



(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)



1-0035888

(51)⁷ C07D 231/12; A61P 37/00; C07D
487/04; C07D 417/04; C07D 417/14;
C07D 471/04; A61K 31/437; C07D
403/04

(13) B

(21) 1-2019-01718

(22) 06/09/2017

(86) PCT/US2017/050197 06/09/2017

(87) WO2018/052772 22/03/2018

(30) 62/394,779 15/09/2016 US

(45) 26/06/2023 423

(43) 26/08/2019 377A

(73) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)

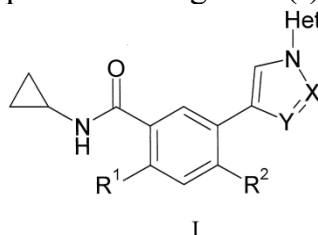
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Germany

(72) LIU, Pingrong (CN); MILLER, Craig Andrew (CA); YU, Maolin (CA); ZHANG, Zhonghua (US); RUPPEL, Sabine (US); PADYANA, Anil K. (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT HETEROARYL CARBOXAMIT LÀM CHẤT ỨC CHẾ
SERIN/THREONIN PROTEIN KINAZA 2 TƯƠNG TÁC THỤ THỂ (RIPK2) VÀ
DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R¹, R², X, Y, và HET là như được định nghĩa ở đây. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này. Hợp chất này là hữu ích để điều trị các bệnh và rối loạn khác nhau.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến một loạt các hợp chất heteroaryl carboxamit mới, quy trình điều chế các hợp chất này, sử dụng chúng trong điều trị bệnh viêm và dược phẩm chứa các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

RIPK2 (còn được biết là RICK, CARDIAK, CARD3, hoặc RIP2) là tyrosin kinaza và serin/threonin đặc hiệu kép mà là thành phần quan trọng của tín hiệu tiền viêm thông qua các con đường tín hiệu NOD1 và NOD2 (Inohara et al. 1998; McCarthy et al. 1998; Thome et al. 1998; Tigno-Aranjuez et al. 2010). Các thụ thể NOD là một trong những cơ chế giám sát mầm bệnh vi khuẩn nội bào. Các thành phần của thành tế bào vi khuẩn khởi đầu các tín hiệu thông qua con đường NOD1 và NOD2 bằng sự gắn kết của các phối tử vi khuẩn NOD1, axit D-glutamyl-meso-diaminopimelic, và phối tử NOD2, muramyl dipeptit, với các thụ thể NOD nội bào thích hợp (Girardin et al. 2003a; Girardin et al. 2003b; Girardin et al. 2003c; Chamaillard et al. 2003; Inohara et al. 2003). Sự gắn kết này tạo ra sự oligome hóa protein NOD thông qua các tương tác miền CARD/CARD cùng loại (Inohara et al. 2000; Ogura et al. 2001). Sự hoạt hóa các thụ thể NOD này dẫn đến sự polyubiquitin hóa RIPK2 được liên kết với Lys63 thông qua sự hoạt hóa các ubiquitin E3 ligaza như XIAP, cIAP1, cIAP2, TRAF2, TRAF5, và TRAF6 (Krieg et al. 2009; Bertrand et al. 2009; Yang et al. 2007; Hasegawa et al. 2008) và phục hồi hệ ubiquitin tuyến tính (LUBAC) (Damgaard et al. 2012; Ver Heul et al. 2013). Ngoài ra, RIPK2 trải qua quá trình tự phosphoryl hóa Tyrosine474 dưới dạng một phần của quá trình hoạt hóa và lắp ráp vào phức hợp tín hiệu NOD (Tigno-Aranjuez et al. 2010). Hơn nữa, việc lắp ráp phụ thuộc RIPK2 của phức hợp tín hiệu dẫn đến hoạt hóa IKK $\alpha/\beta/\gamma$ và TAK1, dẫn đến hoạt hóa con đường NF- κ B và MAPK dẫn đến sản xuất các xytokin tiền viêm (Yang et al. 2007).

Các đột biến trong NOD2 có liên quan đến nhiều bệnh. Các đột biến hoạt hóa có liên quan đến bệnh u hạt khởi phát sớm (Kanazawa et al., 2005) và hội chứng Blau (Miceli-Richard et al., 2001) ảnh hưởng đến da, khớp và mắt. Những đột biến hoạt hóa này dẫn đến tăng hoạt tính NF- κ B cơ bản (Kanazawa et al., 2005). Đột biến mất chức năng trong NOD2 LRR có liên quan đến bệnh Crohn (Ogura et al. 2001; Hugot et al. 2001; Hampe et al. 2001; Hampe 2002; Lesange 2002). Ngoài ra, hiện tượng đa hình trong NOD1 có liên quan đến sự dị ứng (Weidinger et al. 2005) và bệnh hen (Hysi et al. 2005). Các nghiên cứu bổ sung trên mô hình tế bào và mô hình chuột in vivo đã cho thấy vai trò của tín hiệu NOD1 và NOD2 trong nhiều loại bệnh như bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, bệnh viêm khớp, bệnh đa xơ cứng, và bệnh thận đái tháo đường (Peanek et al. 2009; Saha et al. 2009; Vieira et al. 2012; Rosenzweig et al. 2010; Joosten et al. 2008; Shaw et al. 2011; Du et al. 2013). Các chất ức chế phân tử nhỏ của RIP2 kinaza (RIPK2) được mô tả trong US2013/0023532 A1 nhưng dường như có hiệu lực hạn chế.

Sự ức chế được lý giải đối với RIPK2 bởi một chất ức chế phân tử nhỏ hữu hiệu và chọn lọc sẽ làm giảm tín hiệu tiền viêm thông qua các con đường nhận biết vi khuẩn được khởi phát bởi sự kích thích NOD1 và NOD2. Việc giảm tín hiệu viêm này sẽ mang lại lợi ích điều trị trong nhiều bệnh tự viêm. Do đó, có nhu cầu đối với các chất ức chế RIPK2 hữu hiệu cho mục đích được.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất một loạt các hợp chất heteroaryl carboxamid có tác dụng ức chế serin/threonin protein kinaza 2 tương tác thụ thể (receptor-interacting serine/threonine protein kinase 2-RIPK2) và do đó là hữu ích để điều trị nhiều loại bệnh và rối loạn qua trung gian hoặc được duy trì thông qua hoạt động của RIPK2 bao gồm bệnh viêm, bệnh tim mạch chuyển hóa và bệnh tim mạch và bệnh ung thư. Sáng chế còn đề cập đến được phẩm chứa các hợp chất này để sử dụng trong điều trị các bệnh và rối loạn khác nhau, quy trình điều chế các hợp chất này và các hợp chất trung gian hữu ích trong các quy trình điều chế này.

Theo một khía cạnh của sáng chế, hợp chất theo sáng chế có hiệu lực liên kết tốt.

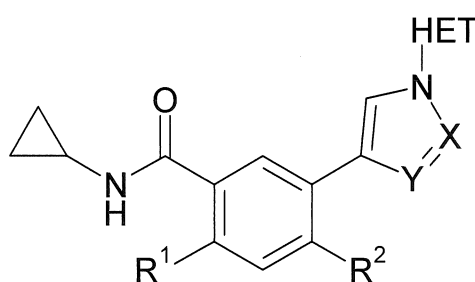
Theo một khía cạnh khác của sáng chế, hợp chất theo sáng chế có hiệu lực tế bào tốt.

Theo một khía cạnh khác nữa, hợp chất theo sáng chế có độ ổn định tốt.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất theo sáng chế có khả năng thẩm tế bào tốt.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo phương án rộng nhất, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I:



I

hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

X là N và Y là CH; hoặc

X là CH và Y là N;

HET là vòng heteroaryl 5 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ và lưu huỳnh, trong đó mỗi vòng heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế độc lập được chọn từ R³ và R⁴; hoặc

HET là vòng heteroaryl 5 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ và lưu huỳnh, trong đó mỗi vòng heteroaryl được thế bằng hai nhóm thế được chọn từ R^a và R^b, trong đó R^a và R^b cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroaryl hoặc dị vòng 5 đến 6 cạnh mà có thể tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế được chọn từ R³ và R⁴;

R¹ là hydro hoặc F;

R^2 là C_{1-3} alkyl hoặc Cl;

R^3 và R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ:

(a) $-H$,

(b) $-O R^5$,

(c) $-O- C_{1-6}alkyl-O- C_{1-3} alkyl$

(d) $-O-C_{3-6} xycloalkyl$,

(e) $-C(O)R^5$,

(f) $C_{1-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng một đến ba $-OH$, flo, heteroxyclyl tùy ý được thế bằng oxo, $C_{3-6} xycloalkyl$, $-CO_2R^5$, $-O- C_{1-6}alkyl$, aryl, $-N(R^5)(R^6)$, hoặc $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(g) $C_{3-6} xycloalkyl$ tùy ý được thế bằng một đến ba $-OH$, một đến ba flo, $C_{1-6}alkyl$, $-OC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl-OC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl-OH$, CF_3 , $-OC_{3-6}xycloalkyl$, $-CO_2H$, $-CO_2R^5$, $C_{3-6}xycloalkyl$, heteroaryl 5 đến 6 cạnh, $C_{3-6} heteroxyclyl$, $N(R^5)(R^6)$, hoặc $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(h) $-CO_2R^5$,

(i) $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(j) $-S(O)_2N(R^5)(R^6)$,

(k) $-S(O)_n-R^5$,

(l) nhóm heteroaryl 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, $C_{3-6}xycloalkyl$, halogen, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)_nCO_2R^5$, $-C(O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^5)(R^6)$, $-NH-SO_2C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxyl$, $C_{1-6}alkyl-O- C_{1-3} alkyl$, $C_{1-6}alkylhydroxyl$, $C_{1-3}alkyl-CN$, oxo, phenyl tùy ý được thế bằng halogen và $-S(O)_nC_{1-6}alkyl$,

(m) nhóm heteroxyclyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro 4 đến 10 cạnh chứa N, S hoặc O, trong đó mỗi dị vòng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế

được chọn từ nhân dị vòng 3 đến 6 cạnh, halogen, $-C_{1-3}alkyl$, $-C_{1-3}alkyl -O- C_{1-3}alkyl$ và $-C_{1-3}alkyl- C(O)N(R^5)(R^6)$,

(n) aryl,

(o)- $N(R^5)(R^6)$;

R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập được chọn từ $-H$, heterocycl 4 đến 6 cạnh, $-C(O)-C_{1-3}alkyl$, $-C(O)-C_{1-3}xycloalkyl$ và $-(C_1-C_6)alkyl$, trong đó mỗi R^5 và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng $-OH$, $C_{3-6}xycloalkyl$, $-C_{1-3}alkyl$, $-O- C_{1-3}alkyl$, $-NH-C_{1-3}alkyl$ hoặc $-N-(C_{1-3}alkyl)_2$; hoặc

R^5 và R^6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng metyl; và

n là 0, 1, hoặc 2.

Theo phương án thứ hai, sáng chế đề cập đến hợp chất như được mô tả trong phương án rộng nhất nêu trên, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

X là N và Y là CH; hoặc

X là CH và Y là N;

Het là vòng heteroaryl 5 cạnh được chọn từ pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl và thiadiazolyl, trong đó mỗi vòng heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế độc lập được chọn từ R^3 và R^4 ; hoặc

Het là vòng heteroaryl 5 cạnh được chọn từ pyrazolyl và imidazolyl, trong đó mỗi vòng heteroaryl được thế bằng hai nhóm thế được chọn từ R^a và R^b , trong đó R^a và R^b cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroaryl hoặc dị vòng 5 đến 6 cạnh mà có thể tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế được chọn từ R^3 và R^4 ;

R^1 là hydro hoặc F;

R^2 là $C_{1-3}alkyl$ hoặc Cl;

R^3 và R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ:

(a) $-H$,

(b) $-O R^5$,

(c) $-O-C_{1-6}alkyl-O-C_{1-3} alkyl$

(d) $-O-C_{3-6} xycloalkyl$,

(e) $-C(O)R^5$,

(f) $C_{1-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng một đến ba $-OH$, flo, heteroxyclyl tùy ý được thế bằng oxo, $C_{3-6} xycloalkyl$, $-CO_2R^5$, $-O-C_{1-6}alkyl$, aryl, $-N(R^5)(R^6)$, hoặc $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(g) $C_{3-6} xycloalkyl$ tùy ý được thế bằng một đến ba $-OH$, một đến ba flo, $C_{1-6}alkyl$, $-OC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl-OC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl-OH$, CF_3 , $-OC_{3-6}xycloalkyl$, $-CO_2H$, $-CO_2R^5$, $C_{3-6}xycloalkyl$, heteroaryl 5 đến 6 cạnh, $C_{3-6} heteroxyclyl$, $N(R^5)(R^6)$, hoặc $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(h) $-CO_2R^5$,

(i) $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(j) $-S(O)_2N(R^5)(R^6)$,

(k) $-S(O)_n-R^5$

(l) nhóm heteroaryl 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, $C_{3-6}xycloalkyl$, halogen, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)_nCO_2R^5$, $-C(O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^5)(R^6)$, $-NH-SO_2C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxyl$, $C_{1-6}alkyl-O-C_{1-3} alkyl$, $C_{1-6}alkylhydroxyl$, $C_{1-3}alkyl-CN$, oxo, phenyl tùy ý được thế bằng halogen và $-S(O)_nC_{1-6}alkyl$,

(m) nhóm heteroxyclyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro 4 đến 10 cạnh chứa N, S hoặc O, trong đó mỗi dị vòng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhân dị vòng 3 đến 6 cạnh, halogen, $C_{1-3}alkyl$, và $C_{1-3}alkyl-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(n) aryl,

(o)- N(R⁵)(R⁶);

R⁵ và R⁶ mỗi nhóm độc lập được chọn từ –H, heterocyclyl 4 đến 6 cạnh, –C(O)–C₁₋₃ alkyl –C(O)–C₁₋₃ xycloalkyl và –(C₁₋₆)alkyl tùy ý được thế bằng –OH, C₃₋₆ xycloalkyl, –NH–C₁₋₃ alkyl hoặc –N–(C₁₋₃-alkyl)₂; hoặc

R⁵ và R⁶ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng metyl; và

n là 0 hoặc 2.

Theo phương án thứ ba, sáng chế đề cập đến hợp chất như được mô tả trong phương án rộng nhất nêu trên, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

X là N và Y là CH.

Theo phương án thứ tư, sáng chế đề cập đến hợp chất như được mô tả trong phương án rộng nhất nêu trên, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

X là CH và Y là N.

Theo phương án thứ năm, sáng chế đề cập đến hợp chất như được mô tả trong phương án rộng nhất nêu trên, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

HET là vòng heteroaryl 5 cạnh được chọn từ pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl và thiadiazolyl, trong đó mỗi vòng heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế độc lập được chọn từ R³ và R⁴;

R³ và R⁴ mỗi nhóm độc lập được chọn từ:

(a) –H,

(b) –O R⁵,

(c) –O– C₁₋₆alkyl–O– C₁₋₃ alkyl

(d) –O–C₃₋₆ xycloalkyl,

(e) –C(O)R⁵,

(f) C₁₋₆alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba –OH, flo, heteroxyclyl tùy ý được thế bằng oxo, C₃₋₆ xycloalkyl, –CO₂R⁵, –O- C₁₋₆alkyl, aryl, –N(R⁵)(R⁶), hoặc –C(O)N(R⁵)(R⁶),

(g) C₃₋₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba –OH, một đến ba flo, C₁₋₆alkyl, –OC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl–OC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl–OH, CF₃, –OC₃₋₆xycloalkyl, –CO₂H, –CO₂R⁵, C₃₋₆xycloalkyl, heteroaryl 5 đến 6 cạnh, C₃₋₆ heteroxyclyl, N(R⁵)(R⁶), hoặc –C(O)N(R⁵)(R⁶),

(h) –CO₂R⁵,

(i) –C(O)N(R⁵)(R⁶),

(j) –S(O)₂N(R⁵)(R⁶),

(k) –S(O)_n–R⁵

(l) nhóm heteroaryl 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₃₋₆xycloalkyl, halogen, –CF₃, –OH, –(CH₂)_nCO₂R⁵, –C(O)N(R⁵)(R⁶), –N(R⁵)(R⁶), –NH–SO₂C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxyl, C₁₋₆alkyl–O– C₁₋₃ alkyl, C₁₋₆alkylhydroxyl, C₁₋₃alkyl–CN, oxo, phenyl tùy ý được thế bằng halogen và –S(O)_nC₁₋₆alkyl,

(m) nhóm heteroxyclyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro 4 đến 10 cạnh chứa N, S hoặc O, trong đó mỗi dị vòng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhân dị vòng 3 đến 6 cạnh, halogen, C₁₋₃alkyl, và C₁₋₃alkyl–C(O)N(R⁵)(R⁶),

(n) aryl,

(o) –N(R⁵)(R⁶);

R⁵ và R⁶ mỗi nhóm độc lập được chọn từ –H, heteroxyclyl 4 đến 6 cạnh, –C(O)–C₁₋₃ alkyl –C(O)–C₁₋₃ xycloalkyl và –(C₁–C₆)alkyl tùy ý được thế bằng –OH, C₃₋₆ xycloalkyl, –NH–C₁₋₃ alkyl hoặc –N–(C₁₋₃–alkyl)₂; hoặc

R⁵ và R⁶ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng metyl; và

n là 0 hoặc 2.

Theo phương án thứ sáu, sáng chế đề cập đến hợp chất như được mô tả trong phương án rộng nhất nêu trên, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

HET là vòng heteroaryl 5 cạnh được chọn từ pyrazolyl và imidazolyl, trong đó mỗi vòng heteroaryl được thế bằng hai nhóm thế được chọn từ R^a và R^b ; trong đó

R^a và R^b cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroaryl hoặc dị vòng 5 đến 6 cạnh mà có thể tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế được chọn từ R^3 và R^4 ;

R^3 và R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ:

(a) -H,

(b) $-OR^5$,

(c) $-O-C_{1-6}alkyl-O-C_{1-3}alkyl$

(d) $-O-C_{3-6}xycloalkyl$,

(e) $-C(O)R^5$,

(f) $C_{1-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng một đến ba -OH, flo, heteroxyclyl tùy ý được thế bằng oxo, $C_{3-6}xycloalkyl$, $-CO_2R^5$, $-O-C_{1-6}alkyl$, aryl, $-N(R^5)(R^6)$, hoặc $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(g) $C_{3-6}xycloalkyl$ tùy ý được thế bằng một đến ba -OH, một đến ba flo, $C_{1-6}alkyl$, $-OC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl-OC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl-OH$, CF_3 , $-OC_{3-6}xycloalkyl$, $-CO_2H$, $-CO_2R^5$, $C_{3-6}xycloalkyl$, heteroaryl 5 đến 6 cạnh, $C_{3-6}heteroxyclyl$, $N(R^5)(R^6)$, hoặc $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(h) $-CO_2R^5$,

(i) $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(j) $-S(O)_2N(R^5)(R^6)$,

(k) $-S(O)_n-R^5$

(l) nhóm heteroaryl 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₃₋₆xycloalkyl, halogen, -CF₃, -OH, - (CH₂)_nCO₂R⁵, -C(O)N(R⁵)(R⁶), -N(R⁵)(R⁶), -NH-SO₂C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxyl, C₁₋₆alkyl-O- C₁₋₃ alkyl, C₁₋₆alkylhydroxyl, C₁₋₃alkyl-CN, oxo, phenyl tùy ý được thế bằng halogen và -S(O)_nC₁₋₆alkyl,

(m) nhóm heterocyclyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro 4 đến 10 cạnh chứa N, S hoặc O, trong đó mỗi dị vòng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhân dị vòng 3 đến 6 cạnh, halogen, C₁₋₃alkyl, và C₁₋₃alkyl-C(O)N(R⁵)(R⁶),

(n) aryl,

(o)- N(R⁵)(R⁶);

R⁵ và R⁶ mỗi nhóm độc lập được chọn từ -H, heterocyclyl 4 đến 6 cạnh, -C(O)-C₁₋₃ alkyl -C(O)-C₁₋₃ xycloalkyl và -(C₁₋₆)alkyl tùy ý được thế bằng -OH, C₃₋₆xycloalkyl, -NH-C₁₋₃ alkyl hoặc -N-(C₁₋₃-alkyl)₂; hoặc

R⁵ và R⁶ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng 6 cạnh tùy ý được thế bằng methyl; và

n là 0 hoặc 2.

Theo phương án thứ bảy, sáng chế đề cập đến hợp chất như được mô tả trong phương án rộng nhất nêu trên, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

HET là pyrazolyl tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế được chọn từ R³ và R⁴.

Theo phương án thứ tám, sáng chế đề cập đến hợp chất như được mô tả trong phương án rộng nhất nêu trên, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

HET là vòng heteroaryl 5 cạnh được chọn từ pyrazolyl và imidazolyl, trong đó mỗi vòng heteroaryl được thế bằng hai nhóm thế được chọn từ R^a và R^b; trong đó

R^a và R^b cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroaryl 5 đến 6 cạnh sao cho HET là vòng heteroaryl hai vòng được chọn từ imidazopyridin và

pyrazolopyridin mà có thể tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế được chọn từ R^3 và R^4 .

Theo phương án thứ chín, sáng chế đề cập đến hợp chất như được mô tả trong phương án rộng nhất nêu trên, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

X là N;

Y là CH;

R^1 là F;

R^2 được chọn từ metyl và Cl;

HET được chọn từ imidazopyridin và pyrazolopyridin mà có thể tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế được chọn từ R^3 và R^4 ;

R^3 và R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ:

(a) -H,

(b) $-O R^5$,

(c) $-O-C_{1-6}alkyl-O-C_{1-3}alkyl$

(d) $-O-C_{3-6}xycloalkyl$,

(e) $-C(O)R^5$,

(f) $C_{1-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng một đến ba -OH, flo, heteroxyclyl tùy ý được thế bằng oxo, $C_{3-6}xycloalkyl$, $-CO_2R^5$, $-O-C_{1-6}alkyl$, aryl, $-N(R^5)(R^6)$, hoặc $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(g) $C_{3-6}xycloalkyl$ tùy ý được thế bằng một đến ba -OH, một đến ba flo, $C_{1-6}alkyl$, $-OC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl-OC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl-OH$, CF_3 , $-OC_{3-6}xycloalkyl$, $-CO_2H$, $-CO_2R^5$, $C_{3-6}xycloalkyl$, heteroaryl 5 đến 6 cạnh, $C_{3-6}heteroxyclyl$, $N(R^5)(R^6)$, hoặc $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(h) $-CO_2R^5$,

(i) $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(j) $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$,

(k) $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^5$

(l) nhóm heteroaryl 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)$ CO_2R^5 , $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-\text{NH}-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkoxyl, C_{1-6} alkyl-O- C_{1-3} alkyl, C_{1-6} alkylhydroxyl, C_{1-3} alkyl-CN, oxo, phenyl tùy ý được thế bằng halogen và $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ alkyl,

(m) nhóm heterocyclyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro 4 đến 10 cạnh chứa N, S hoặc O, trong đó mỗi dị vòng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhân dị vòng 3 đến 6 cạnh, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkyl- $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$,

(n) aryl,

(o)- $\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$;

R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập được chọn từ $-\text{H}$, heterocyclyl 4 đến 6 cạnh, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-3}$ alkyl $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-3}$ xycloalkyl và $-(\text{C}_{1-6})$ alkyl tùy ý được thế bằng $-\text{OH}$, C_{3-6} xycloalkyl, $-\text{NH}-\text{C}_{1-3}$ alkyl hoặc $-\text{N}-(\text{C}_{1-3}-\text{alkyl})_2$; hoặc

R^5 và R^6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng 6 cạnh tùy ý được thế bằng methyl.

