(3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)benzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-(3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)benzensulfonamit;

4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-N-(3,3-difloxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-(3,3-difloxyxyclobutyl)benzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-(3,3-difloxyxyclobutyl)benzensulfonamit;

4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-(2-hydroxyxyclopentyl)benzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-yl)-3-chloro-N-(3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)cyclobutyl)benzenesulfonamide;

4-(3-amino-4-methoxy-1H-indazol-5-yl)-N-(2-hydroxycyclopentyl)-3-methylbenzenesulfonamide;

4-(3-amino-4-methoxy-1H-indazol-5-yl)-3-chloro-N-(2-hydroxycyclopentyl)benzenesulfonamide;

4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-yl)-N-(2-hydroxycyclopentyl)-3-methylbenzenesulfonamide;

4-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-5-yl)-3-chloro-N-(2-hydroxycyclopentyl)benzenesulfonamide;

5-(4-((3,3-difluoropiperidin-1-yl)sulfonyl)-2-methylphenyl)-4-methyl-1H-indazol-3-amine;

5-(4-((3,3-difluoroazetidin-1-yl)sulfonyl)-2-methylphenyl)-4-methyl-1H-indazol-3-amine;

5-(4-((3,3-difluoropiperidin-1-yl)sulfonyl)-2-methylphenyl)-4-methyl-1H-indazol-3-amine;

5-(4-((4,4-difluoropiperidin-1-yl)sulfonyl)-2-methylphenyl)-4-methyl-1H-indazol-3-amine;

1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-difluoropiperidin-2-carboxamide;

Meso-5-(4-((3,4-difluoropiperidin-1-yl)sulfonyl)-2-methylphenyl)-4-methyl-1H-indazol-3-amine;

4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-N-(3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)cyclobutyl)-N,3-dimethylbenzenesulfonamide;

4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-N-(2-hydroxycyclopentyl)-N,3-dimethylbenzenesulfonamide;

1-((4-(3-amino-4-methoxy-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-difluoropiperidin-2-yl)methanol;

1-((4-(3-amino-4-methoxy-1H-indazol-5-yl)-3-phenyl)sulfonyl)-4,4-difluoropiperidin-2-yl)methanol;

1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4-fluoropiperidin-2-yl)methanol;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3,5-diflophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-2-flophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol; và

1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-2-metylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol.

9. Hợp chất theo điểm 8 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng, mà được chọn từ

(R)-1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)pyrolidin-3-ol;

(R)-1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-3-ol;

(S)-1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-3-ol;

(R)-1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)pyrolidin-3-ol;

(R)-1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-3-ol;

(R)-1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)pyrolidin-3-ol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1r,3r)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

(S)-1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)azetidín-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1s,3s)-3-hydroxyxyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,2R)-2-hydroxyxyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,2R)-2-hydroxyxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclohexyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol;

(R)-(1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,3R)-3-cyano-cyclohexyl)-3-methylbenzenesulfonamid;

4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1S,4S)-4-cyano-cyclohexyl)-3-methylbenzenesulfonamid;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-chloro-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-chloro-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,2S)-2-hydroxy-cyclopentyl)-3-methylbenzenesulfonamid;

4-(3-amino-4-chloro-1H-indazol-5-yl)-N-((1S,3S)-3-hydroxy-cyclobutyl)-3-methylbenzenesulfonamid;

4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1S,3S)-3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)-cyclobutyl)-3-methylbenzenesulfonamid;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-difluoropyrrolidin-2-yl)metanol;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4-fluoro-2,5-dihydro-1H-pyrol-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-chloro-N-((1S,3S)-3-hydroxy-cyclobutyl)benzenesulfonamid;

4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,3S)-3-hydroxy-cyclopentyl)-3-methylbenzenesulfonamid;

4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1S,3S)-3-hydroxy-1-methyl-cyclobutyl)-3-methylbenzenesulfonamid;

4-(3-amino-4-chloro-1H-indazol-5-yl)-N-((1S,3S)-3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)-cyclobutyl)-3-methylbenzenesulfonamid;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)pyrrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)benzensulfonamid;

4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)-3-methylbenzensulfonamid;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-methoxy-1H-indazol-5-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-N-((3R,4R)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl)-3-methylbenzensulfonamid;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1S,2R)-2-hydroxyxyclopentyl)-3-methylbenzensulfonamid;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)benzensulfonamid;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1S,2S)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1S,2R)-2-hydroxy-2-metylxcyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit;