Theo phương án thứ mười, sáng chế đề cập đến hợp chất như được mô tả trong phương án rộng nhất nêu trên, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

X là N;

Y là CH;

R^1 là F;

R^2 được chọn từ methyl và Cl;

HET là imidazopyridin mà có thể tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế được chọn từ R^3 và R^4 ;

R^3 và R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ:

(a) $-H$,

(b) $-OR^5$,

(c) $-O-C_{1-6}alkyl-O-C_{1-3}alkyl$

(d) $-O-C_{3-6}xycloalkyl$,

(e) $-C(O)R^5$,

(f) $C_{1-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng một đến ba $-OH$, flo, heteroxyclyl tùy ý được thế bằng oxo, $C_{3-6}xycloalkyl$, $-CO_2R^5$, $-O-C_{1-6}alkyl$, aryl, $-N(R^5)(R^6)$, hoặc $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(g) $C_{3-6}xycloalkyl$ tùy ý được thế bằng một đến ba $-OH$, một đến ba flo, $C_{1-6}alkyl$, $-OC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl-OC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl-OH$, CF_3 , $-OC_{3-6}xycloalkyl$, $-CO_2H$, $-CO_2R^5$, $C_{3-6}xycloalkyl$, heteroaryl 5 đến 6 cạnh, $C_{3-6}heteroxyclyl$, $N(R^5)(R^6)$, hoặc $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(h) $-CO_2R^5$,

(i) $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(j) $-S(O)_2N(R^5)(R^6)$,

(k) $-S(O)_2-R^5$

(l) nhóm heteroaryl 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, $C_{3-6}xycloalkyl$, halogen, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)CO_2R^5$, $-C(O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^5)(R^6)$, $-NH-SO_2C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxyl$, $C_{1-6}alkyl-O-C_{1-3}alkyl$, $C_{1-6}alkylhydroxyl$, $C_{1-3}alkyl-CN$, oxo, phenyl tùy ý được thế bằng halogen và $-S(O)_2C_{1-6}alkyl$,

(m) nhóm heteroxyclyl một vòng 6 cạnh chứa N trong đó dị vòng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhân dị vòng 3 đến 6 cạnh, halogen, $C_{1-3}alkyl$, và $C_{1-3}alkyl-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(n) aryl,

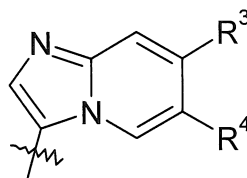
(o)- N(R⁵)(R⁶);

R⁵ và R⁶ mỗi nhóm độc lập được chọn từ –H, heterocyclyl 4 đến 6 cạnh, –C(O)–C₁₋₃ alkyl –C(O)–C₁₋₃ xycloalkyl và –(C₁₋₆)alkyl tùy ý được thế bằng –OH, C₃₋₆ xycloalkyl, –NH–C₁₋₃ alkyl hoặc –N–(C₁₋₃-alkyl)₂; hoặc

R⁵ và R⁶ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng 6 cạnh tùy ý được thế bằng metyl.

Theo phương án thứ mười một, sáng chế đề cập đến hợp chất như được mô tả trong phương án thứ chín nêu trên, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

HET là:



tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế được chọn từ R³ và R⁴;

R³ và R⁴ mỗi nhóm độc lập được chọn từ:

(a) –H,

(b) –O R⁵,

(c) –O– C₁₋₆alkyl–O– C₁₋₃ alkyl

(d) –O–C₃₋₆ xycloalkyl,

(e) –C(O)R⁵,

(f) C₁₋₆alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba –OH, flo, heterocyclyl tùy ý được thế bằng oxo, C₃₋₆ xycloalkyl, –CO₂R⁵, –O– C₁₋₆alkyl, aryl, –N(R⁵)(R⁶), hoặc –C(O)N(R⁵)(R⁶),

(g) C₃₋₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba –OH, một đến ba flo, C₁₋₆alkyl, –OC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl–OC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl–OH, CF₃, –OC₃₋₆xycloalkyl, –CO₂H, –CO₂R⁵, C₃₋₆xycloalkyl, heteroaryl 5 đến 6 cạnh, C₃₋₆ heterocyclyl, N(R⁵)(R⁶), hoặc –C(O)N(R⁵)(R⁶),

(h) $-\text{CO}_2\text{R}^5$,

(i) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$,

(j) $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$,

(k) $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^5$

(l) nhóm heteroaryl 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{3-6}\text{xycloalkyl}$, halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)$ CO_2R^5 , $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-\text{NH}-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkoxyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}-\text{O}-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkylhydroxyl}$, $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}-\text{CN}$, oxo, phenyl tùy ý được thế bằng halogen và $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$,

(m) nhóm heterocyclyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro 4 đến 10 cạnh chứa N, S hoặc O, trong đó mỗi dị vòng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhân dị vòng 3 đến 6 cạnh, halogen, $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, và $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$,

(n) aryl,

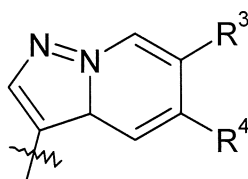
(o) $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$;

R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập được chọn từ $-\text{H}$, heterocyclyl 4 đến 6 cạnh, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-3}\text{xycloalkyl}$ và $-(\text{C}_{1-6})\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng $-\text{OH}$, $\text{C}_{3-6}\text{xycloalkyl}$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$ hoặc $-\text{N}-(\text{C}_{1-3}\text{alkyl})_2$; hoặc

R^5 và R^6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng 6 cạnh tùy ý được thế bằng metyl.

Theo phương án thứ mười hai, sáng chế đề cập đến hợp chất như được mô tả trong phương án thứ chín nêu trên, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

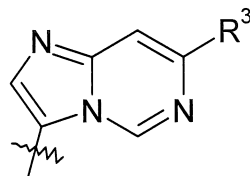
HET là:



tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế được chọn từ R^3 và R^4 .

Theo phương án thứ mười ba, sáng chế đề cập đến hợp chất như được mô tả trong phương án rộng nhất nêu trên, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

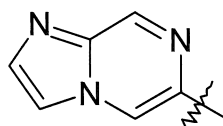
HET là:



tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế được chọn từ R^3 và R^4 .

Theo phương án thứ mười bốn, sáng chế đề cập đến hợp chất như được mô tả trong phương án rộng nhất nêu trên, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

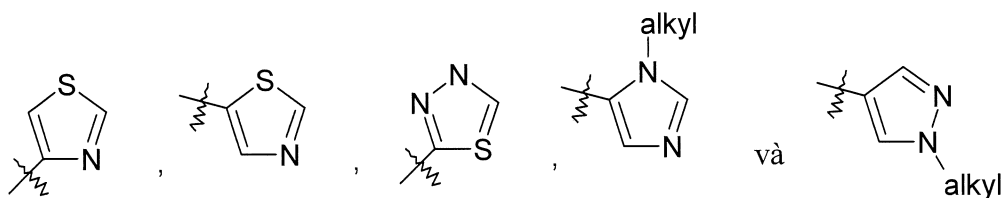
HET là:



tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế được chọn từ R^3 và R^4 .

Theo phương án thứ mười lăm, sáng chế đề cập đến hợp chất như được mô tả trong phương án rộng nhất, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

HET được chọn từ:



tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế được chọn từ R^3 và R^4 .

Theo phương án thứ mười sáu, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

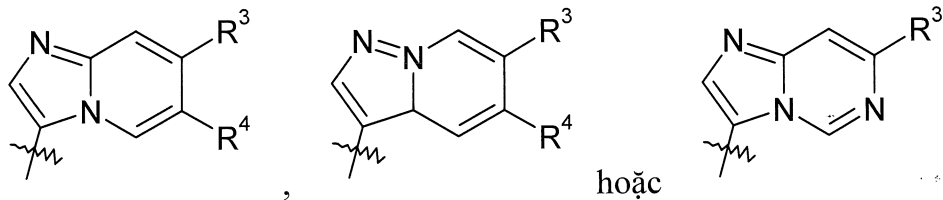
X là N;

Y là CH;

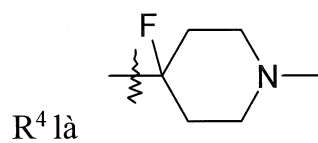
R¹ là F;

R² là methyl;

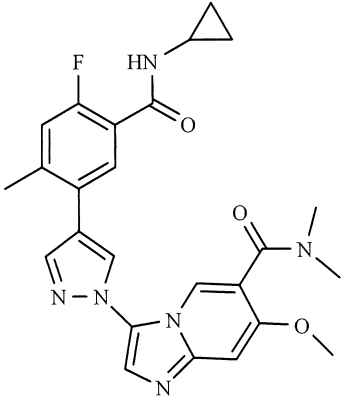
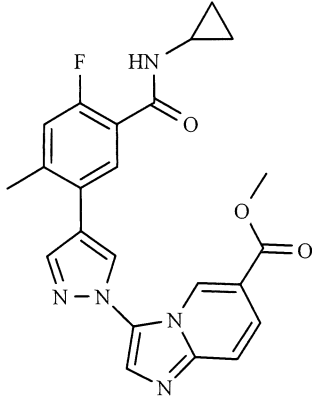
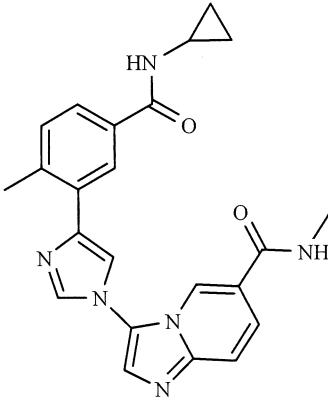
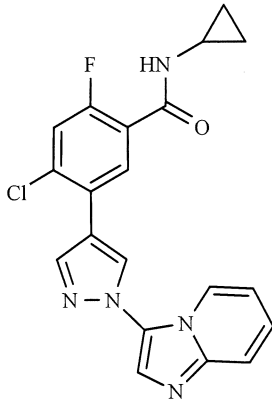
HET là:

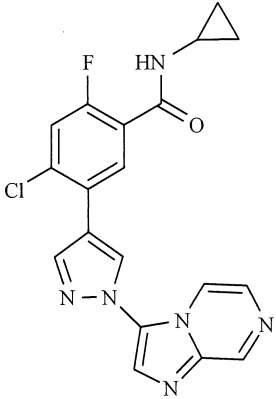
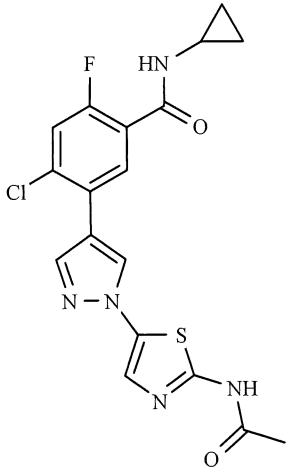
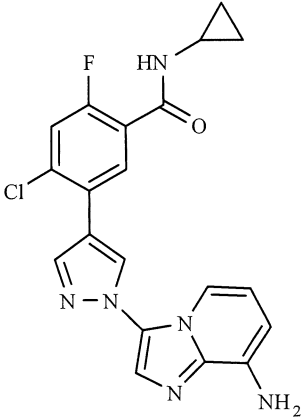
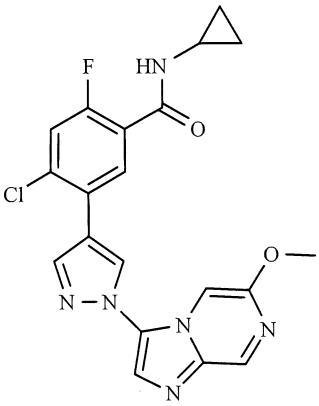


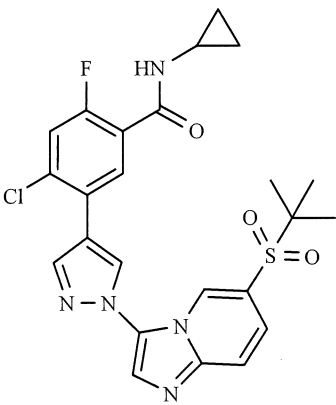
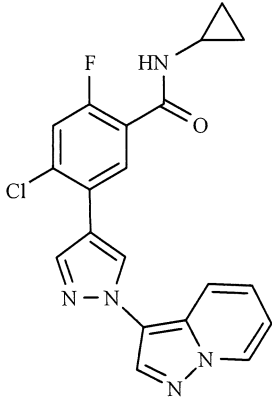
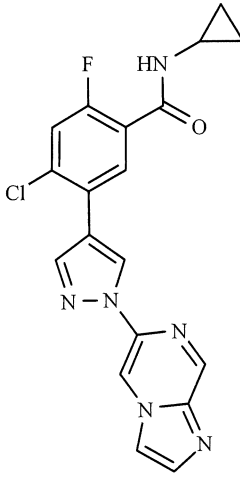
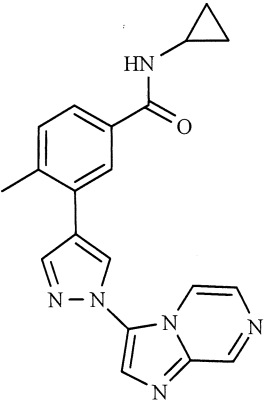
R³ là metoxy; và

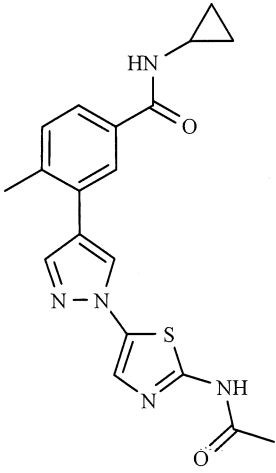
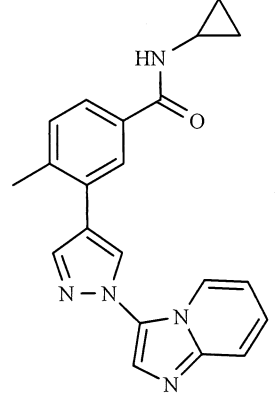
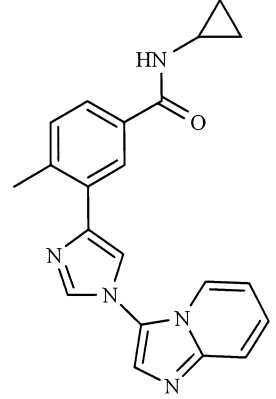


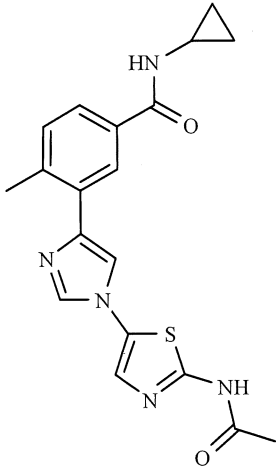
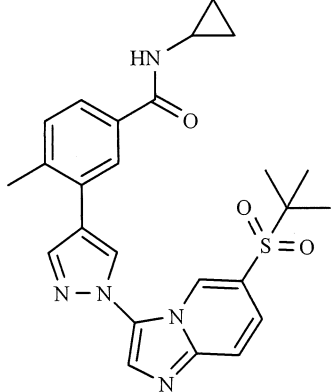
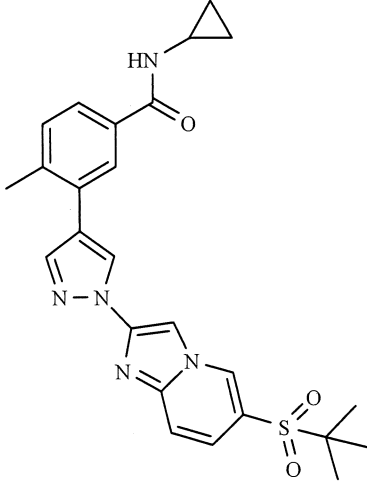
Bảng 1: Sau đây là các hợp chất đại diện của sáng chế mà có thể được điều chế bằng các sơ đồ tổng hợp chung, các ví dụ, và các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

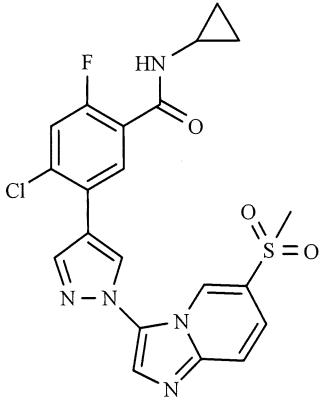
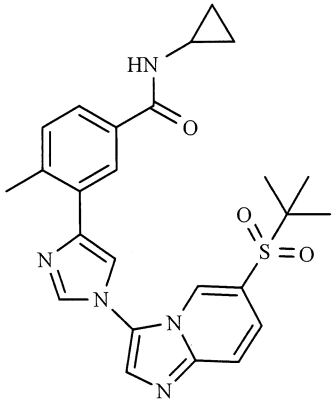
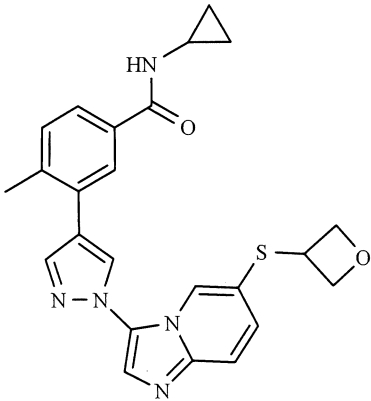
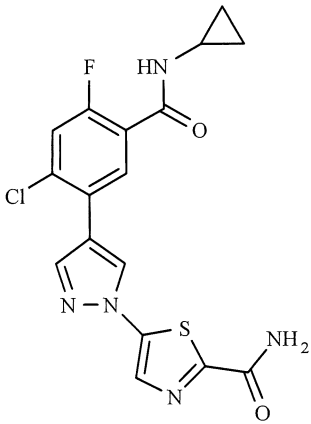
Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
1		3-{4-[5-(xyclopropylcarbamoyl)-4-flo-2-metylphenyl]-1H-pyrazol-1-yl}-7-metoxý-N,N-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamit
2		metyl 3-{4-[5-(xyclopropylcarbamoyl)-4-flo-2-metylphenyl]-1H-pyrazol-1-yl}imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylat
3		3-{4-[5-(xyclopropylcarbamoyl)-2-metylphenyl]-1H-imidazol-1-yl}-N-metylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamit
5		4-clo-N-xyclopropyl-2-flo-5-(1-{imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)benzamit

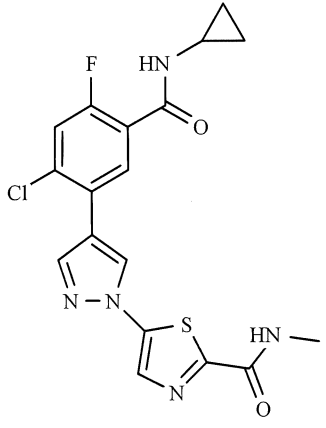
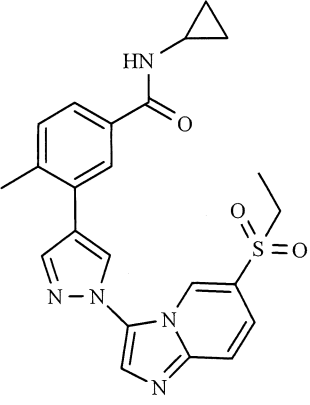
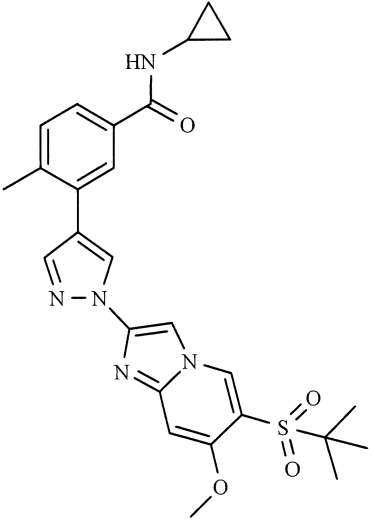
Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
6		4-clo-N-xyclopropyl-2-flo-5-(1-{imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)benzamidit
7		4-clo-N-xyclopropyl-5-[1-(2-axetamido-1,3-thiazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-flobenzamidit
8		5-(1-{8-aminoimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)-4-clo-N-xyclopropyl-2-flobenzamidit
9		4-clo-N-xyclopropyl-2-flo-5-(1-{6-metoxymidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)benzamidit

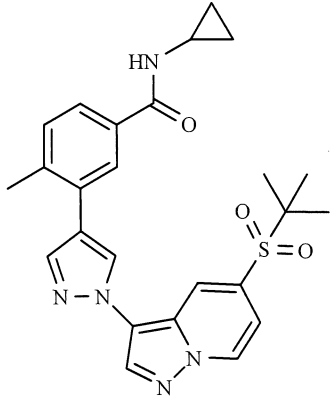
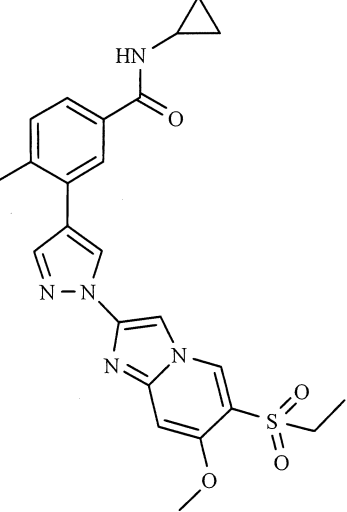
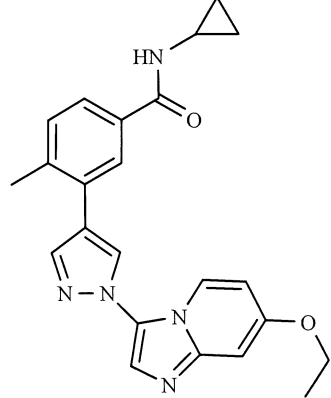
Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
10		4-clo-N-xyclopropyl-2-flo-5-{1-[6-(2-metylpropan-2-sulfonyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}benzamidit
11		4-clo-N-xyclopropyl-2-flo-5-(1-{pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)benzamidit
12		4-clo-N-xyclopropyl-2-flo-5-(1-{imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl}-1H-pyrazol-4-yl)benzamidit
13		N-xyclopropyl-3-(1-{imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)-4-metylbenzamidit

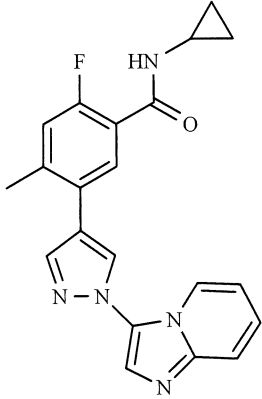
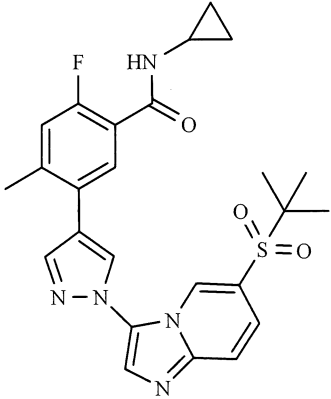
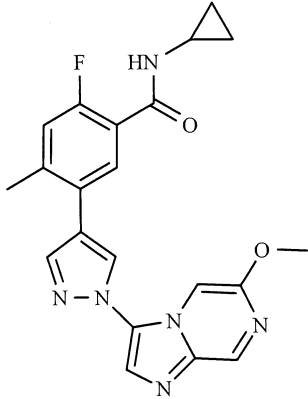
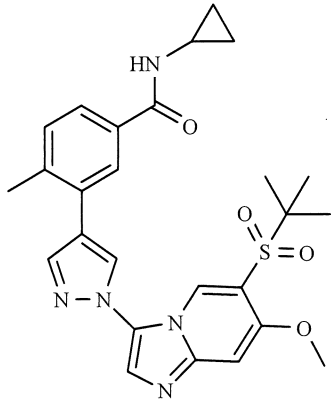
Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
14		N-xyclopropyl-3-[1-(2-axetamido-1,3-thiazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-metylbenzamid
15		N-xyclopropyl-3-(1-{imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)-4-metylbenzamid
16		N-xyclopropyl-3-(1-{imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}-1H-imidazol-4-yl)-4-metylbenzamid

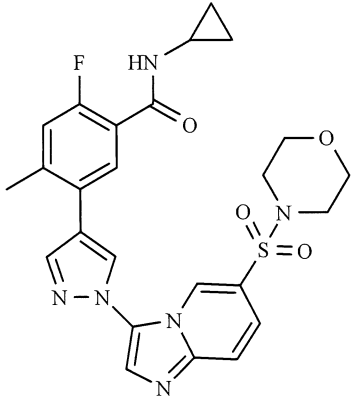
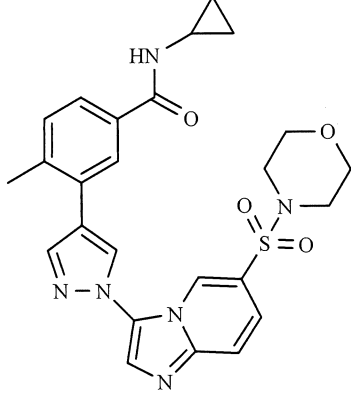
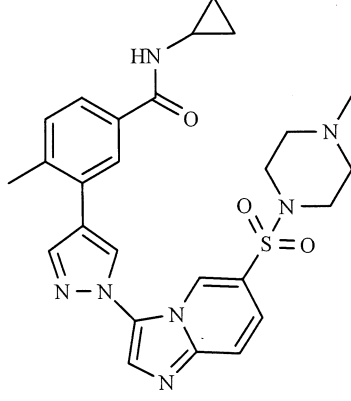
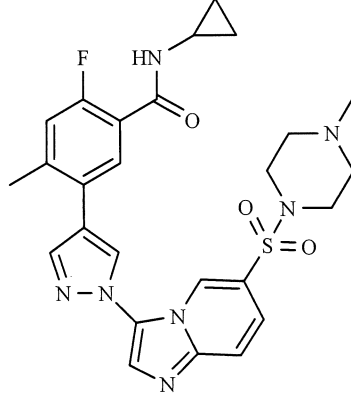
Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
17		N-xyclopropyl-3-[1-(2-axetamido-1,3-thiazol-5-yl)-1H-imidazol-4-yl]-4-methylbenzamidit
19		N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[6-(2-metylpropan-2-sulfonyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}benzamidit
20		N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[6-(2-metylpropan-2-sulfonyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-yl}benzamidit

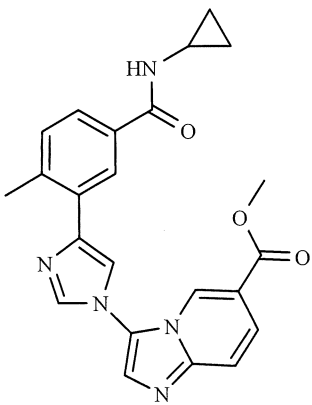
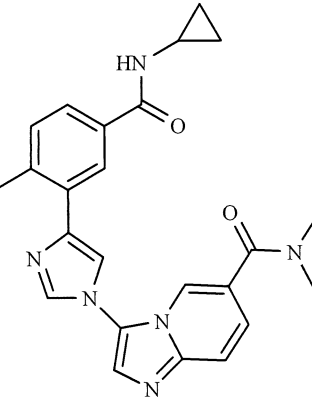
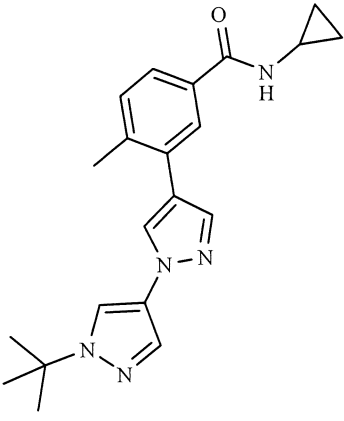
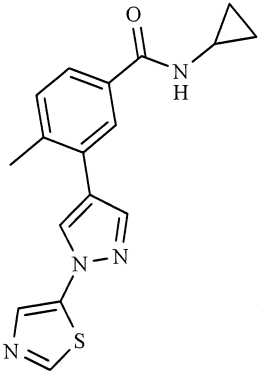
Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
21		4-clo-N-xyclopropyl-2-flo-5-(1-{6-metansulfonylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)benzamidit
22		N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[6-(2-metylpropan-2-sulfonyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-imidazol-4-yl}benzamidit
23		N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[6-(oxetan-3-ylsulfanyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}benzamidit
25		5-{4-[2-clo-5-(xyclopropylcarbamoyl)-4-flophenyl]-1H-pyrazol-1-yl}-1,3-thiazol-2-carboxamidit

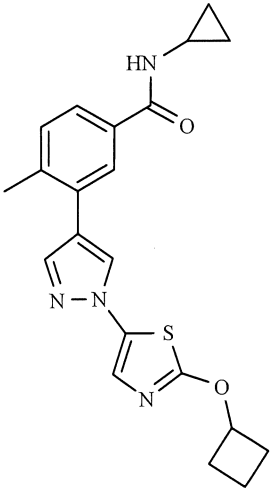
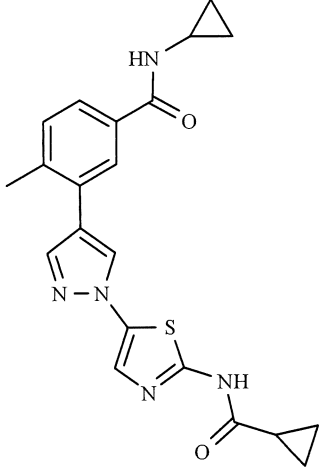
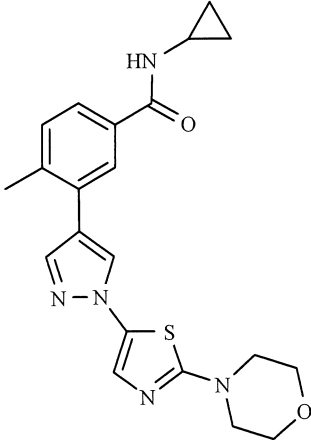
Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
26		5-{4-[2-clo-5-(xyclopropylcarbamoyl)-4-flophenyl]-1H-pyrazol-1-yl}-N-metyl-1,3-thiazol-2-carboxamit
27		N-xyclopropyl-3-{1-[6-(etansulfonyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-4-metylbenzamid
28		N-xyclopropyl-3-{1-[7-metoxi-6-(2-metylpropan-2-sulfonyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-4-metylbenzamid

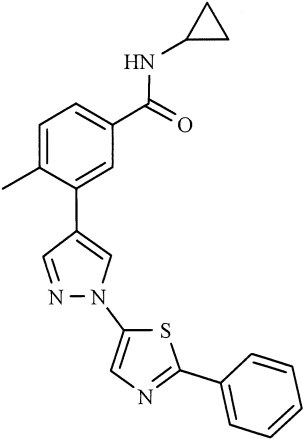
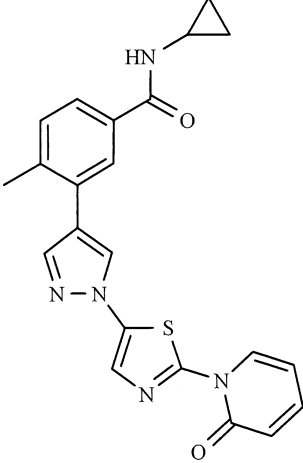
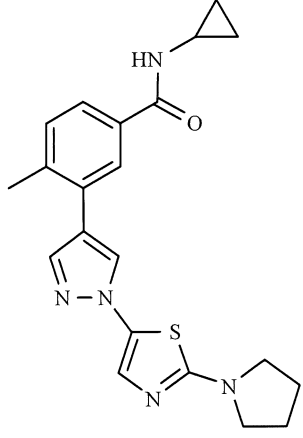
Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
29		N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[5-(2-metylpropan-2-sulfonyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}benzamidit
30		N-xyclopropyl-3-{1-[6-(etansulfonyl)-7-metoxymidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-4-metylbenzamidit
31		N-xyclopropyl-3-(1-{7-etoxyimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)-4-metylbenzamidit

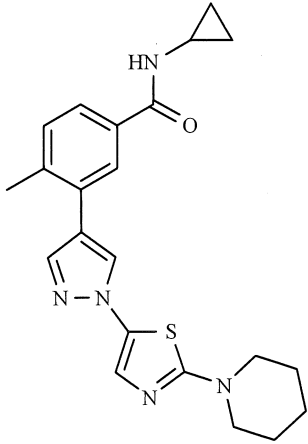
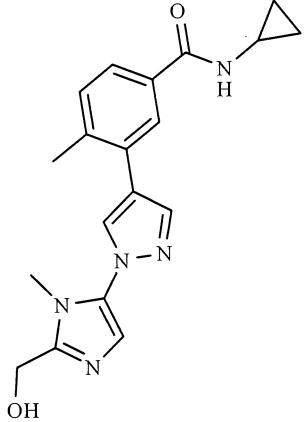
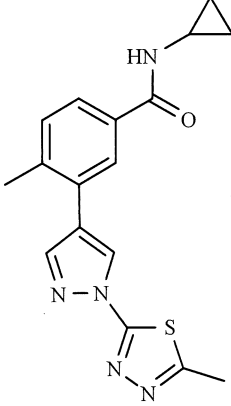
Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
32		N-xyclopropyl-2-flo-5-(1-{imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)-4-metylbenzamit
33		N-xyclopropyl-2-flo-4-metyl-5-{1-[6-(2-metylpropan-2-sulfonyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}benzamit
34		N-xyclopropyl-2-flo-5-(1-{6-metoxymidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)-4-metylbenzamit
35		N-xyclopropyl-3-{1-[7-metoxi-6-(2-metylpropan-2-sulfonyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-4-metylbenzamit

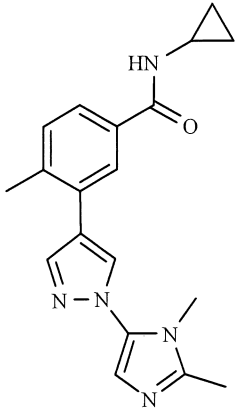
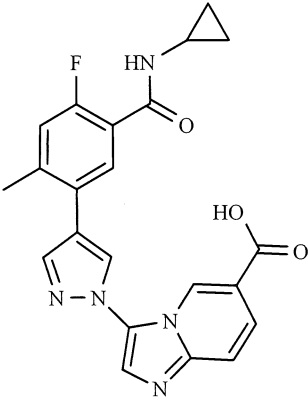
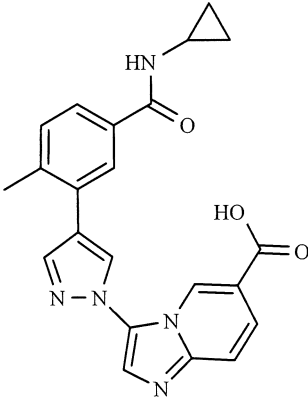
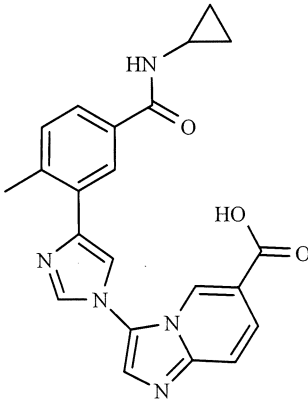
Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
36		N-xyclopropyl-2-flo-4-metyl-5-{1-[6-(morpholin-4-sulfonyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}benzamit
37		N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[6-(morpholin-4-sulfonyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}benzamit
38		N-xyclopropyl-4-metyl-3-(1-{6-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)benzamit
39		N-xyclopropyl-2-flo-4-metyl-5-(1-{6-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)benzamit

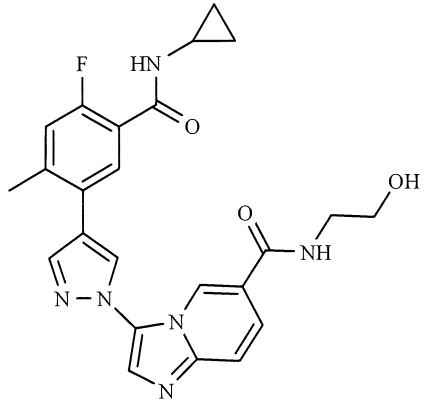
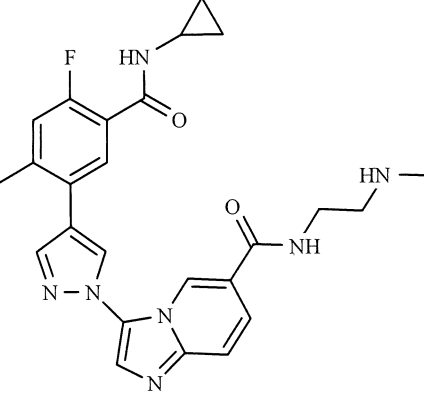
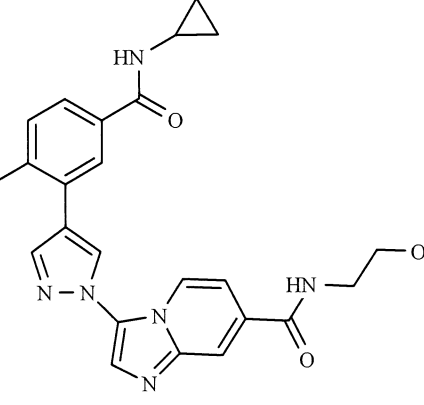
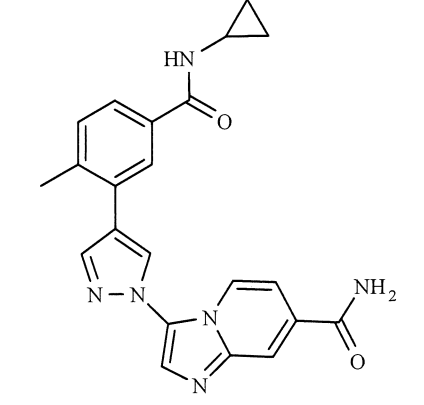
Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
40		metyl 3-{4-[5-(xyclopropylcarbamoyl)-2-metylphenyl]-1H-imidazol-1-yl}imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylat
41		3-{4-[5-(xyclopropylcarbamoyl)-2-metylphenyl]-1H-imidazol-1-yl}-N,N-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamit
42		3-[1-(1-tert-butyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-xyclopropyl-4-metylbenzamit
43		N-xyclopropyl-4-metyl-3-[1-(1,3-thiazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]benzamit

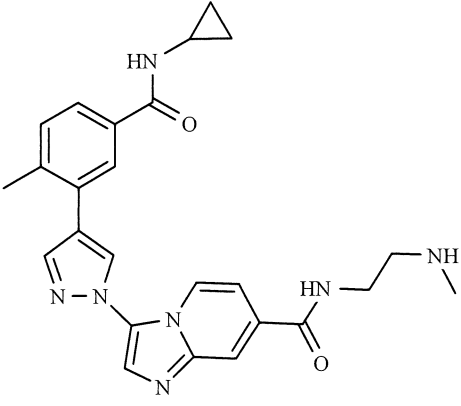
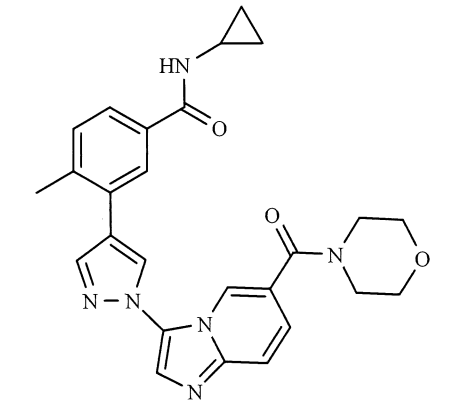
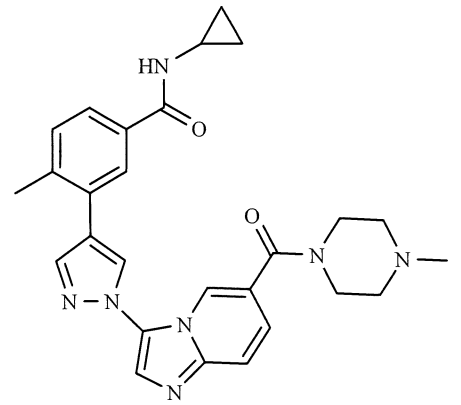
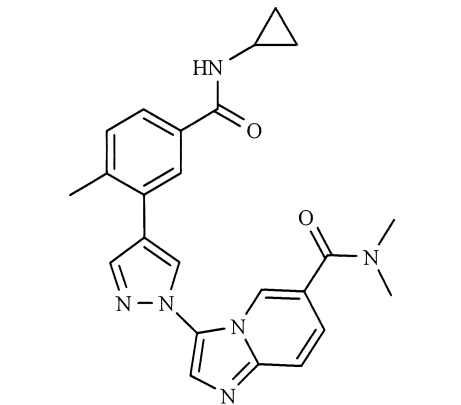
Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
44		3-[1-(2-cyclobutoxy-1,3-thiazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-cyclopropyl-4-methylbenzamidit
45		3-[1-(2-cyclopropanamido-1,3-thiazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-cyclopropyl-4-methylbenzamidit
46		N-cyclopropyl-4-metyl-3-{1-[2-(morpholin-4-yl)-1,3-thiazol-5-yl]-1H-pyrazol-4-yl}benzamidit

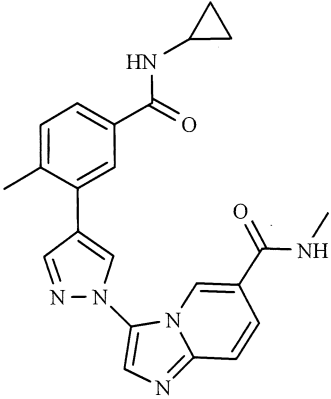
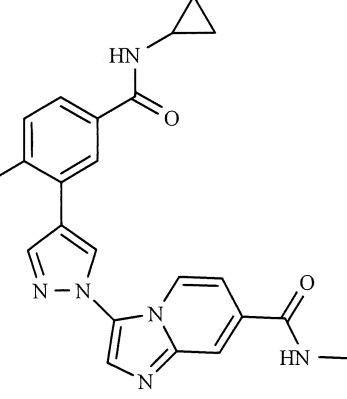
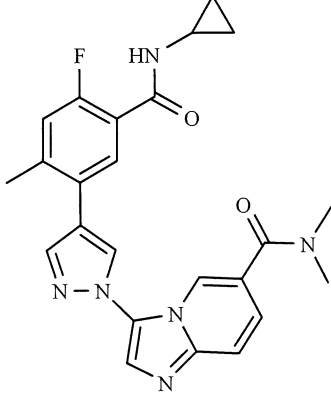
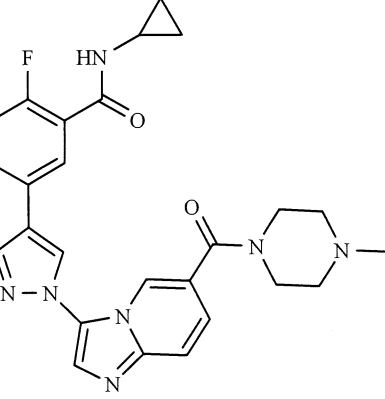
Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
47		N-xyclopropyl-4-metyl-3-[1-(2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]benzamidit
48		N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[2-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl)-1,3-thiazol-5-yl]-1H-pyrazol-4-yl}benzamidit
49		N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[2-(pyrrolidin-1-yl)-1,3-thiazol-5-yl]-1H-pyrazol-4-yl}benzamidit