1-((S)-1-((4-(3-amino-4-metyl-1H-indazol-5-yl)-3-metylphenyl)sulfonyl)pyrolidin-2-yl)etan-1-ol;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-3-flophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xcyclobutyl)benzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xcyclobutyl)benzensulfonamit;

4-(3-amino-4-clo-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-((1R,2S)-2-hydroxyxcyclopentyl)benzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-yl)-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xcyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xcyclobutyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xcyclobutyl)benzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,2S)-2-hydroxyxcyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-((1R,2S)-2-hydroxyxcyclopentyl)benzensulfonamit;

4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,2S)-2-hydroxyxcyclopentyl)-3-metylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-flo-1H-indazol-5-yl)-3-clo-N-((1R,2S)-2-hydroxyxcyclopentyl)benzensulfonamit;

(S)-1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-carboxamit;

Meso-5-(4-(((3R,4S)-3,4-diflopyrolidin-1-yl)sulfonyl)-2-methylphenyl)-4-methyl-1H-indazol-3-amin;

4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1s,3s)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xylobutyl)-N,3-dimethylbenzensulfonamit;

4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-N-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-N,3-dimethylbenzensulfonamit;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-metoxi-1H-indazol-5-yl)-3-clophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

((2S,4R)-1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4-flopyrolidin-2-yl)metanol;

(R)-(1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3,5-diflophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-2-flophenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol;

(S)-(1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-2-methylphenyl)sulfonyl)-4,4-diflopyrolidin-2-yl)metanol; và

((2S,4S)-1-((4-(3-amino-4-methyl-1H-indazol-5-yl)-3-methylphenyl)sulfonyl)-4-flopyrolidin-2-yl)metanol.

10. Dược phẩm có chứa lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng và một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

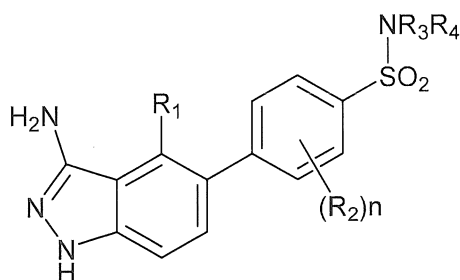
11. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó dược phẩm này ở dạng chế phẩm giải phóng kéo dài.

12. Dược phẩm theo điểm 10 hoặc điểm 11, trong đó dược phẩm này được tạo chế phẩm để tiêm.

13. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 10 đến 12, trong đó dược phẩm này ở dạng chế phẩm vi hạt và có chứa một hoặc nhiều polyme polylactit-co-glycolit (PLGA).

14. Dược phẩm kết hợp có chứa lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng và một hoặc nhiều chất có hoạt tính trị liệu.

15. Hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng



(I)

trong đó,

R_1 được chọn từ C_1 - C_3 alkyl, halogen và C_1 - C_3 alkoxy;

R_2 độc lập được chọn từ C_1 - C_3 alkyl và halogen;

n bằng 1 hoặc 2;

R_3 được chọn từ H và C_1 - C_3 alkyl, và

R_4 được chọn từ C_4 - C_6 cycloalkyl được thế tùy ý một lần hoặc hơn một lần bằng R_5 ; vòng không thơm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, được thế tùy ý một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxyl, C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_3 alkoxy; trong đó R_4 không phải là 4-hydroxycyclohexyl hoặc tetrahydrofuran;

hoặc

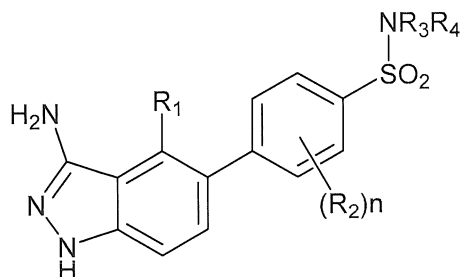
R_3 và R_4 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành vòng không thơm dị vòng có 4, 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có chứa một nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ N, O hoặc S, vòng này được thế một lần hoặc hơn một lần bằng R_6 ;

R₅ độc lập được chọn từ hydroxyl, haloC₁-C₃alkyl, halogen, C₁-C₂alkyl, phenyl, benzyl, C₃-C₆cycloalkyl, xyano;

R₆ độc lập được chọn từ halogen, hydroxyC₁-C₃alkyl, C(O)NH₂, hydroxyl, C₁-C₃alkyl, xyano, haloC₁-C₃alkyl;

để dùng làm thuốc.

16. Hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng



(I)

trong đó,

R₁ được chọn từ C₁-C₃alkyl, halogen và C₁-C₃alkoxy;

R₂ độc lập được chọn từ C₁-C₃alkyl và halogen;

n bằng 1 hoặc 2;

R₃ được chọn từ H và C₁-C₃alkyl, và

R₄ được chọn từ C₄-C₆cycloalkyl được thế tùy ý một lần hoặc hơn một lần bằng R₅; vòng không thơm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, được thế tùy ý một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxyl, C₁-C₃alkyl, C₁-C₃alkoxy; trong đó R₄ không phải là 4-hydroxycyclohexyl hoặc tetrahydrofuran;

hoặc

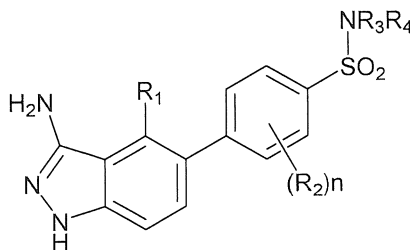
R₃ và R₄ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành vòng không thơm dị vòng có 4, 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có chứa một nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ N, O hoặc S, vòng này được thế một lần hoặc hơn một lần bằng R₆;

R₅ độc lập được chọn từ hydroxyl, haloC₁-C₃alkyl, halogen, C₁-C₂alkyl, phenyl, benzyl, C₃-C₆cycloalkyl, xyano;

R₆ độc lập được chọn từ halogen, hydroxyC₁-C₃alkyl, C(O)NH₂, hydroxyl, C₁-C₃alkyl, xyano, haloC₁-C₃alkyl;

để sử dụng trong việc điều trị tổn thương gân và/hoặc dây chằng.

17. Hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng



(I)

trong đó,

R₁ được chọn từ C₁-C₃alkyl, halogen và C₁-C₃alkoxy;

R₂ độc lập được chọn từ C₁-C₃alkyl và halogen;

n bằng 1 hoặc 2;

R₃ được chọn từ H và C₁-C₃alkyl, và

R₄ được chọn từ C₄-C₆cycloalkyl được thế tùy ý một lần hoặc hơn một lần bằng R₅; vòng không thơm dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh có chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, được thế tùy ý một lần hoặc hơn một lần độc lập bằng hydroxyl, C₁-C₃alkyl, C₁-C₃alkoxy; trong đó R₄ không phải là 4-hydroxycyclohexyl hoặc tetrahydrofuran;

hoặc

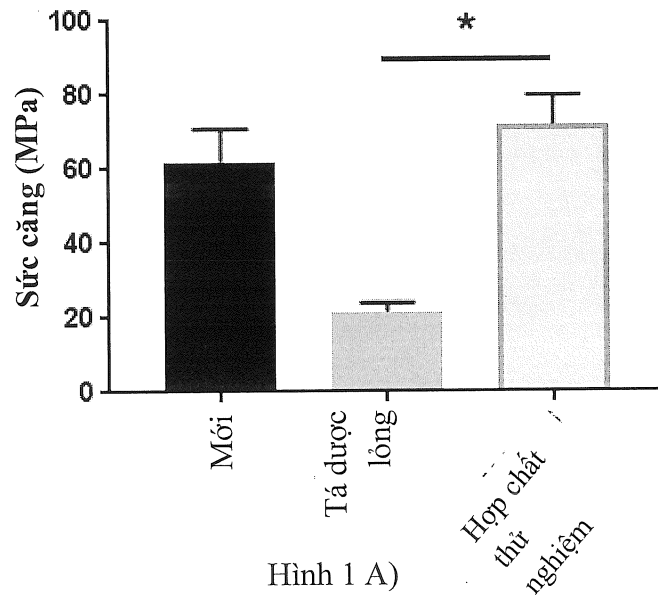
R₃ và R₄ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành vòng không thơm dị vòng có 4, 5 hoặc 6 cạnh tùy ý có chứa một nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ N, O hoặc S, vòng này được thế một lần hoặc hơn một lần bằng R₆;

R₅ độc lập được chọn từ hydroxyl, haloC₁-C₃alkyl, halogen, C₁-C₂alkyl, phenyl, benzyl, C₃-C₆cycloalkyl, xyano;