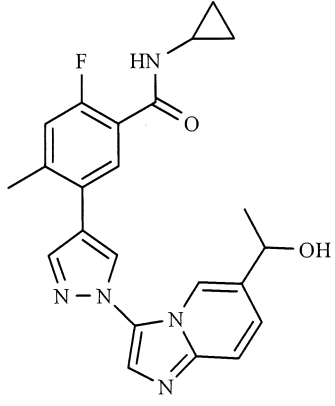
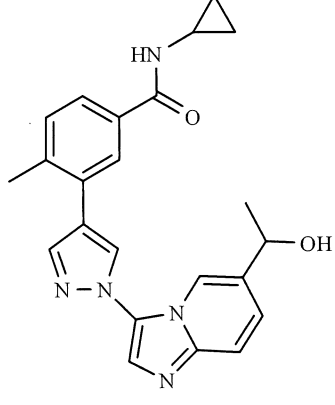
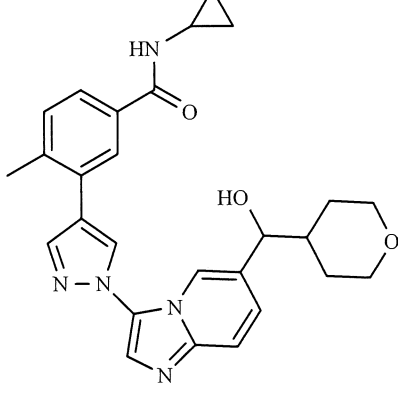
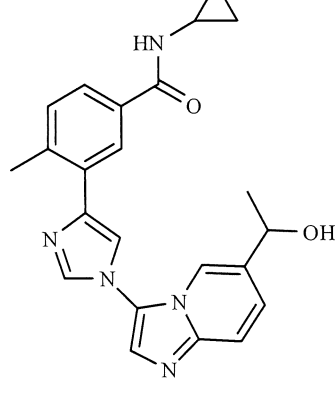
Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
50		N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[2-(piperidin-1-yl)-1,3-thiazol-5-yl]-1H-pyrazol-4-yl}benzamid
53		N-xyclopropyl-3-{1-[2-(hydroxymetyl)-1-metyl-1H-imidazol-5-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-4-metylbenzamid
54		N-xyclopropyl-4-metyl-3-[1-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]benzamid

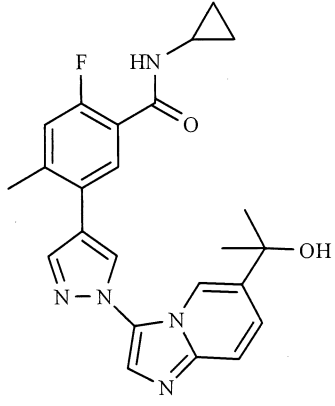
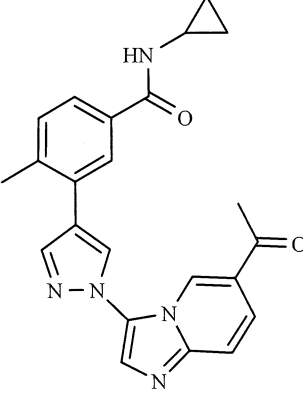
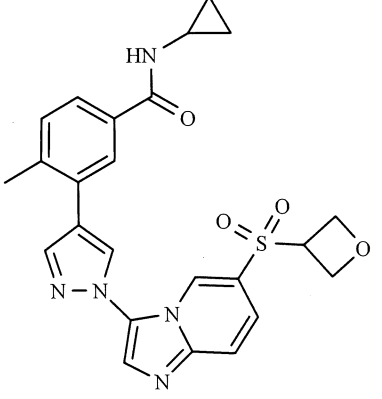
Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
55		N-xyclopropyl-3-[1-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-metylbenzamit
56		axit 3-{4-[5-(xyclopropylcarbamoyl)-4-flo-2-metylphenyl]-1H-pyrazol-1-yl}imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic
57		axit 3-{4-[5-(xyclopropylcarbamoyl)-2-metylphenyl]-1H-pyrazol-1-yl}imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic
58		axit 3-{4-[5-(xyclopropylcarbamoyl)-2-metylphenyl]-1H-imidazol-1-yl}imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic

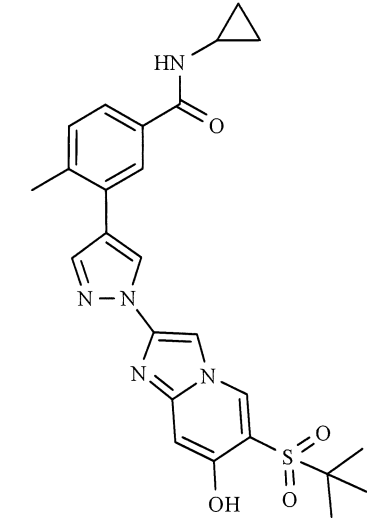
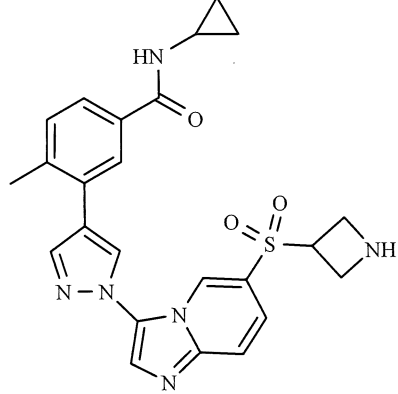
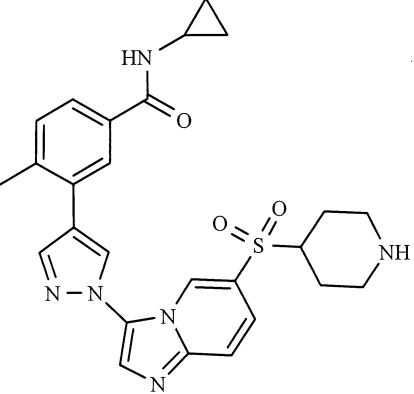
Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
59		3-{4-[5-(xyclopropylcarbamoyl)-4-flo-2-metylphenyl]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2-hydroxyetyl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamit
60		3-{4-[5-(xyclopropylcarbamoyl)-4-flo-2-metylphenyl]-1H-pyrazol-1-yl}-N-[2-(metylamino)etyl]imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamit
61		3-{4-[5-(xyclopropylcarbamoyl)-2-metylphenyl]-1H-pyrazol-1-yl}-N-(2-hydroxyetyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-carboxamit
62		3-{4-[5-(xyclopropylcarbamoyl)-2-metylphenyl]-1H-pyrazol-1-yl}imidazo[1,2-a]pyridin-7-carboxamit

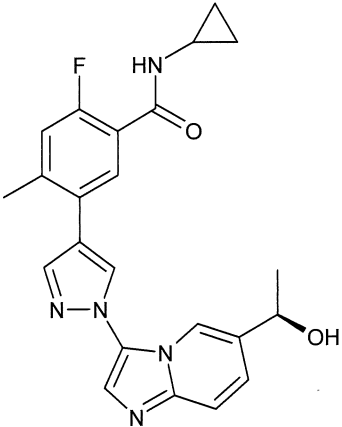
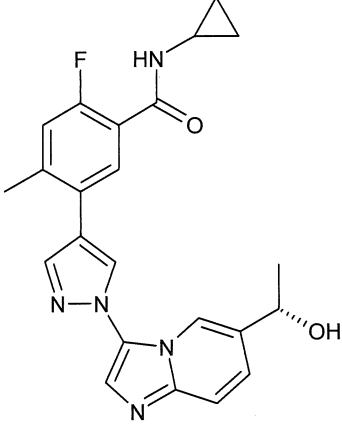
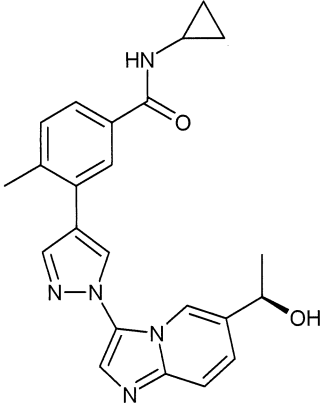
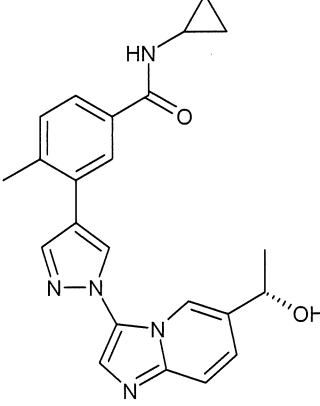
Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
63		3-{4-[5-(xyclopropylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-pyrazol-1-yl}-N-[2-(methylamino)etyl]imidazo[1,2-a]pyridin-7-carboxamit
64		N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[6-(morpholin-4-carbonyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}benzamit
65		N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[6-(4-methylpiperazin-1-carbonyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}benzamit
66		3-{4-[5-(xyclopropylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-pyrazol-1-yl}-N,N-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamit

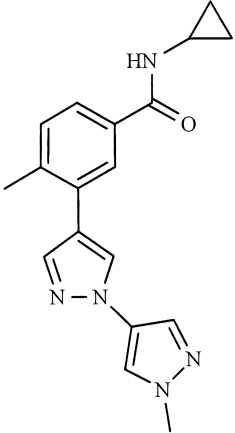
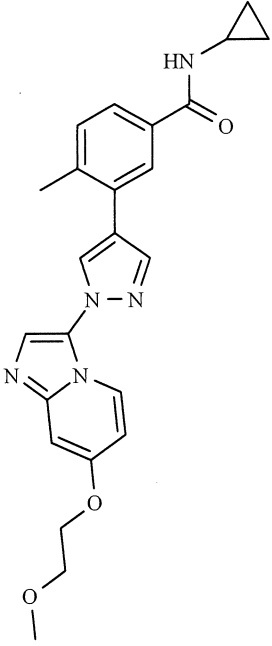
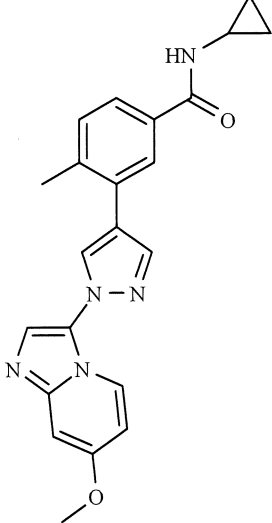
Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
67		3-{4-[5-(xyclopropylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-pyrazol-1-yl}-N-metylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamit
68		3-{4-[5-(xyclopropylcarbamoyl)-2-methylphenyl]-1H-pyrazol-1-yl}-N-metylimidazo[1,2-a]pyridin-7-carboxamit
69		3-{4-[5-(xyclopropylcarbamoyl)-4-flo-2-methylphenyl]-1H-pyrazol-1-yl}-N,N-dimetylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamit
70		N-xyclopropyl-2-flo-4-metyl-5-{1-[6-(4-metylpiperazin-1-carbonyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}benzamit

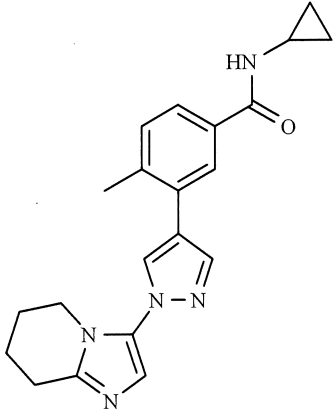
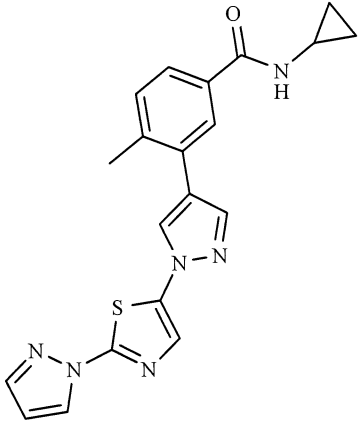
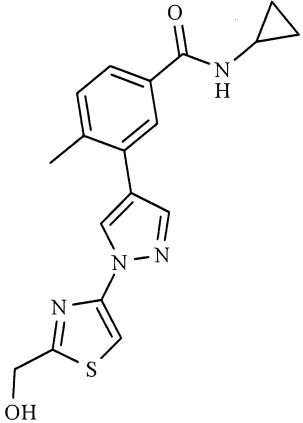
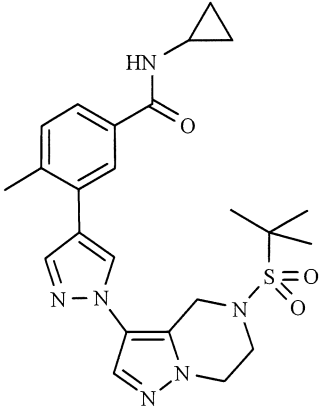
Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
71		N-xyclopropyl-2-flo-5-{1-[6-(1-hydroxyetyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-4-metylbenzamit
72		N-xyclopropyl-3-{1-[6-(1-hydroxyetyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-4-metylbenzamit
73		N-xyclopropyl-3-(1-{6-[hydroxy(oxan-4-yl)metyl]imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)-4-metylbenzamit
74		N-xyclopropyl-3-{1-[6-(1-hydroxyetyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-imidazol-4-yl}-4-metylbenzamit

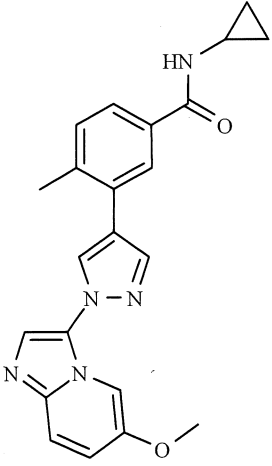
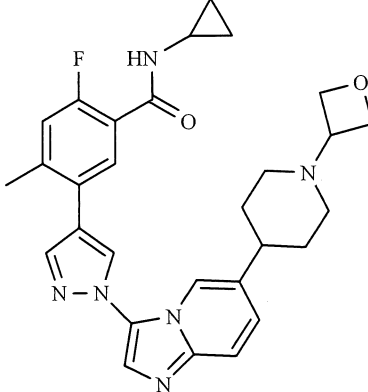
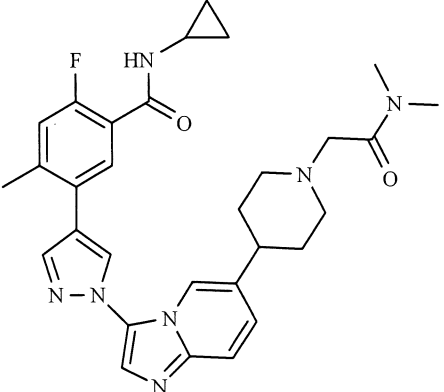
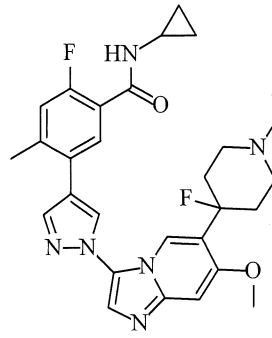
Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
75		N-xyclopropyl-2-flo-5-{1-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-4-metylbenzamit
76		3-(1-{6-axetylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)-N-xyclopropyl-4-metylbenzamit
77		N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[6-(oxetan-3-sulfonyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}benzamit

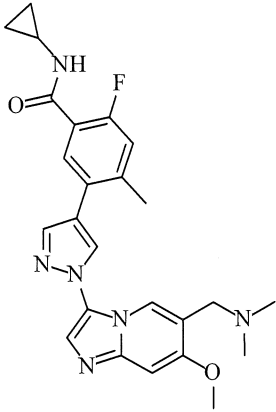
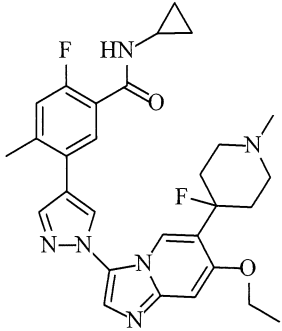
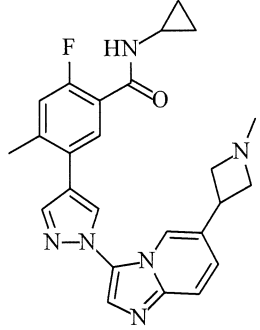
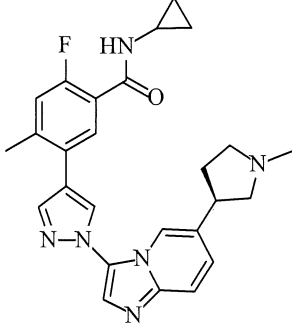
Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
78		N-xyclopropyl-3-{1-[7-hydroxy-6-(2-methylpropan-2-sulfonyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-4-methylbenzamidit
79		3-{1-[6-(azetidin-3-sulfonyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-N-xyclopropyl-4-methylbenzamidit
80		N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[6-(piperidin-4-sulfonyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}benzamidit

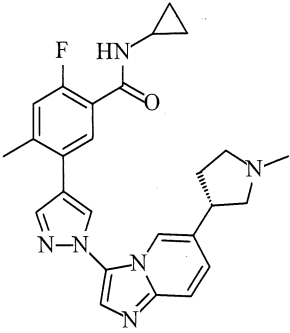
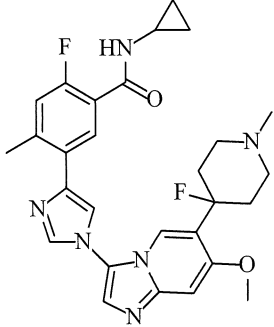
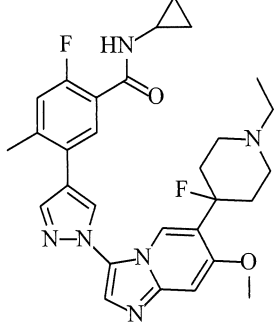
Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
81-1		N-xyclopropyl-2-fluoro-5-(1-{6-[(1R)-1-hydroxyethyl]imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)-4-methylbenzamidit
81-2		N-xyclopropyl-2-fluoro-5-(1-{6-[(1S)-1-hydroxyethyl]imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)-4-methylbenzamidit
82-1		N-xyclopropyl-3-(1-{6-[(1R)-1-hydroxyethyl]imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)-4-methylbenzamidit
82-2		N-xyclopropyl-3-(1-{6-[(1S)-1-hydroxyethyl]imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)-4-methylbenzamidit

Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
84		N-xyclopropyl-4-metyl-3-[1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]benzamidit
85		N-xyclopropyl-3-{1-[7-(2-metoxietoxy)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-4-metylbenzamidit
86		N-xyclopropyl-3-(1-{7-metoxymetoxymetimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)-4-metylbenzamidit

Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
87		N-xyclopropyl-3-(1-{5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)-4-metylbenzamit
88		N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[2-(1H-pyrazol-1-yl)-1,3-thiazol-5-yl]-1H-pyrazol-4-yl}benzamit
89		N-xyclopropyl-3-{1-[2-(hydroxymetyl)-1,3-thiazol-4-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-4-metylbenzamit
90		N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[5-(2-metylpropan-2-sulfonyl)-4H,5H,6H,7H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}benzamit

Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
91		N-xyclopropyl-3-(1-{6-metoxymidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)-4-metylbenzamidit
92		N-xyclopropyl-2-flo-4-metyl-5-(1-{6-[1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)benzamidit
93		N-xyclopropyl-5-[1-(6-{1-[(dimetylcarbamoyl)metyl]piperidin-4-yl}imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-flo-4-metylbenzamidit
94		N-xyclopropyl-2-flo-5-[1-(6-{4-flo-1-metyl]piperidin-4-yl}-7-metoxymidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-metylbenzamidit

Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
95		N-xyclopropyl-5-[1-(6-dimethylaminometyl-7-metoxi-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-flo-4-metyl-benzamit
96		N-xyclopropyl-5-{1-[7-etoxy-6-(4-flo-1-metyl-piperidin-4-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-2-flo-4-metyl-benzamit
97		N-xyclopropyl-2-flo-4-metyl-5-{1-[6-(1-metyl-azetidin-3-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-benzamit
98		N-xyclopropyl-2-flo-4-metyl-5-{1-[6-((R)-1-metyl-pyrrolidin-3-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-benzamit

Ví dụ	Cấu trúc	Tên cấu trúc
99		N-xyclopropyl-2-flo-4-metyl-5-{1-[6-((S)-1-metyl-pyrolidin-3-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-benzamidit
100		N-xyclopropyl-2-flo-5-{1-[6-(4-flo-1-metyl-piperidin-4-yl)-7-metoxi-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-imidazol-4-yl}-4-metyl-benzamidit
101		N-xyclopropyl-5-{1-[6-(1-etyl-4-flo-piperidin-4-yl)-7-metoxi-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-2-flo-4-metyl-benzamidit

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được nêu trong Bảng 1 trên đây và các muối được dụng của chúng.

Đối với tất cả các hợp chất được bộc lộ trên đây trong đơn này, trong trường hợp danh pháp mà mâu thuẫn với cấu trúc, cần phải hiểu rằng hợp chất này được định nghĩa bởi cấu trúc. Đối với các hợp chất có các tâm lập thể, các cấu trúc thể hiện hóa học lập thể tuyệt đối.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm, chứa hoạt chất là một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, hoặc các dẫn xuất dược dụng của chúng, tùy ý kết hợp với các tá dược và/hoặc các chất mang thông thường.

Các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các dạng được đánh dấu đồng vị của chúng. Dạng được đánh dấu đồng vị của hoạt chất của chế phẩm phối hợp theo sáng chế là giống như hoạt chất đó nhưng thực tế là một hoặc nhiều nguyên tử của hoạt chất đó đã được thay thế bằng nguyên tử hoặc các nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối của nguyên tử đã nêu mà thường được thấy trong tự nhiên. Ví dụ về các đồng vị mà có bán trên thị trường và có thể được kết hợp vào hoạt chất của chế phẩm phối hợp theo sáng chế phù hợp với các quy trình đã có, bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, ví dụ, lần lượt là ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , và ^{36}Cl . Hoạt chất của chế phẩm phối hợp theo sáng chế, tiền dược chất của nó, hoặc muối dược dụng của chúng mà chứa một hoặc nhiều đồng vị nêu trên và/hoặc các đồng vị khác của các nguyên tử khác được dự tính là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng hợp chất bất kỳ nêu trên chứa một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng có thể tồn tại dưới dạng các racemat và hỗn hợp racemic, các chất đồng phân đối ảnh đơn, hỗn hợp chất đồng phân không đối quang và các chất đồng phân không đối quang riêng lẻ. Các chất đồng phân sẽ được định nghĩa là các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang. Tất cả các dạng đồng phân của các hợp chất này được bao gồm rõ ràng trong sáng chế. Mỗi cacbon lập thể có thể là ở dạng cấu hình R hoặc S hoặc kết hợp các cấu hình.

Một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở nhiều hơn một dạng tautome. Sáng chế bao gồm các phương pháp sử dụng tất cả các tautome này.

Tất cả các thuật ngữ như được sử dụng ở đây trong bản mô tả này, trừ khi có quy định khác, sẽ được hiểu theo nghĩa thông thường của chúng như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, “C₁₋₆ alkoxy” là C₁₋₆ alkyl với oxy ở đầu tận cùng, như metoxy, etoxy, propoxy, butoxy. Tất cả các nhóm alkyl, alkenyl, và alkynyl được hiểu là mạch thẳng hoặc mạch nhánh khi có thể tồn tại về mặt cấu trúc và trừ khi có quy định khác. Các định nghĩa cụ thể hơn là như sau:

Thuật ngữ “alkyl” chỉ cả nhóm alkyl mạch thẳng và mạch nhánh. Cần phải hiểu rằng thuật ngữ kết hợp bất kỳ sử dụng tiền tố “alk” hoặc “alkyl” đều đề cập đến các chất tương tự theo định nghĩa trên của “alkyl”. Ví dụ, các thuật ngữ như “alkoxy”, “alkythio” đề cập đến các nhóm alkyl liên kết với nhóm thứ hai thông qua một nguyên tử oxy hoặc lưu huỳnh. “Alkanoyl” chỉ nhóm alkyl liên kết với nhóm carbonyl ($C=O$).

Cần phải hiểu rằng nếu N không được thể thì nó là NH. Như được sử dụng ở đây, “nitơ” và “lưu huỳnh” bao gồm dạng được oxy hóa bất kỳ của nitơ và lưu huỳnh và dạng bậc bốn của nitơ bazơ bất kỳ. Ví dụ, đối với gốc $-S-C_{1-6}$ alkyl, trừ khi được quy định khác, sẽ được hiểu là bao gồm $-S(O)-C_{1-6}$ alkyl và $-S(O)_2-C_{1-6}$ alkyl.

Thuật ngữ “ C_{3-10} vòng cacbon” hoặc “ C_{3-10} xycloalkyl” chỉ gốc vòng cacbon/xycloalkyl một vòng không thơm có 3 đến 10 cạnh (nhưng tốt hơn là 3 đến 6 cạnh) hoặc gốc vòng cacbon hai vòng ngưng tụ, hai vòng liên kết cầu, hoặc vòng spiro, không thơm, có 6 đến 10 cạnh. C_{3-10} vòng cacbon/vòng xycloalkyl có thể là bão hòa hoặc một phần không bão hòa, và vòng cacbon/vòng xycloalkyl có thể được gắn bằng nguyên tử bất kỳ của vòng mà tạo ra cấu trúc ổn định. Các ví dụ không giới hạn về các vòng cacbon/vòng xycloalkyl một vòng có 3 đến 10 cạnh bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xycloheptanyl, xycloheptenyl, và xyclohexanon. Các ví dụ không giới hạn về các gốc vòng cacbon/xycloalkyl hai vòng ngưng tụ có 6 đến 10 cạnh bao gồm bixyclo[3.3.0]octan, bixyclo[4.3.0]nonan, và bixyclo[4.4.0]decanyl (decahydronaphtalenyl). Các ví dụ không giới hạn về các gốc vòng cacbon hai vòng liên kết cầu có 6 đến 10 cạnh bao gồm bixyclo[2.2.2]heptanyl, bixyclo[2.2.2]octanyl, và bixyclo[3.2.1]octanyl. Các ví dụ không giới hạn về các gốc vòng cacbon kiểu vòng spiro có 6 đến 10 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, spiro[3,3]heptanyl, spiro[3,4]octanyl và spiro[4,4]heptanyl.

Thuật ngữ “aryl” chỉ các vòng hydrocacbon thơm chứa từ sáu đến mười nguyên tử vòng cacbon. Thuật ngữ aryl bao gồm các vòng một vòng, các vòng hai vòng trong đó ít nhất một trong số các vòng này là thơm. Các ví dụ không giới hạn về C_{6-10} aryl bao gồm phenyl, indanyl, indenyl, benzoxyclobutanyl, dihydronaphtyl, tetrahydronaphtyl, naphtyl, benzoxycloheptanyl và benzoxycloheptenyl.

Thuật ngữ “dị vòng” chỉ gốc dị vòng một vòng ổn định không thơm có 4 đến 8 cạnh hoặc gốc dị vòng ổn định không thơm hai vòng ngưng tụ, hai vòng liên kết cầu hoặc vòng spiro có 6 đến 11 cạnh. Dị vòng từ 5 đến 11 cạnh gồm có các nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều, ưu tiên là từ một đến bốn nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Dị vòng có thể là bão hòa hoặc một phần không bão hòa. Các ví dụ không giới hạn về các gốc dị vòng một vòng không thơm 4 đến 8 cạnh bao gồm tetrahydrofuranyl, azetidiny, pyrrolidiny, pyranly, tetrahydropyranly, dioxanly, thiomorpholinyl, 1,1-dioxo-1λ⁶-thiomorpholinyl, morpholinyl, piperidiny, piperazinyl, và azepiny. Các ví dụ không giới hạn về các gốc hai vòng ngưng tụ, không thơm, có 6 đến 11 cạnh bao gồm octahydroindolyl, octahydrobenzofuranyl, và octahydrobenzothiophenyl. Các ví dụ không giới hạn về các gốc hai vòng liên kết cầu, không thơm, có 6 đến 11 cạnh bao gồm 2-azabixyclo[2.2.1]heptanly, 3-azabixyclo[3.1.0]hexanly, và 3-azabixyclo[3.2.1]octanly. Các ví dụ không giới hạn về các gốc dị vòng kiểu vòng spiro, không thơm, có 6 đến 11 cạnh bao gồm 7-aza-spiro[3,3]heptanly, 7-spiro[3,4]octanly, và 7-aza-spiro[3,4]octanly.

Thuật ngữ "heteroaryl" nghĩa là heteroaryl một vòng thơm 5 đến 6 cạnh hoặc hệ hai vòng heteroaryl thơm từ 7 đến 11 cạnh, trong đó ít nhất một trong số các vòng này là thơm, trong đó vòng heteroaryl này chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại như N, O và S. Các ví dụ không giới hạn về các vòng heteroaryl một vòng 5 đến 6 cạnh gồm furanly, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, pyrölyl, imidazolyl, tetrazolyl, triazolyl, thienyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazinyl, và purinyl. Các ví dụ không giới hạn về các hệ hai vòng heteroaryl từ 7 đến 11 cạnh gồm benzimidazolyl, quinolinyl, dihydro-2*H*-quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, indazolyl, thieno[2,3-*d*]pyrimidinyl, indolyl, isoindolyl, benzofuranly, benzopyranly, benzodioxolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, dihydroindolyl, azaindolyl, benzothiazolyl, benzpyrrolly, benzpyrazolyl, pyridopyrazolyl, dihydrobenzofuranly, benzothienyl, benzodioxanly, dihydrobenzo[1,4]dioxanly và benzo[1,3]dioxolyl.

Thuật ngữ “nguyên tử khác loại”, như được sử dụng ở đây, được hiểu là nguyên tử khác cacbon như O, N, và S.

Thuật ngữ “halogen” như được sử dụng trong bản mô tả này nghĩa là brom, clo, flo hoặc iot. Các thuật ngữ “được halogen hóa”, “được halogen hóa hoàn toàn hoặc một phần”; được flo hóa hoàn toàn hoặc một phần; “được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen”, gồm ví dụ, dẫn xuất mono, di hoặc tri halo trên một hoặc nhiều nguyên tử cacbon. Đối với alkyl, ví dụ không giới hạn có thể là $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, v.v..

Mỗi alkyl, aryl, xycloalkyl/vòng cacbon, dị vòng hoặc heteroaryl, hoặc các chất tương tự của chúng, được mô tả ở đây được hiểu là được halogen hóa tùy ý một phần hoặc hoàn toàn.

Các hợp chất theo sáng chế chỉ là các hợp chất mà được dự tính là ‘ổn định về mặt hóa học’ như sẽ được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rõ. Ví dụ, hợp chất mà có ‘hóa trị dao động’, hoặc ‘carbanion’ không phải là các hợp chất được dự tính bởi các phương pháp sáng tạo được bộc lộ ở đây.

Sáng chế bao gồm các dẫn xuất được dụng của hợp chất có công thức (I). “Dẫn xuất được dụng” chỉ este hoặc muối được dụng bất kỳ, hoặc hợp chất khác bất kỳ, mà khi sử dụng cho bệnh nhân, có khả năng tạo ra (trực tiếp hoặc gián tiếp) hợp chất hữu dụng cho sáng chế, hoặc sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính dược lý hoặc gốc có hoạt tính dược lý của nó. Sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính dược lý được hiểu là hợp chất bất kỳ của sáng chế có khả năng được chuyển hóa bằng hóa học hoặc enzym. Các chất này bao gồm, ví dụ, dẫn xuất hydroxyl hóa hoặc oxy hóa của các hợp chất theo sáng chế.

Các muối được dụng bao gồm các muối thu được từ các axit và các bazơ hữu cơ và vô cơ được dụng. Ví dụ về các axit thích hợp bao gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit perchloric, axit fumaric, axit maleic, axit phosphoric, axit glycolic, axit lactic, axit salixylic, axit succinic, axit toluen-p-sulfuric, axit tartaric, axit axetic, axit xitric, axit metansulfonic, axit formic, axit benzoic, axit malonic, axit naphtalen-2-sulfuric và axit benzensulfonic. Các axit khác, như axit oxalic, mặc dù bản thân chúng không phải là được dụng, có thể vẫn được sử dụng để điều chế các muối hữu dụng làm các chất trung gian để thu được các hợp chất và các muối cộng axit được dụng của chúng. Các muối thu được từ các bazơ thích hợp bao gồm muối kim loại kiềm (ví dụ, natri), kim loại kiềm thổ (ví dụ, magie), amoni và N-($\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl) $_4^+$.

Ngoài ra, phần mô tả còn bộc lộ việc sử dụng tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế. Tiền dược chất bao gồm các hợp chất, khi được chuyển hóa hóa học đơn giản, được cải biến để tạo ra hợp chất theo sáng chế. Các chuyển hóa hóa học đơn giản gồm thủy phân, oxy hóa và khử. Cụ thể là, khi cho bệnh nhân dùng một tiền dược chất, tiền dược chất này có thể được chuyển hóa thành hợp chất được bộc lộ trên đây, nhờ đó tạo ra tác dụng dược lý mong muốn.

Các hợp chất có công thức I có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp chung được mô tả dưới đây, các phương pháp này cũng tạo thành một phần của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Danh sách các chữ viết tắt

Ac	axetyl
ACN	axetonitril
aq.	nước/dung dịch nước
Boc	tert-butyloxycarbonyl
Boc ₂ O	di- <i>tert</i> -butyl dicacbonat
Bu	butyl
dba	dibenzylidenaxeton
Davephos	2-dimetylamino-2'-dixclohexylaminophosphinobiphenyl
DBA	dibenzylidenaxeton
DCM	diclometan
DIPEA	N,N-diisopropyletylamin
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetylamino-pyridin
DMA	N,N-dimetylxetamit
DME	1,2-dimetoxyetan
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamit
DMSO	dimetylsulphoxit
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen
EDC	1-(3-dimetylamino-propyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua
equiv.	đương lượng

ESI	ion hóa phun điện tử
Et	etyl
Et ₂ O	dietyl ete
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
h	giờ
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametyl-uroni hexaflophosphat
hept	heptan
HOBt	1-hydroxybenzotriazol
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
conc.	đậm đặc
LiHMDS	lithi bis(trimetylsilyl)amit
mCPBA	axit 3-cloperoxbenzoic
Me	metyl
MeOH	metanol
min	phút
MS	phổ khối
MTBE	metyl tert-butyl ete
NBS	<i>N</i> -bromo-sucxinimit
NIS	<i>N</i> -iodo-sucxinimit
NMP	<i>N</i> -metylpyrolidon
Rt	thời gian lưu (HPLC)
rt	nhiệt độ trong phòng
TBAF	tetrabutylamoni florua
TBDMS	tert-butyldimetylsilyl
TBME	tert-butylmetylete
TBTU	O-(benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametyl-uroni tetrafloborat
tBu	tert-butyl
TEA	trietylamin

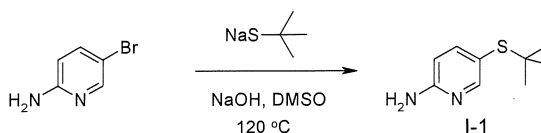
temp.	nhệt độ
<i>tert</i>	bậc ba
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TLC	sắc ký lớp mỏng
TsOH	axit p-toluensulphonic

Các phương pháp tổng hợp chung và tổng hợp các hợp chất trung gian

Các hợp chất của sáng chế có thể được điều chế theo các phương pháp và các ví dụ dưới đây và các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Trong mỗi ví dụ dưới đây, các nhóm R^1 đến R^7 là như được định nghĩa ở trên đối với công thức chung I trừ khi được lưu ý. Các điều kiện và thời gian phản ứng tối ưu có thể thay đổi tùy thuộc vào các chất phản ứng cụ thể được sử dụng. Trừ khi có quy định khác, dung môi, nhiệt độ, áp suất và các điều kiện phản ứng khác có thể dễ dàng được chọn bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Các quy trình cụ thể được nêu dưới đây. Các hợp chất trung gian được sử dụng trong các quy trình tổng hợp dưới đây có thể mua được trên thị trường hoặc dễ dàng điều chế được theo các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Quy trình phản ứng có thể được theo dõi bằng các phương pháp thông thường như sắc ký lớp mỏng (thin layer chromatography-TLC) hoặc phổ khối - sắc ký lỏng hiệu năng cao (high pressure liquid chromatography-mass spec - HPLC-MS). Các hợp chất trung gian và các sản phẩm có thể được tinh chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, gồm sắc ký cột, HPLC, TLC điều chế hoặc HPLC sơ bộ.

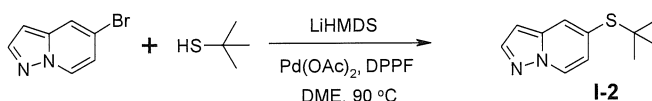
Các hợp chất trung gian

Điều chế 5-tert-butylsulfanyl-pyridin-2-ylamin (I-1)



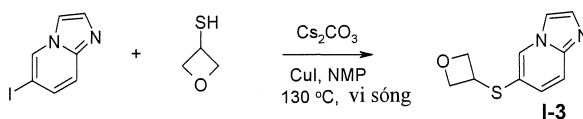
Hỗn hợp gồm 5-bromo-pyridin-2-ylamin (300 mg, 1,73 mmol) trong DMSO (3 mL) được bổ sung natri 2-metyl-2-propanthiolat (388 mg, 3,47 mmol) và NaOH (35 mg, 0,87 mmol). Hỗn hợp được khử khí bằng Ar trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung L-prolin (100 mg, 0,870 mmol) và CuI (330 mg, 1,73 mmol) và phản ứng được gia nhiệt đến 120°C trong 12 giờ trong bình gắn kín. Sau đó, phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, rót vào nước đá, và chiết bằng EtOAc (2x). Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra 200 mg 5-*tert*-butylsulfanyl-pyridin-2-ylamin (**I-1**) thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Điều chế 5-*tert*-butylsulfanyl-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin (I-2**)**



Dung dịch được khuấy chứa 5-bromo-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin (2,0 g, 10,1 mmol) trong DME (30 mL), ở 0°C, được bổ sung lithi bis(trimetylsilyl)amit ở dạng dung dịch 1M trong THF (24 mL, 25 mmol)). Trong một bình khác, paladi(II) axetat (227 mg, 1,01 mmol) và dppf (2,0 g, 3,6 mmol) được kết hợp trong DME (30 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, hai dung dịch này được kết hợp ở nhiệt độ trong phòng, và xử lý bằng 2-metyl-2-propanthiol (2,0 g, 22 mmol). Phản ứng được gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong 2 giờ. Sau đó, phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước, và chiết bằng EtOAc (2x). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh để tạo ra 1 g 5-*tert*-butylsulfanyl-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin (**I-2**).

Điều chế 6-(oxetan-3-ylsulfanyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin (I-3**)**



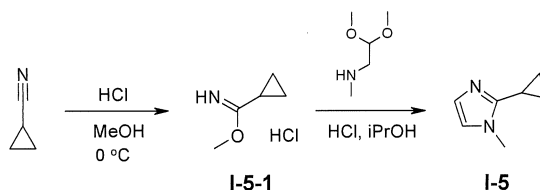
Hỗn hợp gồm 6-iodo-imidazo[1,2-*a*]pyridin (800 mg, 3,30 mmol), đồng iodua (62 mg, 0,33 mmol), xesi cacbonat (2,1 g, 6,6 mmol), NMP (8 mL), và oxetan-3-thiol

(325 mg, 3,6 mmol) được phun N₂ và đậy kín trong ống phản ứng vi sóng. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 130⁰C trong 30 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lọc qua xelit, và rửa bằng EtOAc. Nước lọc được pha loãng bằng nước, và chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh để tạo ra 283 mg 6-(oxetan-3-ylsulfanyl)-imidazo[1,2-a]pyridin (**I-3**).

Hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo cách giống như nêu trên bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu có bán trên thị trường:

Tert-butyl của axit 3-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-ylsulfanyl)-azetidin-1-carboxylic (**I-4**)

Điều chế 2-xyclopropyl-1-metyl-1H-imidazol (**I-5**)

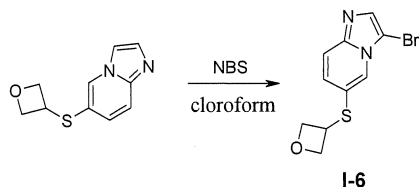


HCl 4N trong dioxan (7,3 mL, 29 mmol) ở 0⁰C được bổ sung từ từ xylopropan carbonitril (1 mL, 13,5 mmol) ở dạng dung dịch trong metanol khan (1,2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0-5⁰C trong 3 giờ, trong khoảng thời gian này kết tủa tạo ra. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và dung dịch được cô dưới áp suất giảm. MTBE (10 mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy trong vài phút, sau đó lọc để tạo ra 783 mg metyl este HCl của axit xyclopropanecarboximidic (**I-5-1**).

Huyền phù được khuấy chứa hợp chất **I-5-1** (0,50 g, 3,9 mmol) trong isopropanol (2,0 mL) được bổ sung (2,2-dimetoxy-etyl)-metyl-amin (0,50 mL, 4,0 mmol). Hỗn hợp trở thành gần như đồng nhất; sau đó kết tủa gelatin tạo ra. Hỗn hợp được làm ấm đến 80⁰C trong 4 giờ, sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 12 giờ nữa. Sau đó, HCl đặc (1,1 mL, 13 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được gia nhiệt đến 80⁰C trong 45 phút. Hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong

phòng, và rót vào dung dịch nước bão hòa NaHCO_3 (20 mL). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3x) và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và cô để tạo ra 212 mg 2-xyclopropyl-1-metyl-1H-imidazol (**I-5**).

Điều chế 3-bromo-6-(oxetan-3-ylsulfanyl)-imidazo[1,2-a]pyridin (I-6**)**



Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **I-3** (242 mg, 1,20 mmol) trong cloroform (4,2 mL) được bổ sung NBS (208 mg, 1,20 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh để tạo ra 294 mg 3-bromo-6-(oxetan-3-ylsulfanyl)-imidazo[1,2-a]pyridin (**I-6**).

Hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo cách giống như nêu trên bằng cách sử dụng hợp chất **I-4**: tert-butyl este của axit 3-(3-bromo-imidazo[1,2-a]pyridin-6-sulfonyl)-azetidin-1-carboxylic (**I-7**)

Hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo cách giống như nêu trên bằng cách sử dụng hợp chất **I-17**:

3-Bromo-6-(morpholin-4-sulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin (I-8**)**

Hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo cách giống như nêu trên bằng cách sử dụng hợp chất **I-18**

3-Bromo-6-metansulfonyl-imidazo[1,2-a]pyridin (I-9**)**

Hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo cách giống như nêu trên bằng cách sử dụng hợp chất **I-20**

3-Bromo-6-tert-butylsulfanyl-imidazo[1,2-a]pyridin (I-10**)**

Hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo cách giống như nêu trên bằng cách sử dụng hợp chất **I-23**

3-Bromo-5-(2-methyl-propan-2-sulfonyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin (I-11)

Hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo cách giống như nêu trên bằng cách sử dụng hợp chất **I-16**

3-Bromo-5-etansulfonyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin (I-12)

Hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo cách giống như nêu trên bằng cách sử dụng hợp chất **I-19**

3-Bromo-6-(4-methyl-piperazin-1-sulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin (I-13)

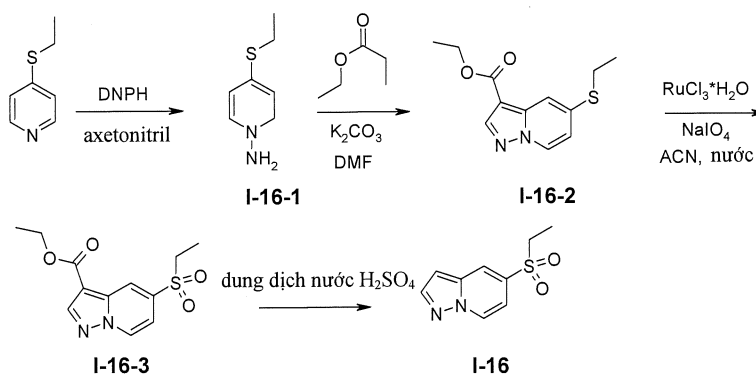
Hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo cách giống như nêu trên bằng cách sử dụng hợp chất **I-5**

5-Bromo-2-xyclopropyl-1-metyl-1H-imidazol (I-14)

Hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo cách giống như nêu trên bằng cách sử dụng hợp chất **I-32**

3-Bromo-6-[1-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-1-metyl-etyl]-imidazo[1,2-a]pyridin (I-15)

Điều chế 5-etansulfonyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin (I-16)



Dung dịch được khuấy chứa etylsulfanyl-pyridin (5,0 g, 36 mmol) trong axetonitril (50 mL), ở 0°C, được bổ sung 2,4-di-nitrophenyl hydroxyl amin (DNPH) (7,0 g, 35 mmol) theo vài phần. Phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng

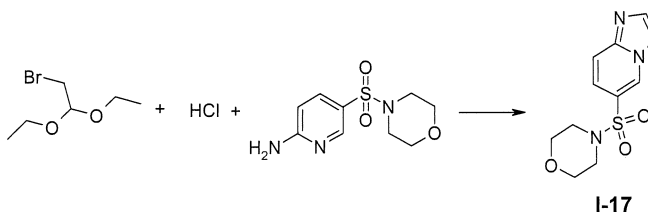
và sau đó gia nhiệt đến 40°C trong 15 giờ. Phản ứng được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 5,0 g 4-ethylsulfanyl-2H-pyridin-1-ylamin (**I-16-1**).