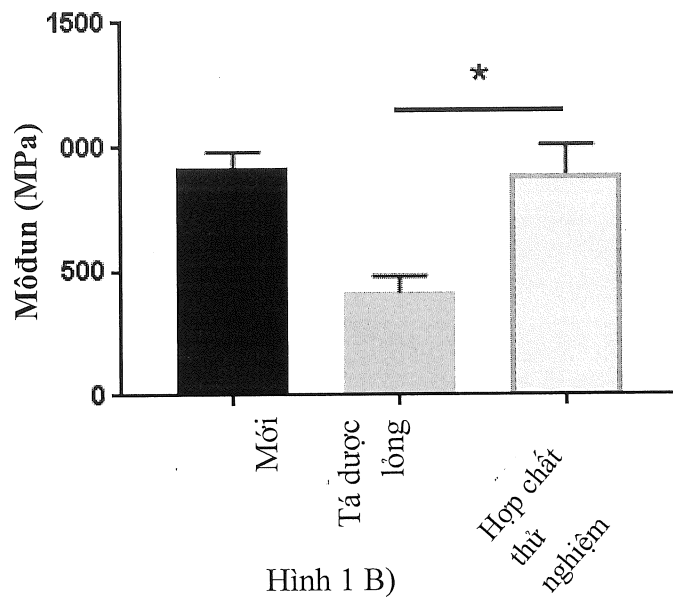
R₆ độc lập được chọn từ halogen, hydroxyC₁-C₃alkyl, C(O)NH₂, hydroxyl, C₁-C₃alkyl, xyano, haloC₁-C₃alkyl;

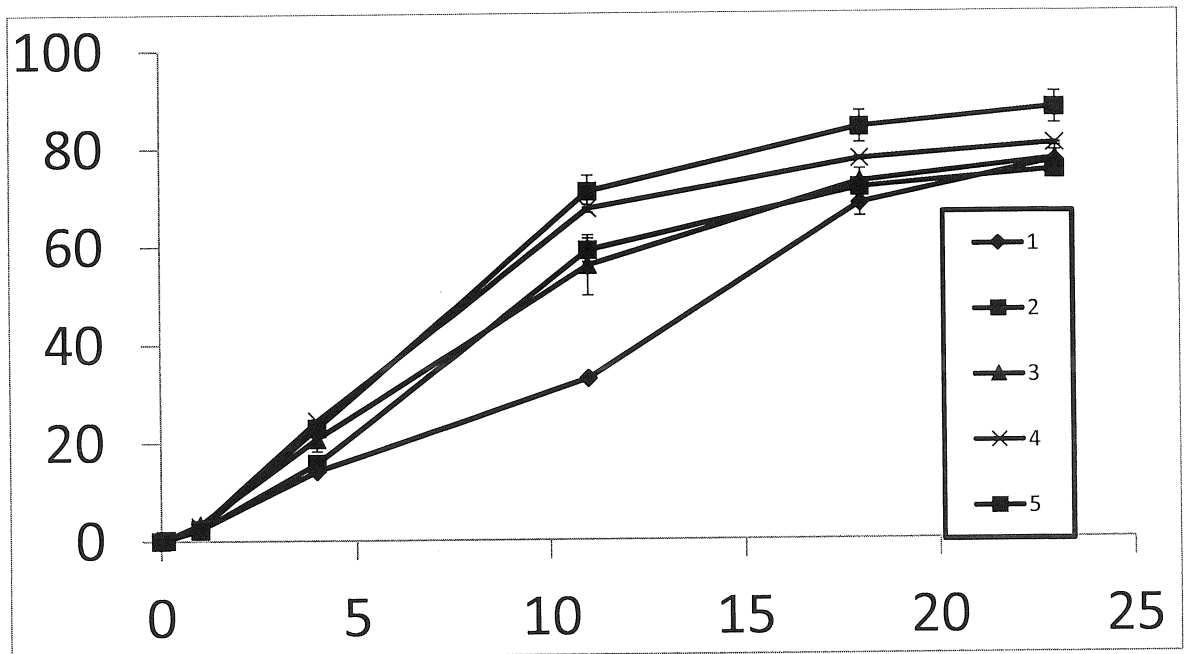
để sản xuất thuốc để điều trị tổn thương gân và/hoặc dây chằng.