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **I-16-1** thô (5,0 g, 32 mmol) trong DMF (50 mL), được làm lạnh xuống 0°C, được bổ sung K₂CO₃ (4,0 g, 29 mmol). Hỗn hợp phản ứng được bổ sung, từng giọt, ethyl propionat (3,0 g, 29 mmol) và phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3x). Lớp hữu cơ thu gom được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2,0 g ethyl este của axit 5-ethylsulfanyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylic thô (**I-16-2**).

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **I-16-2** (1,0g, 4,0 mmol) trong hỗn hợp gồm axetonitril (5,0 mL) và nước (10,0 mL), làm lạnh xuống 0°C, được bổ sung rutheni(III)clorua hydrat (826 mg, 4,0 mmol) và natri metaperiodat (2,0 mg, 9,0 mmol). Sau 30 phút, phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 500 mg ethyl este của axit 5-etansulfonyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylic thô (**I-16-3**).

Dung dịch được khuấy chứa axit sulfuric (2,0 g) trong nước (4,0 mL), ở 0°C, được bổ sung từ từ hợp chất **I-16-3** (1,0 g, 3,6 mmol). Phản ứng được khuấy ở 90°C trong 2 giờ, sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến giá trị trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch NaOH 2N và sau đó chiết bằng DCM (2x). Các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh để tạo ra 298 mg 5-etansulfonyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin (**I-16**).

Điều chế 6-(morpholin-4-sulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin (**I-17**)



Hỗn hợp gồm bromoaxetaldehyt dietyl axetal (383 μ L, 2,50 mmol) và dung dịch nước HCl 2M (1,4 mL, 2,7 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm lạnh xuống 5°C và pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến pH 8 bằng cách bổ sung natri bicacbonat rắn. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 5-(morpholin-4-sulfonyl)-pyridin-2-ylamin (300 mg, 1,2 mmol) và dung dịch thu được được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm và pha loãng bằng EtOAc (10 mL). Hỗn hợp được nghiền bằng sóng siêu âm và lọc. Nước lọc được cô dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh để tạo ra 165 mg 6-(morpholin-4-sulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin (**I-17**).

Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo cách giống như nêu trên bằng cách sử dụng nguyên liệu có bán trên thị trường:

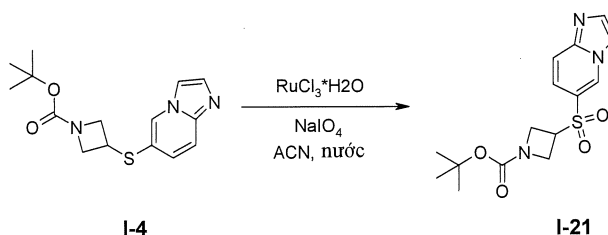
6-Metansulfonyl-imidazo[1,2-a]pyridin (**I-18**)

6-(4-Metyl-piperazin-1-sulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin (**I-19**)

Hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo cách giống như nêu trên bằng cách sử dụng hợp chất **I-1**

6-tert-Butylsulfonyl-imidazo[1,2-a]pyridin (**I-20**)

Điều chế tert-butyl este của axit 3-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-sulfonyl)-azetidin-1-carboxylic (I-21**)**



Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **I-4** (480 mg, 1,6 mmol) trong hỗn hợp gồm axetonitril (20 mL) và nước (10 mL), ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung rutheni(III) clorua hydrat (19 mg; 0,1 mmol) và natri metaperiodat (2,0 g, 9,4 mmol). Sau 1 giờ, phản ứng được chiết bằng EtOAc (3x), rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh để

tạo ra 100 mg tert-butyl este của axit 3-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-sulfonyl)-azetidin-1-carboxylic (**I-21**).

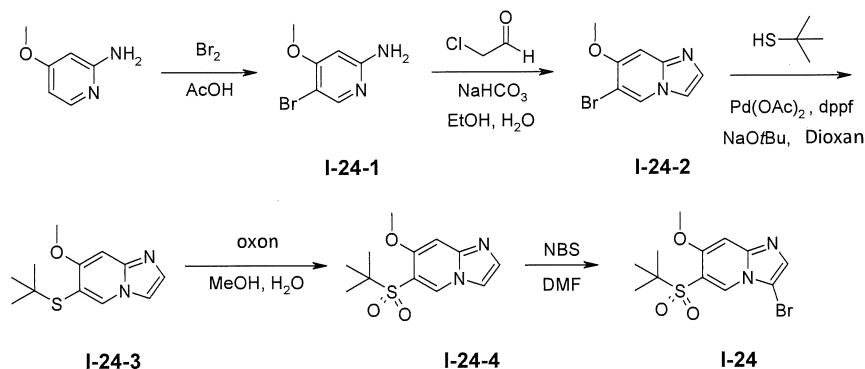
Hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo hợp chất trung gian nêu trên bằng cách sử dụng hợp chất **I-10**:

3-Bromo-6-(2-metyl-propan-2-sulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin (**I-22**)

Hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo hợp chất trung gian nêu trên bằng cách sử dụng hợp chất **I-2**

5-(2-Metyl-propan-2-sulfonyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin (**I-23**)

Điều chế 3-bromo-7-metoxi-6-(2-metyl-propan-2-sulfonyl)-imidazo[1,2-a]-pyridin (I-24**)**



Dung dịch được khuấy chứa 4-metoxypyridin-2-ylamin (15 g, 121 mmol) trong axit axetic (490 mL), ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung từ từ brom ở dạng dung dịch 1M trong axit axetic (120 mL, 120 mmol). Sau 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc và chất rắn thu gom được hòa tan trong EtOAc. Hỗn hợp được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa, tiếp đó là nước và sau đó là nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và nước lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 15,1 g 5-bromo-4-metoxypyridin-2-ylamin (**I-24-1**).

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **I-24-1** (15 g, 74 mmol) trong hỗn hợp 4:1 của etanol-nước (150 mL) được bổ sung dung dịch nước chứa cloaxetaldehyt (dung dịch nước 55%, 15 mL, 88,7 mmol), tiếp đó bổ sung NaHCO₃ rắn (7,4 g, 89 mmol). Dung dịch thu được được hồi lưu trong 4 giờ, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong

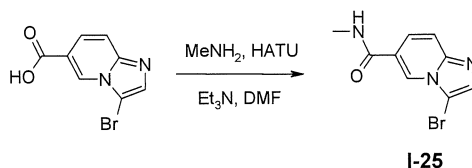
phòng, pha loãng bằng nước, và chiết bằng EtOAc (2x). Lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh để tạo ra 10,6 g 6-bromo-7-metoxymidazo [1,2-a]pyridin (**I-24-2**).

Huyền phù được khuấy chứa hợp chất **I-24-2** (13 g, 56 mmol) trong 1,4-dioxan (360 mL) được bổ sung NaOtBu (6,6 g, 69 mmol) và 2-metyl-2-propanthiol (7,74 g, 85,9 mmol). Hỗn hợp thu được được khử khí bằng Ar trong 5 phút, sau đó xử lý bằng Pd(OAc)₂ (250 mg, 1,14 mmol) và dppf (760 mg, 1,37 mmol). Phản ứng được gia nhiệt ở 90°C trong 12 giờ, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc. Nước lọc được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3x). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước, tiếp đó là nước muối, sau đó làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để tạo ra 10,4 g 6-tert-butylsulfanyl-7-metoxymidazo [1,2-a]pyridin (**I-24-3**).

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **I-24-3** (6,0 g, 25 mmol) trong hỗn hợp 1:1 của MeOH : nước (60 mL), ở 0°C, được bổ sung Oxone® (47 g, 76 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy kết hợp với làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc và đệm lọc được rửa bằng EtOAc. pH của nước lọc thu gom được điều chỉnh đến giá trị trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch NaHCO₃ bão hòa, sau đó chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh để tạo ra 6,0 g 7-metoxymidazo-6-(2-metyl-propan-2 sulfonyl) imidazol [1,2-a] pyridin (**I-24-4**).

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **I-24-4** (6,0 g, 18,6 mmol) trong DMF (30 mL) được bổ sung NBS (3,3 g, 18,6 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (4x), tiếp đó là nước muối, sau đó làm khô bằng Na₂SO₄ khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh để tạo ra 5,5 g 3-bromo-7-metoxymidazo-6-(2-metyl-propan-2-sulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin (**I-24**).

Điều chế metylamit của axit 3-bromo-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic (I-25)

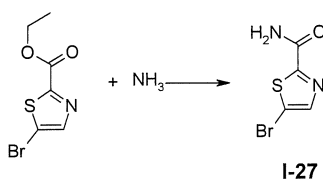


Dung dịch được khuấy chứa axit 3-bromo-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic (130 mg, 0,540 mmol) trong DMF (2,1 mL), ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung Et₃N (376 μ L, 2,7 mmol), tiếp đó là dung dịch metylamin trong EtOH (33% khối lượng, 101 mg, 1,1 mmol), và HATU (308 mg, 0,81 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, sau đó pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3x). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, tiếp đó là nước muối, sau đó làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel nhanh để tạo ra 83 mg metylamit của axit 3-bromo-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic.

Hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo cách giống như nêu trên bằng cách sử dụng amin có bán trên thị trường:

Dimetylamit của axit 3-bromo-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic (**I-26**)

Điều chế amit của axit 5-bromo-thiazol-2-carboxylic (I-27)

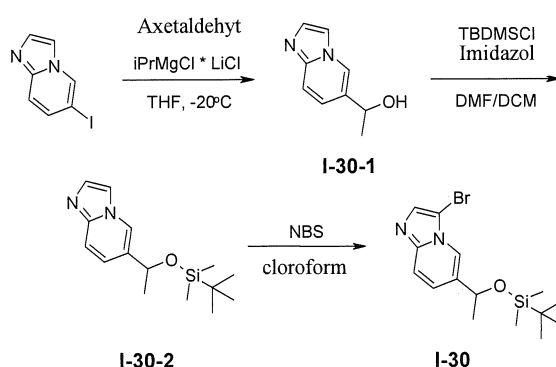


Dung dịch được khuấy chứa etyl este của axit 5-bromo-thiazol-2-carboxylic (100 mg, 0,42 mmol) được bổ sung vào dung dịch amoniac 7M trong MeOH (3,0 ml, 21 mmol). Phản ứng được khuấy ở 80⁰C trong 12 giờ trong bình gắn kín, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 88 mg amit của axit 5-bromo-thiazol-2-carboxylic (**I-28**).

Hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo cách giống như nêu trên bằng cách sử dụng amin có bán trên thị trường:

Metylamin của axit 5-bromo-thiazol-2-carboxylic (**I-29**)

Điều chế 3-bromo-6-[1-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-imidazo[1,2-a]pyridin (I-30**)**



Dung dịch được khuấy chứa 6-iodo-imidazo[1,2-a]pyridin (3,8 g, 16 mmol) trong THF (204 mL) ở -20°C được bổ sung $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ ở dạng dung dịch 1,3 M trong THF (14,5 mL, 18,8 mmol). Sau khi khuấy trong 20 phút, dung dịch chứa axetaldehyt 5M trong THF (4,1 mL, 20 mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được khuấy trong 5 phút ở -20°C và sau đó bể làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 1,5 giờ, phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat (2 mL) sau đó cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh để tạo ra 2,1 g 1-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-ethanol (**I-30-1**).

Hỗn hợp gồm hợp chất **I-30-1** (3,0 g, 18,5 mmol), TBDMSCl (4,0 g; 27 mmol), và imidazol (2,0 g, 30 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp 9:1 của DMF:DCM (60 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh để tạo ra 4,26 g 6-[1-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-imidazo[1,2-a]pyridin (**I-30-2**).

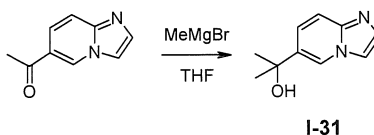
Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **I-30-2** (4,3 g, 15 mmol) trong cloroform (55 mL), ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung NBS (2,7 g, 15 mmol). Sau 25 phút, phản ứng được pha loãng bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và chiết bằng EtOAc (3x).

Các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel nhanh để tạo ra 5,3 g 3-bromo-6-[1-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-imidazo[1,2-a]pyridin (**I-30**).

Hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo cách giống như nêu trên bằng cách sử dụng aldehyt có bán trên thị trường:

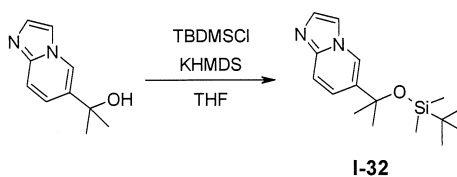
3-Bromo-6-[(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methyl]-imidazo[1,2-a]pyridin (**I-31**)

Điều chế 2-Imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-propan-2-ol (I-31**)**



Dung dịch được khuấy chứa 1-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-etanon (710 mg, 4,4 mmol) trong THF (35 mL), ở -78°C , được bổ sung MeMgBr ở dạng dung dịch trong THF (3M, 1,6 mL, 4,8 mmol). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp được làm ngừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, chiết bằng EtOAc (3x), và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh để tạo ra 576 mg 2-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-propan-2-ol (**I-31**).

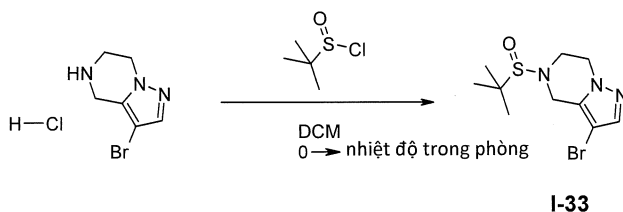
Điều chế 6-[1-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-methyl-ethyl]-imidazo[1,2-a]pyridin (I-32**)**



Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **I-31** (467 mg, 2,70 mmol) trong THF (6,0 mL), ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung, từng giọt, KHMDS ở dạng dung dịch trong toluen (0,5 M, 5,3 mL, 2,6 mmol). Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch chứa TBDMSCl (400 mg, 2,65 mmol) trong THF (4 mL). Sau 1,5 giờ, phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3x). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh để

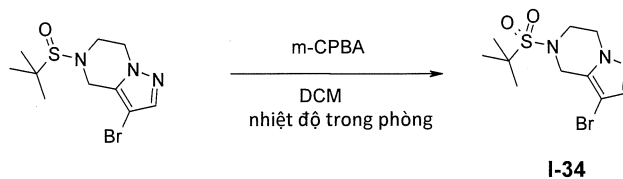
tạo ra 400 mg 6-[1-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-1-metyl-etyl]-imidazo[1,2-a]pyridin (**I-32**).

Điều chế 3-bromo-5-(2-metyl-propan-2-sulfinyl)-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrazin (I-33**)**



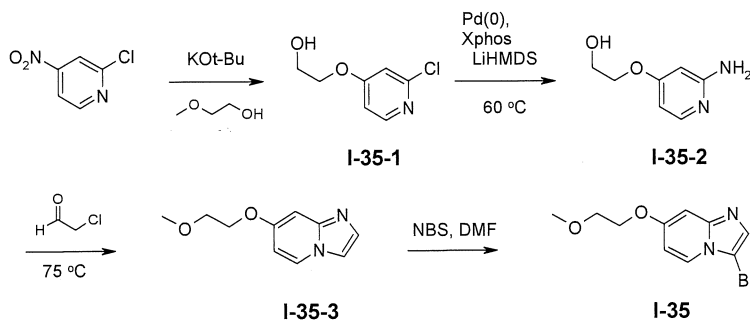
Hỗn hợp gồm 3-bromo-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrazin hydroclorua (0,90 g, 3,8 mmol) và trietylamin (2,3 g, 22,6 mmol) trong diclometan khan (20 mL), ở 0°C, được bổ sung 2-metyl-propan-2-sulfinyl clorua (1,3 g, 9,4 mmol). Sau khi khuấy 16 giờ, phản ứng được pha loãng bằng nước (5 mL) và chiết bằng DCM (3x). Các chất chiết hữu cơ thu gom được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel nhanh để tạo ra 0,9 g 3-bromo-5-(2-metyl-propan-2-sulfinyl)-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrazin (**I-33**).

Điều chế 3-bromo-5-(2-metyl-propan-2-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrazin (I-34**)**



Dung dịch chứa hợp chất **I-33** (0,9 g, 2,9 mmol) trong DCM khan (20 mL) được bổ sung mCPBA (0,76 g, 4,4 mmol). Sau khi khuấy trong 16 giờ, dung dịch nước natri sulfit bão hòa (2 mL) được bổ sung vào và phản ứng được khuấy trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được chiết bằng DCM (3 x 20 mL) và các chất chiết hữu cơ thu gom được làm khô (Na₂SO₄), lọc, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel nhanh để tạo ra 0,7 g 3-bromo-5-(2-metyl-propan-2-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrazin (**I-34**).

Điều chế 3-bromo-7-(2-metoxietoxy)imidazo[1,2-a]pyridin (I-35**)**



Dung dịch được khuấy chứa 2-clo-4-nitro-pyridin (8,0 g, 50 mmol) trong 2-metoxietanol (9,9 mL, 130 mmol), ở 0°C, được bổ sung KOt-Bu (6,2 g, 55 mmol) theo vài phần. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho phân bố giữa DCM và nước, và sau đó các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x) và lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄ khan, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 5,2 g 2-[(2-clo-4-pyridyl)oxy]etanol (**I-35-1**) được sử dụng trong các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

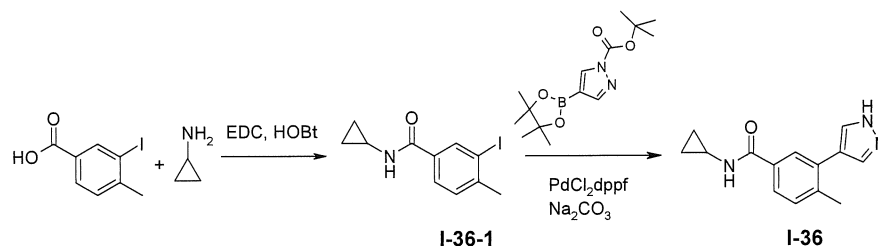
Hỗn hợp gồm hợp chất **I-35-1** (2,9 g, 15 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,28 g, 0,31 mmol), và X-Phos (0,29 g, 0,62 mmol) trong THF khô (30 mL) được khử khí bằng argon trong 10-15 phút. Hỗn hợp này được bổ sung, từng giọt, dung dịch chứa LiHMDS trong THF (32,5 mL, 32,6 mmol, 1M). Sau đó, hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 60°C. Sau 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và HCl 1M (20 mL, 20 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch thu được được rửa bằng MTBE (50 mL) và lớp hữu cơ được tách ra. Lớp nước được làm cho có tính bazơ đến pH ~11 bằng cách bổ sung dung dịch nước NaOH 6M, và sau đó chiết bằng EtOAc (3x). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước, làm khô bằng MgSO₄ khan, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2,1 g 2-[(2-amino-4-pyridyl)oxy]etanol (**I-35-2**) được sử dụng trong các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **I-35-2** (4,0 g, 24 mmol) trong THF (40 mL) được bổ sung dung dịch nước 2-cloaxetaldehyt (6,8 g, 48 mmol, dung dịch nước 55%). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 75°C trong bình kín trong 18 giờ. Sau đó, hỗn

hợp được làm nguội xuống nhiệt độ môi trường và được cho phân bố giữa EtOAc (3 x 50 mL) và dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (100 mL). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô bằng MgSO₄ khan, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 1,8 g 7-(2-metoxietoxy)imidazo[1,2-a]pyridin (**I-35-3**) được sử dụng trong các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **I-35-3** (1,3 g, 6,8 mmol) trong DMF (15 mL) được bổ sung NBS (1,2 g, 6,8 mmol) theo một phần. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 5 phút, sau đó pha loãng bằng dung dịch nước natri thiosulphat bão hòa (150 mL) và sau đó chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄ khan, cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh để tạo ra 1,1 g 3-bromo-7-(2-metoxietoxy)imidazo[1,2-a]pyridin (**I-35**).

Điều chế *N*-xyclopropyl-4-metyl-3-(1*H*-pyrazol-4-yl)benzamid (**I-36**)



Dung dịch được khuấy chứa axit 3-iodo-4-metyl-benzoic (42 g, 160 mmol) trong DMF (400 mL), ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung EDC HCl (92 g, 481 mmol), tiếp đó là HOBt (32 g, 240 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút, tiếp đó bổ sung xyclopropylamin (13,3 mL, 192 mmol) và DIPEA (140 mL, 802 mmol). Sau 16 giờ, phản ứng được làm ngừng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO₄ khan, và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được rửa bằng EtOAc 20% trong hexan (200 mL) để tạo ra 45g *N*-xyclopropyl-3-iodo-4-metyl-benzamid (**I-36-1**).

Dung dịch chứa hợp chất **I-36-1** (20 g, 66,4 mmol) trong 1,4-dioxan (500 mL), ở nhiệt độ môi trường, được bổ sung tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-carboxylat (23,4 g, 79,7 mmol), tiếp đó là Na₂CO₃ (21,1g,

199 mmol) và nước (150 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí và nạp lại nitơ hai lần. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (5,4 g, 6,6 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 110°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (tách rửa với 3% MeOH trong EtOAc) để tạo ra 15,2 g N-xyclopropyl-4-metyl-3-(1H-pyrazol-4-yl)benzamid (**I-36**).

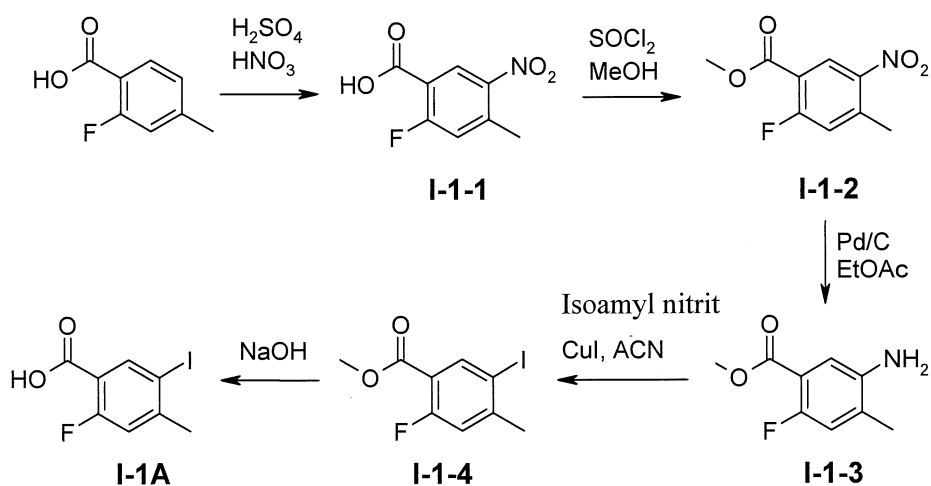
Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình chung nêu trên bằng cách sử dụng axit benzoic có bán trên thị trường:

N-xyclopropyl-2-flo-4-metyl-5-(1H-pyrazol-4-yl)benzamid (**I-37**)

4-clo-N-xyclopropyl-2-flo-5-(1H-pyrazol-4-yl)benzamid (**I-38**)

Axit benzoic ban đầu để điều chế hợp chất trung gian **I-37** được tạo ra theo cách sau đây:

Điều chế axit 2-flo-5-iodo-4-metyl-benzoic (**I-1A**)



Dung dịch được khuấy chứa axit 2-flo-4-metyl benzoic (26 g, 168 mmol) trong H_2SO_4 đặc (260 mL) được bổ sung từng giọt hỗn hợp nitrat hóa vừa mới điều chế [H_2SO_4 đặc (10,7 mL) + HNO_3 70% (11,9 mL)] ở 0°C trong 45 phút. Dung dịch thu được được khuấy trong 3 giờ ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được làm ngừng bằng nước đá. Dung dịch đồng nhất thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng MgSO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 30g axit 2-flo-4-metyl-5-nitro-benzoic thô (**I-1-1**).

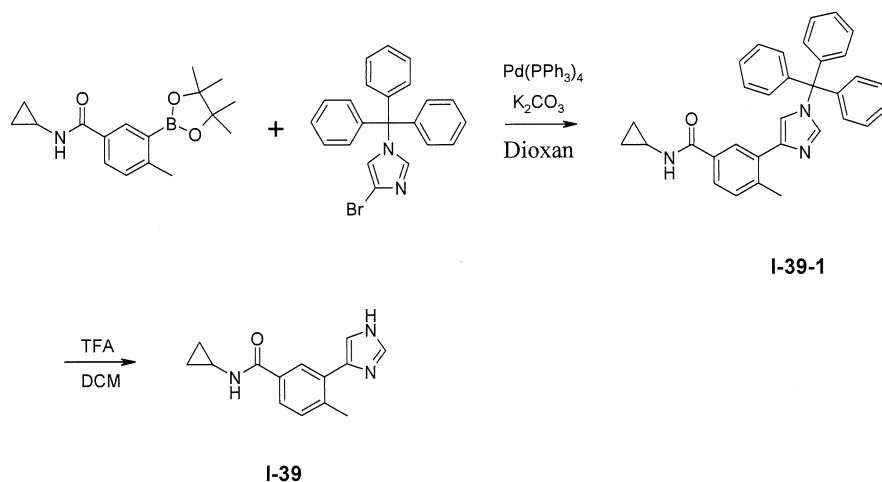
Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **I-1-1** (30 g, 150 mmol) trong metanol (300 mL) được bổ sung thionyl clorua (22,5 mL, 301 mmol) từng giọt ở 10°C. Dung dịch thu được được làm ấm đến nhiệt độ hồi lưu. Sau 12 giờ, dung môi được cô dưới áp suất giảm và cặn thô được cho phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước, nước muối, làm khô bằng MgSO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 30 g methyl 2-flo-4-metyl-5-nitro-benzoat (**I-1-2**).

Dung dịch chứa methyl **I-1-2** (30 g, 141 mmol) trong metanol (600 mL) được nạp vào bình áp suất Parr 2 lít. Sau đó, paladi, 10% trên cacbon (3 g, 28 mmol), được bổ sung vào trong khí quyển nitơ. Bình phản ứng Parr được đặt trong khí quyển hydro (45 psi (310,26 KPa)). Sau 12 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và nước lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 26 g methyl 5-amino-2-flo-4-metyl-benzoat (**I-1-3**).

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **I-1-3** (26 g, 142 mmol) trong axetonitril (540 mL) ở -5°C được bổ sung từng giọt isoamyl nitrit (21,7 g, 184 mmol). Sau 5 phút, đồng (I) iodua (56 g, 369 mmol) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp thu được được gia nhiệt từ từ đến 65°C trong 2 giờ. Dung dịch được lọc qua xelit và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Sắc ký cột nhanh (silical gel, tách rửa với 5% etyl axetat trong hexan) tạo ra 20 g methyl 2-flo-5-iodo-4-metyl-benzoat (**I-1-4**).

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **I-1-4** (20g, 68 mmol) trong THF: MeOH: H₂O (1:1:1, 300 mL) được bổ sung NaOH rắn (4g, 102 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch thu được được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được cô dưới áp suất giảm và cặn được pha loãng bằng nước (500 mL) và rửa bằng etyl axetat (2x 150 mL). pH của lớp nước được điều chỉnh đến pH 2 bằng cách bổ sung dung dịch nước HCl 10% và sau đó chiết bằng DCM (3 x 150 mL). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước (2 x 100 mL), nước muối (200 mL), làm khô bằng MgSO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra axit 2-flo-5-iodo-4-metyl-benzoic (**I-1A**).

Điều chế *N*-Xyclopropyl-3-(1*H*-imidazol-4-yl)-4-metyl-benzamit (I-39**)**



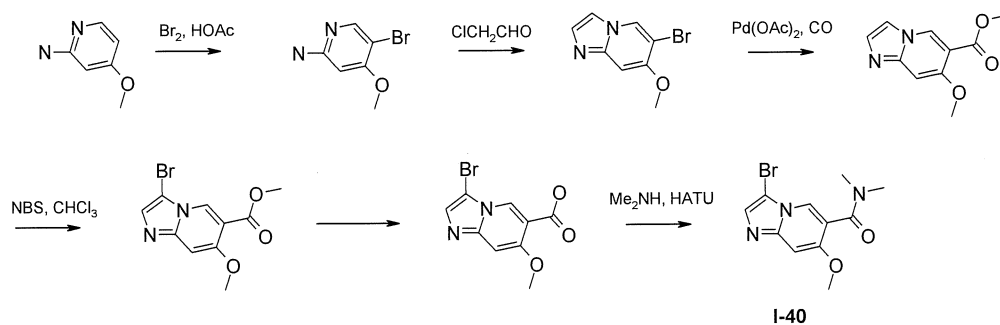
Hỗn hợp gồm N-Xyclopropyl-4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzamid (1,0 g; 3,2 mmol), 4-Bromo-1-trityl-1H-imidazol (1,4 g; 3,54 mmol), dung dịch K_2CO_3 2M trong nước (4,0 ml; 8,05 mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (428,0 mg; 0,37 mmol) trong dioxan (13,4 ml) được khử khí và nạp lại nitơ trong lọ vi sóng. Phản ứng được gia nhiệt trong thiết bị phản ứng vi sóng ở 130°C trong 30 phút. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel nhanh để tạo ra N-Xyclopropyl-4-metyl-3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-benzamid **I-39-1** (1,0g).

Dung dịch chứa hợp chất **I-39-1** (1g; 2,1 mmol) trong diclometan (11,7 ml) được bổ sung TFA (2,0 ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. 0,5 mL TFA nữa được bổ sung vào và phản ứng được khuấy trong 1 giờ nữa. pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến pH 8 bằng cách bổ sung dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh để tạo ra hợp chất (**I-39**) nêu ở đề mục (500mg).

Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình chung nêu trên bằng cách sử dụng axit benzoic có bán trên thị trường:

N-xyclopropyl-2-flo-4-metyl-5-(1H-imidazol-4-yl)benzamid (**I-39-2**)

Điều chế dimetylamit của axit 3-bromo-7-metoxymidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic (*I-40*)



Dung dịch chứa 4-Metoxy-pyridin-2-ylamin (45 g; 0,362 mol; 1,0 đương lượng) trong HOAc (1000 mL) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa Br₂ (57,9 g; 0,362 mol; 1,0 đương lượng) trong HOAc (260 mL) trong vòng 0,5 giờ. Một lượng lớn chất rắn màu trắng được tạo ra. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 18°C trong 1,5 giờ. Sau khi lọc, bánh lọc được hấp thu bằng EtOAc (1500 mL) và rửa bằng NaHCO₃ bão hòa (500 mLx2), nước (300 mL) và nước muối (200 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô để tạo ra 5-Bromo-4-metoxy-pyridin-2-ylamin (53,0 g; 0,261 mol) ở dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Dung dịch chứa 5-Bromo-4-metoxy-pyridin-2-ylamin (53 g, 0,261 mol, 1,0 đương lượng) trong EtOH:H₂O = 4:1 (500 mL) được bổ sung clo-axetaldehyt (24,589 g, 0,313 mol, 1,2 đương lượng), sau đó NaHCO₃ (26,3 g, 0,313 mol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 90°C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung môi hữu cơ được làm bay hơi. Cặn được chiết bằng DCM (200 mL x 3). Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (DCM:MeOH=50:1) để tạo ra hợp chất 6-Bromo-7-metoxy-imidazo[1,2-a]pyridin (39 g, 66%) ở dạng chất rắn màu nâu.

Dung dịch chứa 6-Bromo-7-metoxy-imidazo[1,2-a]pyridin (34,9 g, 0,154 mol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (350 ml) và toluen (350 ml) được bổ sung TEA (23 g, 0,231 mol, 1,5 đương lượng), sau đó Pd(dppf)Cl₂ (11,2 g, 0,015 mol, 0,1 đương lượng) được bổ sung dưới khí quyển N₂. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 80°C dưới khí quyển CO (3 MPa) trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM) và rửa bằng PE:EA=1:1 (20 mL) để tạo ra methyl este của axit 7-metoxy-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic (20 g, 63%) ở dạng chất rắn màu nâu.

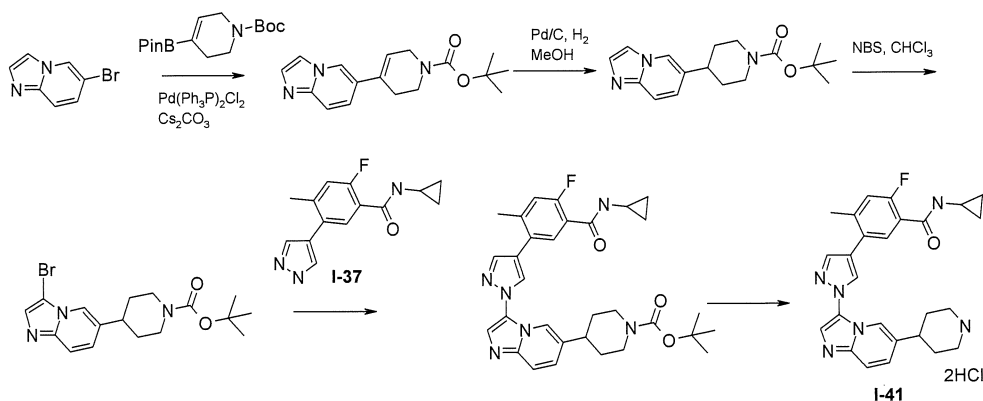
Dung dịch chứa methyl este của axit 7-Metoxy-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic (20 g, 97 mmol, 1,0 đương lượng) trong CHCl₃ (400 ml) được bổ sung NBS (17 g, 97 mmol, 1,0 đương lượng) ở -10°C dưới khí quyển N₂. Dung dịch thu

được được làm ấm đến 0°C và khuấy trong 20 phút. Sau khi pha loãng bằng DCM (400 mL), dung dịch thu được được rửa bằng nước (200 mL x 2) và nước muối (300 mL). Lớp hữu cơ được tách, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn được rửa bằng hỗn hợp dung môi PE: EA=1:1 (500 mL) và DCM (100 mL) để tạo ra hợp chất metyl este của axit 3-Bromo-7-metoxymidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic (15,5 g, 54 mmol) ở dạng chất rắn màu nhạt.

Metyl este của axit 3-bromo-7-metoxymidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic (2 g, 7 mmol) được hòa tan trong THF (40 mL), sau đó 3,5 mL dung dịch nước HCl 6N được bổ sung vào. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 2 ngày. 3,5 mL HCl 6N nữa được bổ sung vào. Phản ứng được gia nhiệt trong một ngày nữa. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, dung môi được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô axit 3-Bromo-7-metoxymidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic ở dạng muối HCl (2,2 g, 60%).

Muối HCl nêu trên của axit 3-Bromo-7-metoxymidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic (2,2 g) được trung hòa bằng NaHCO₃ bão hòa cho đến khi pH=7. Chất rắn được lọc và rửa bằng nước. Chất rắn được làm khô dưới chân không cao. Sau đó, được hòa tan trong DMF (20 mL), Et₃N (3 mL, 21 mmol) và dimethylamin HCl (700 mg, 8,6 mmol) được bổ sung vào, tiếp đó bổ sung HATU (2,4 g, 6,4 mmol). Việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được bổ sung nước, chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-10% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất dimethylamit của axit 3-Bromo-7-metoxymidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic (**I-40**) (1,24 g, 76%).

Điều chế N-cyclopropyl-2-fluoro-4-methyl-5-[1-(6-piperidin-4-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamid di-hydroclorua (I-41**)**



Hỗn hợp gồm 6-Bromo-imidazo[1,2-a]pyridin (20 g, 0,102 mol, 1,0 đương lượng), este boronic (37,66 g, 0,122 mol, 1,2 đương lượng) và Cs_2CO_3 (65,98 g, 0,203 mol, 2,0 đương lượng) trong dioxan (300 mL) và H_2O (30 mL) được bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (7,13 g, 0,01 mol, 0,1 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2 . Hỗn hợp được gia nhiệt đến 100°C và khuấy trong 15 giờ dưới N_2 . TLC và LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Phản ứng được lọc qua đệm xelit và rửa bằng DCM (3 x 500 mL). Nước lọc được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (DCM:MeOH = 100:1 đến 30:1) để tạo ra tert-butyl este của axit 4-Imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (26 g, 0,087 mol) ở dạng dầu màu nâu.

Dung dịch chứa tert-butyl este của axit 4-Imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (52 g, 173,7 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (3000 mL) được bổ sung 10% Pd/C (20 g) dưới Ar_2 . Hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới H_2 (50 psi) ở 20°C trong 10 giờ. Hỗn hợp được lọc qua đệm xelit và rửa bằng MeOH (1500 mL), nước lọc được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (DCM:MeOH = 300:1 đến 20:1) thành tert-butyl este của axit 4-Imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-piperidin-1-carboxylic (50 g, 165,9 mmol) ở dạng dầu màu nâu.

Dung dịch được khuấy chứa tert-butyl este của axit 4-Imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-piperidin-1-carboxylic (1,5 g, 5 mmol) trong cloroform (15 mL) được bổ sung NBS (890 mg, 5 mmol). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó được cô. Cặn được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng NaHCO_3 , H_2O , nước muối và cô để tạo ra phần còn lại, phần này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (25 g, 0-80% EtOAc/heptan), tiếp đó sắc ký pha đảo (100 g, 10-100% $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$, cả hai chứa axit formic 0,5%) để tạo ra hợp chất tert-butyl của axit 4-(3-Bromo-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-piperidin-1-carboxylic (1,6 g, 85%).

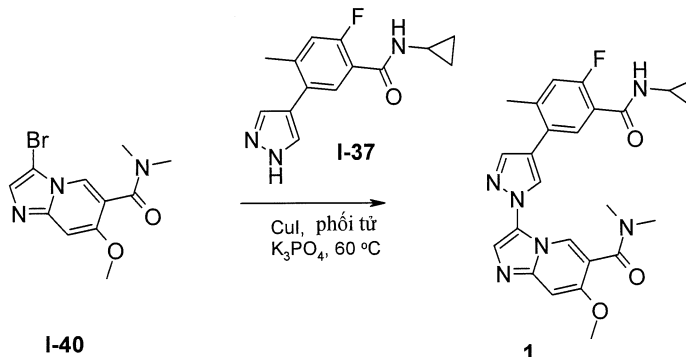
Tert-butyl của axit 4-(3-Bromo-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-piperidin-1-carboxylic (1,55 g, 4,1 mmol), hợp chất **I-37** (1,3 g, 4,9 mmol), CuI (388 mg, 2,0 mmol), K_3PO_4 (1,7 g, 8,2 mmol) và trans-dimethylaminocyclohexan (463 mg, 3,3 mmol) được tạo huyền phù trong DMF (15 mL) và hỗn hợp được phun Ar . Hỗn hợp này sau đó

được gia nhiệt đến 65°C và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng H₂O, nước muối và cô để tạo ra phần cặn, phần này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (50 g, 0-100% EtOAc/heptan) để tạo ra hợp chất tert-butyl este của axit 4-{3-[4-(5-Xyclopropylcarbamoyl-4-flo-2-methyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl}-piperidin-1-carboxylic (1,4 g, 62%).

Dung dịch được khuấy và làm lạnh (0°C) chứa tert-butyl este của axit 4-{3-[4-(5-Xyclopropylcarbamoyl-4-flo-2-methyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl}-piperidin-1-carboxylic (1,4 g, 2,5 mmol) trong DCM (15 mL) và MeOH (5 mL) được bổ sung HCl 4N trong dioxan (10 mL). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch được cô để tạo ra phần cặn, phần này được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất **I-41** (1,32 g, 99%)

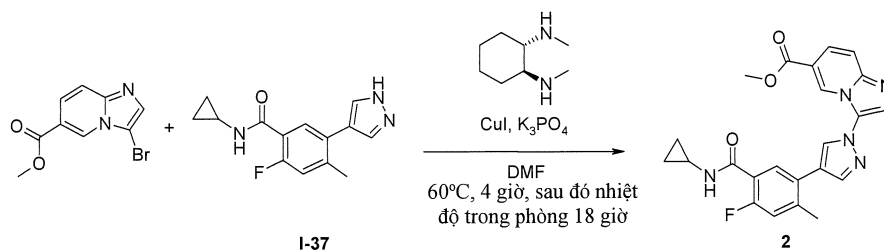
Các hợp chất cuối

Ví dụ 1: dimetylaminit của axit 3-[4-(5-Xyclopropylcarbamoyl-4-flo-2-methyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-7-metoxi-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic



Hợp chất **I-40** (217 mg, 0,7 mmol), hợp chất **I-37** (170 mg, 0,7 mmol), CuI (50 mg, 0,3 mmol), K₃PO₄ (278 mg, 1,3 mmol) và trans-dimetylaminooxyclohexan (74 mg, 0,5 mmol) được tạo huyền phù trong DMF (10 mL) và hỗn hợp được phun Ar. Hỗn hợp này sau đó được gia nhiệt đến 60°C trong 6 giờ, sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được lọc, rửa bằng EtOAc và cô. Phần cặn được bổ sung nước, chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (5-50% ACN trong nước với axit formic). Các phân đoạn tinh khiết được kết hợp và cô. Cặn được hòa tan trong MeOH và cho đi qua hộp chứa bicarbonat để tạo ra hợp chất **1** ở dạng chất rắn màu trắng (75 mg, 24%).

Ví dụ 2: methyl este của axit 3-[4-(5-Xyclopropylcarbamoyl-4-flo-2-metyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic



Hỗn hợp gồm methyl este của axit 3-bromo-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic (492 mg, 1,93 mmol), hợp chất **I-37** (500 mg, 1,93 mmol), kali phosphat (819 mg, 3,86 mmol), *trans*-N,N'-dimetyl-xyclohexan-1,2-diamin (0,2 ml, 1,54 mmol) trong DMF khan (8,0 ml) được khử khí bằng nitơ. Hỗn hợp này được bổ sung CuI (147 mg, 0,77 mmol). Phản ứng được đặt dưới khí quyển nitơ và phản ứng được gia nhiệt ở 60°C trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ. Sau đó, phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước, sau đó là nước muối, và làm khô bằng natri sulfat. Sau đó, dung dịch được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel nhanh để tạo ra 374 mg hợp chất (**2**) nêu ở đề mục.