Sức căng hông

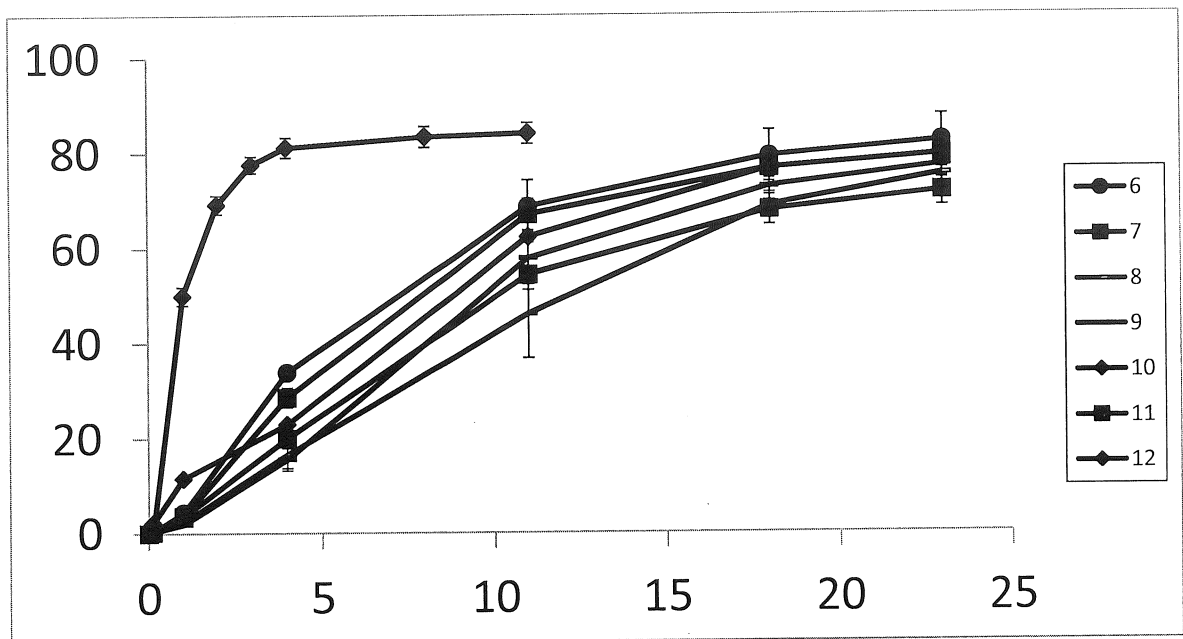


Môđun Young





Hình 2A



Hình 2B

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Novartis AG

<120> HỢP CHẤT INDAZOL ĐỂ SỬ DỤNG CHO TỔN THƯƠNG GÂN
VÀ/HOẶC DÂY CHẰNG, DƯỢC PHẨM VÀ DƯỢC PHẨM KẾT HỢP CÓ CHỨA
HỢP CHẤT NÀY

<130> PAT057264

<150> US 62/398869

<151> 2016-09-23

<160> 12

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1

<211> 21

<212> ADN

<213> Chuột nâu

<400> 1

atcacatct tccaggagcg a

21

<210> 2

<211> 18

<212> ADN

<213> Chuột nâu

<400> 2

gatgccagg gaagacag

18

<210> 3

<211> 18

<212> ADN

<213> Chuột nâu

<400> 3

gctcctctg agcgcaag

18

<210> 4

<211> 20

<212> ADN

<213> Chuột nâu

<400> 4

cccaaacaga tctgcacctt

20

<210> 5

<211> 21

<212> ADN

<213> Chuột nâu

<400> 5

tggatcaatc ccactetaat a

21

<210> 6

<211> 19

<212> ADN

<213> Chuột nâu

<400> 6

cctggctctc gaggtgaac

19

<210> 7

<211> 21

<212> ADN

<213> Chuột nâu

<400> 7

agccttctcc atggtgggtga a

21

<210> 8

<211> 22

<212> ADN

<213> Chuột nâu

<400> 8

cacaatgaag catttgggt ag

22

<210> 9

<211> 20

<212> ADN

<213> Chuột nâu

<400> 9

catctgctgg aaggtggaca

20

<210> 10

<211> 20

<212> ADN

<213> Chuột nâu

<400> 10

tctgtcacgg tctttgetca

20

<210> 11

<211> 21

<212> ADN

<213> Chuột nâu

<400> 11

tcgctggtag gaaagtgaag a

21

<210> 12

<211> 18

<212> ADN

<213> Chuột nâu

<400> 12

caatgcccag aggaccag

18