Các hợp chất sau đây được điều chế theo cách tương tự với **Ví dụ 2** bằng cách sử dụng heteroaryl bromua có bán trên thị trường và/hoặc các hợp chất trung gian được mô tả ở đây:

Metylmit của axit 3-[4-(5-Xyclopropylcarbamoyl-2-metyl-phenyl)-imidazol-1-yl]-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic (**3**)

4-clo-N-xyclopropyl-2-flo-5-(1-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamid (**5**)

4-clo-N-xyclopropyl-2-flo-5-(1-imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamid (**6**)

5-[1-(2-Axetyl-amino-thiazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-clo-N-xyclopropyl-2-flo-benzamid (**7**)

5-[1-(8-Amino-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-clo-N-xyclopropyl-2-flo-benzamit (8)

4-clo-N-xyclopropyl-2-flo-5-[1-(6-metoxymidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamit (9)

4-clo-N-xyclopropyl-2-flo-5-{1-[6-(2-metylpropan-2-sulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-benzamit (10)

4-clo-N-xyclopropyl-2-flo-5-(1-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamit (11)

4-clo-N-xyclopropyl-2-flo-5-(1-imidazo[1,2-a]pyrazin-6-yl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamit (12). *Lưu ý: thu được ở dạng sản phẩm phụ bắt đầu từ 6-bromo-3-iodoimidazo[1,2-a]pyrazin, và phản ứng được thực hiện ở 100°C trong 18 giờ.*

N-xyclopropyl-3-(1-imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl-1H-pyrazol-4-yl)-4-metylbenzamit (13)

3-[1-(2-Axetylamino-thiazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-xyclopropyl-4-metylbenzamit (14)

N-xyclopropyl-3-(1-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl-1H-pyrazol-4-yl)-4-metylbenzamit (15)

3-[1-(2-Axetylamino-thiazol-5-yl)-1H-imidazol-4-yl]-N-xyclopropyl-4-metylbenzamit (17)

N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[6-(2-metylpropan-2-sulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-benzamit (19)

N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[6-(2-metylpropan-2-sulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-benzamit (20). *Lưu ý: thu được ở dạng sản phẩm phụ từ quá trình điều chế hợp chất 19 khi phản ứng được thực hiện ở 100°C trong 18 giờ.*

4-clo-N-xyclopropyl-2-flo-5-[1-(6-metansulfonyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamit (21)

N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[6-(2-metylpropan-2-sulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-imidazol-4-yl}-benzamit (22)

N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[6-(oxetan-3-ylsulfanyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-benzamit (23)

Amit của axit 5-[4-(2-clo-5-xyclopropylcarbamoyl-4-flo-phenyl)-pyrazol-1-yl]-thiazol-2-carboxylic (**25**)

Metylmit của axit 5-[4-(2-clo-5-xyclopropylcarbamoyl-4-flo-phenyl)-pyrazol-1-yl]-thiazol-2-carboxylic (**26**)

N-xyclopropyl-3-[1-(6-etansulfonyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-metyl-benzamit (**27**)

N-xyclopropyl-3-{1-[7-metoxi-6-(2-metyl-propan-2-sulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-4-metyl-benzamit (**28**). *Lưu ý: thu được ở dạng sản phẩm phụ trong quá trình điều chế hợp chất 35 khi phản ứng được thực hiện ở 100⁰C trong 18 giờ.*

N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[5-(2-metyl-propan-2-sulfonyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-benzamit (**29**)

N-xyclopropyl-3-[1-(6-etansulfonyl-7-metoxi-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-metyl-benzamit (**30**). *Lưu ý: thu được ở dạng sản phẩm phụ khi phản ứng được thực hiện ở 100⁰C trong 18 giờ.*

N-xyclopropyl-3-[1-(7-etoxi-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-metyl-benzamit (**31**)

N-xyclopropyl-2-flo-5-(1-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-4-metyl-benzamit (**32**)

N-xyclopropyl-2-flo-4-metyl-5-{1-[6-(2-metyl-propan-2-sulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-benzamit (**33**)

N-xyclopropyl-2-flo-5-[1-(6-metoxi-imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-metyl-benzamit (**34**)

N-xyclopropyl-3-{1-[7-metoxi-6-(2-metyl-propan-2-sulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-4-metyl-benzamit (**35**)

N-xyclopropyl-2-flo-4-metyl-5-{1-[6-(morpholin-4-sulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-benzamit (**36**)

N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[6-(morpholin-4-sulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-benzamit (**37**)

N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[6-(4-metyl-piperazin-1-sulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-benzamit (**38**)

N-xyclopropyl-2-flo-4-metyl-5-{1-[6-(4-metyl-piperazin-1-sulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-benzamid (39)

Dimetylamid của axit 3-[4-(5-Xyclopropylcarbamoyl-2-metyl-phenyl)-imidazol-1-yl]-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic (41)

3-(1'-tert-Butyl-1'H-[1,4']bipirazolyl-4-yl)-N-xyclopropyl-4-metyl-benzamid (42)

N-xyclopropyl-4-metyl-3-(1-thiazol-5-yl-1H-pyrazol-4-yl)-benzamid (43)

3-[1-(2-Xyclobutoxy-thiazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-xyclopropyl-4-metyl-benzamid (44)

3-{1-[2-(Xyclopropancarbonyl-amino)-thiazol-5-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-N-xyclopropyl-4-metyl-benzamid (45)

N-xyclopropyl-4-metyl-3-[1-(2-morpholin-4-yl-thiazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamid (46)

N-xyclopropyl-4-metyl-3-[1-(2-phenyl-thiazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamid (47)

N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[2-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-thiazol-5-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-benzamid (48)

N-xyclopropyl-4-metyl-3-[1-(2-pyrolidin-1-yl-thiazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamid (49)

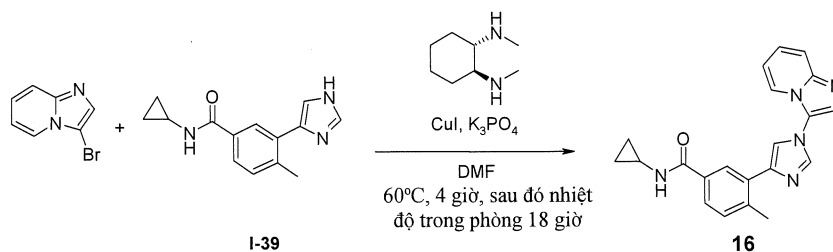
N-xyclopropyl-4-metyl-3-[1-(2-piperidin-1-yl-thiazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamid (50)

N-xyclopropyl-3-[1-(2-hydroxymetyl-3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-metyl-benzamid (53)

N-xyclopropyl-4-metyl-3-[1-(5-metyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamid (54)

N-xyclopropyl-3-[1-(2,3-dimetyl-3H-imidazol-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-metyl-benzamid (55)

Vi dụ 16: *N-xyclopropyl-3-(1-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl-1H-imidazol-4-yl)-4-metyl-benzamid*

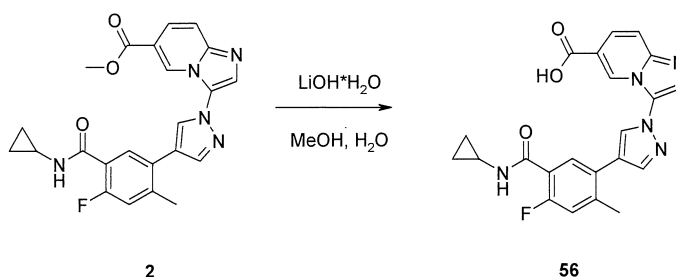


Hỗn hợp gồm methyl este của axit 3-bromo-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic (43 mg, 0,22 mmol), hợp chất **I-39** (0,63 mg, 0,26 mmol), kali phosphat (0,93 mg, 0,44 mmol), *trans*-N,N'-dimetyl-xyclohexan-1,2-diamin (0,03 mL, 0,18 mmol) trong DMF khan (1,0 ml) được khử khí bằng nitơ. Hỗn hợp này được bổ sung CuI (0,17 mg, 0,09 mmol). Phản ứng được đặt dưới khí quyển nitơ và phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 24 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3x 50 mL). Các lớp hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước, sau đó là nước muối, và làm khô bằng natri sulfat. Sau đó, dung dịch được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel nhanh để tạo ra 0,17mg hợp chất (**16**) nêu ở đề mục.

Các hợp chất sau đây được điều chế theo cách tương tự với **Ví dụ 16** bằng cách sử dụng heteroaryl bromua có bán trên thị trường và/hoặc các hợp chất trung gian được mô tả ở đây:

Methyl este của axit 3-[4-(5-Xyclopropylcarbamoyl-2-metyl-phenyl)-imidazol-1-yl]-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic (**40**)

Ví dụ 56: axit 3-[4-(5-Xyclopropylcarbamoyl-4-flo-2-metyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic



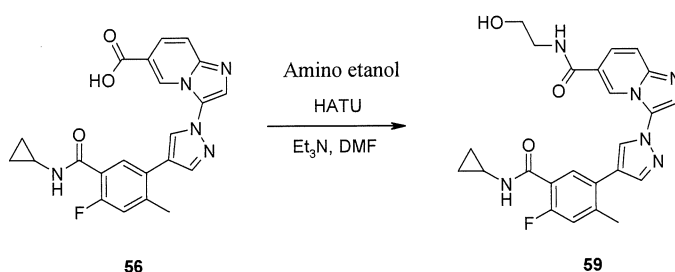
Huyền phù chứa hợp chất **2** (354 mg, 0,82 mmol) trong metanol (15 ml) và nước (5 ml) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (274 mg, 6,53 mmol). Phản ứng dần dần trở nên trong sau 2 giờ và được khuấy trong 18 giờ. Sau đó, phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Cặn được bổ sung dung dịch nước HCl 2M (3 mL) và hỗn hợp được cô để tạo ra 610 mg hợp chất nêu ở đề mục (**56**). Cặn được sử dụng trong các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Các hợp chất sau đây được điều chế theo cách tương tự với quy trình được mô tả trong **Ví dụ 56** bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian được mô tả ở đây:

Axit 3-[4-(5-Xyclopropylcarbamoyl-2-metyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic (**57**)

Axit 3-[4-(5-Xyclopropylcarbamoyl-2-metyl-phenyl)-imidazol-1-yl]-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic (**58**)

Ví dụ 59: (2-hydroxy-etyl)-amit của axit 3-[4-(5-Xyclopropylcarbamoyl-4-fluor-2-metyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic:



Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **56** (178 mg, độ tinh khiết 56%, 0,24 mmol) trong DMF (3,7 ml) được bổ sung Et₃N (0,10 mL, 0,72 mmol), aminoetanol (29 mg, 0,48 mmol), và HATU (136 mg, 0,36 mmol). Sau 18 giờ, phản ứng được tinh chế bằng HPLC pha đảo, tiếp đó sắc ký cột silicagel nhanh để tạo ra 82 mg hợp chất (**59**) nêu ở đề mục.

Các hợp chất sau đây được điều chế theo cách tương tự với **Ví dụ 59** bằng cách sử dụng amin có bán trên thị trường:

(2-methylamino-etyl)-amit của axit 3-[4-(5-Xyclopropylcarbamoyl-4-flo-2-metyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic (**60**)

(2-hydroxy-etyl)-amit của axit 3-[4-(5-Xyclopropylcarbamoyl-2-metyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-imidazo[1,2-a]pyridin-7-carboxylic (**61**)

Amit của axit 3-[4-(5-Xyclopropylcarbamoyl-2-metyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-imidazo[1,2-a]pyridin-7-carboxylic (**62**)

(2-methylamino-etyl)-amit của axit 3-[4-(5-Xyclopropylcarbamoyl-2-metyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-imidazo[1,2-a]pyridin-7-carboxylic (**63**)

N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[6-(morpholin-4-carbonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-benzamid (**64**)

N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[6-(4-metyl-piperazin-1-carbonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-benzamid (**65**)

Dimetylamid của axit 3-[4-(5-Xyclopropylcarbamoyl-2-metyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic (**66**)

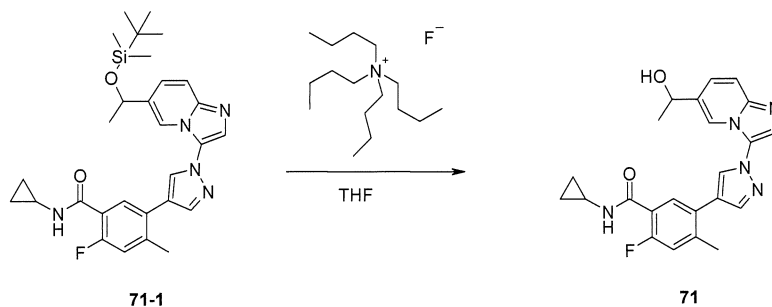
Metylamid của axit 3-[4-(5-Xyclopropylcarbamoyl-2-metyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic (**67**)

Metylamid của axit 3-[4-(5-Xyclopropylcarbamoyl-2-metyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-imidazo[1,2-a]pyridin-7-carboxylic (**68**)

Dimetylamid của axit 3-[4-(5-Xyclopropylcarbamoyl-4-flo-2-metyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic (**69**)

N-xyclopropyl-2-flo-4-metyl-5-{1-[6-(4-metyl-piperazin-1-carbonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-benzamid (**70**)

Ví dụ 71: *N-xyclopropyl-2-flo-5-{1-[6-(1-hydroxy-etyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-4-metyl-benzamid*



5-(1-{6-[1-(*tert*-Butyl-dimetyl-silanyloxy)-etyl]-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl}-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-xyclopropyl-2-flo-4-metyl-benzamit (**71-1**) được điều chế theo **Ví dụ 2** bằng cách sử dụng hợp chất trung gian **I-30**.

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **71-1** (100 mg, 0,16 mmol) trong THF (4 mL) được bổ sung tetrabutylamoni florua ở dạng dung dịch trong THF (1M, 160 μ L, 0,16 mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel nhanh. Nguyên liệu đã tách còn được tinh chế bằng sắc ký pha đảo điều chế để tạo ra 66mg hợp chất (**71**) nêu ở đề mục.

Các hợp chất sau đây được điều chế theo cách giống như quy trình được mô tả trong **Ví dụ 71** bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian được mô tả ở đây.

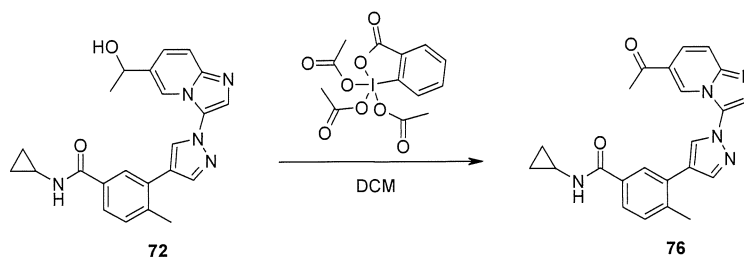
N-xyclopropyl-3-{1-[6-(1-hydroxy-etyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl}-4-metyl-benzamit (**72**)

N-xyclopropyl-3-(1-{6-[hydroxy-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metyl]-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl}-1*H*-pyrazol-4-yl)-4-metyl-benzamit (**73**)

N-xyclopropyl-3-{1-[6-(1-hydroxy-etyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-1*H*-imidazol-4-yl}-4-metyl-benzamit (**74**)

N-xyclopropyl-2-flo-5-{1-[6-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl}-4-metyl-benzamit (**75**)

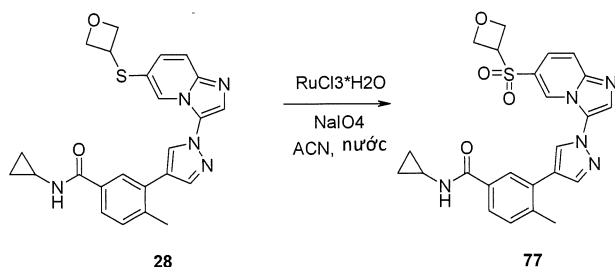
Ví dụ 76: 3-[1-(6-Axetyl-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-*N*-xyclopropyl-4-metyl-benzamit



Dung dịch chứa hợp chất **72** (660 mg, 1,6 mmol) trong DCM khan (30 mL) được bổ sung chất phản ứng Dess-Martin (725 mg, 1,70 mmol). Sau 30 phút, phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (5 mL), và khuấy trong 20

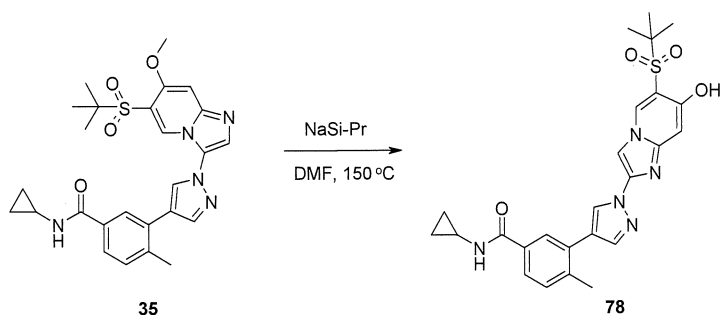
phút. Hỗn hợp được lọc qua xelit, và các pha được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng MgSO_4 , lọc, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh để tạo ra 618 mg hợp chất (**76**) nêu ở đề mục.

Ví dụ 77: *N-Xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[6-(oxetan-3-sulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-benzamid*



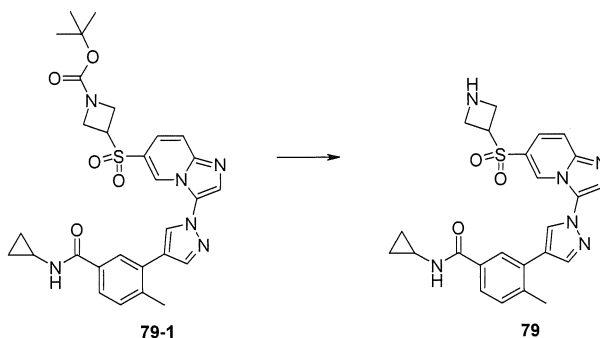
Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **28** (70 mg, 0,16 mmol) trong hỗn hợp gồm axetonitril (2,0 mL) và nước (1,0 mL) được bổ sung rutheni(III)clorua hydrat (2 mg, 0,01 mmol) và natri metaperiodat (202 mg, 0,94 mmol). Sau 1 giờ, phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (10 mL) và nước (5 mL). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được chiết bằng EtOAc (3x), rửa bằng nước muối (5 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo (29-49% ACN trong nước với NH_4HCO_3) để tạo ra 11 mg hợp chất (**77**) nêu ở đề mục.

Ví dụ 78: *N-Xyclopropyl-3-{1-[7-hydroxy-6-(2-metyl-propan-2-sulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-4-metyl-benzamid*



Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **35** (200 mg, 0,39 mmol) trong DMF (5,0 mL) được bổ sung NaSi-Pr (387 mg, 3,94 mmol). Phản ứng được khuấy ở 150°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký pha đảo để tạo ra 35 mg hợp chất (**78**) nêu ở đề mục.

Ví dụ 79: 3-{1-[6-(Azetidin-3-sulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-N-xyclopropyl-4-metyl-benzamit



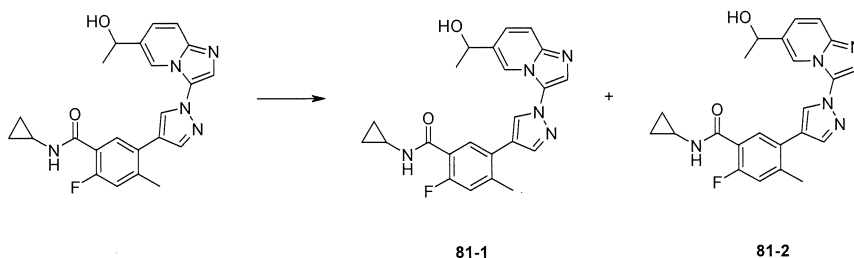
Tert-butyl este của axit 3-{3-[4-(5-Xyclopropylcarbamoyl-2-metyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-imidazo[1,2-a]pyridin-6-sulfonyl}-azetidin-1-carboxylic (**79-1**) được điều chế theo **Ví dụ 2** bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian được mô tả ở đây.

Dung dịch được khuấy chứa hợp chất **79-1** (15 mg, 0,03 mmol) trong MeOH (1,0 mL) được bổ sung dung dịch chứa HCl 4M trong dioxan (130 μ L, 0,52 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế để tạo ra 10 mg hợp chất (**79**) nêu ở đề mục.

Các hợp chất sau đây được điều chế theo cách giống như được mô tả trong **Ví dụ 79** bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian được mô tả ở đây.

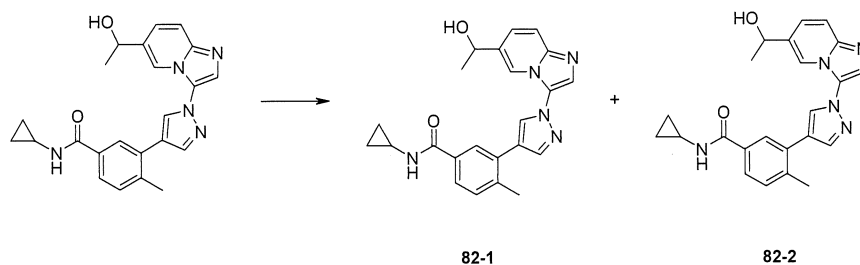
N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[6-(piperidin-4-sulfonyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-benzamit (**80**)

Ví dụ 81: N-xyclopropyl-2-flo-5-{1-[6-(1-hydroxy-etyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-4-metyl-benzamit



Mẫu hợp chất **50** (250mg, 0,6 mmol) được tách bằng hplc bất đối xứng (ChiralCel OJ-H 20x250mm, 22% EtOH:Heptan, 10ml/phút, 38C). Đỉnh thứ nhất để tách rửa được quy định là hợp chất **81-1** (52mg) và đỉnh thứ hai là hợp chất **81-2** (56 mg).

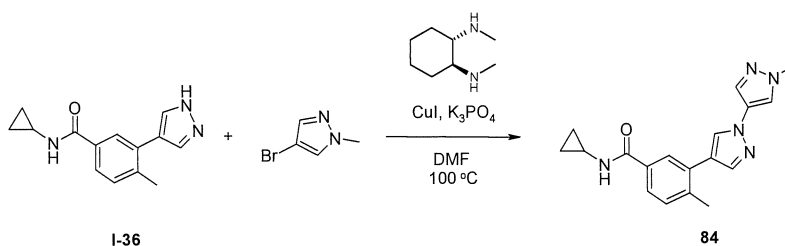
Ví dụ 82: N-xyclopropyl-3-{1-[6-(1-hydroxy-etyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-4-metyl-benzamit



Mẫu N-xyclopropyl-3-{1-[6-(1-hydroxy-etyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-4-metyl-benzamit (100mg, 0,25 mmol) được tách bằng hplc bất đối xứng (ChiralCel OJ-H 20x250mm, 20% EtOH (.1%DEA):Heptan ở 10ml/phút, 35C). Đỉnh thứ nhất để tách rửa được quy định là hợp chất 82-1 (39mg) và đỉnh thứ hai là hợp chất 82-2 (41mg).

(82-1 và 82-2)

Ví dụ 84: N-xyclopropyl-4-metyl-3-(1'-metyl-1'H-[1,4']bipirazolyl-4-yl)-benzamit



Mẫu hợp chất **I-36** (75 mg, 0,31 mmol), 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol (48 mg, 0,47 mmol), CuI (24 mg, 0,12 mmol) và kali phosphat (132 mg, 0,62 mmol) được kết hợp trong DMF đã khử khí (1,5 mL). Hỗn hợp này được bổ sung *trans*-1,2-Bis(metylamin)oxyclohexan (0,04 mL, 0,25 mmol) và huyền phù được gia nhiệt ở 100°C. Sau 18 giờ, nước (0,15 mL) được bổ sung vào, tiếp đó là 3 mL hỗn hợp gồm

10% nước trong DMF. Phản ứng được lọc và dung môi rửa giải được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra 38 mg (**84**).

Các hợp chất sau đây được điều chế theo cách giống như được mô tả trong Ví dụ **84** bằng cách sử dụng aryl bromua từ các nguồn trên thị trường hoặc như được mô tả ở đây:

N-xyclopropyl-3-{1-[7-(2-methoxy-etoxy)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-4-metyl-benzamit (**85**)

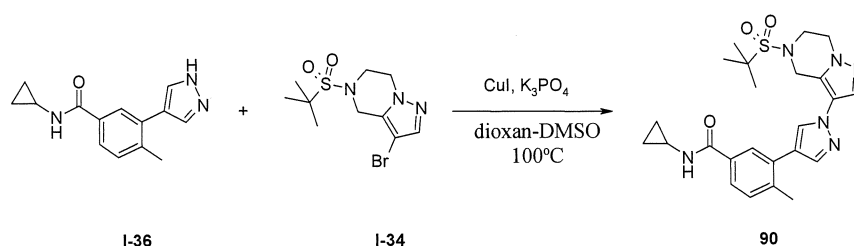
N-xyclopropyl-3-[1-(7-methoxy-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-metyl-benzamit (**86**)

N-xyclopropyl-4-metyl-3-[1-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamit (**87**)

N-xyclopropyl-4-metyl-3-[1-(2-pyrazol-1-yl-thiazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamit (**88**)

N-xyclopropyl-3-[1-(2-hydroxymetyl-thiazol-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-metyl-benzamit (**89**)

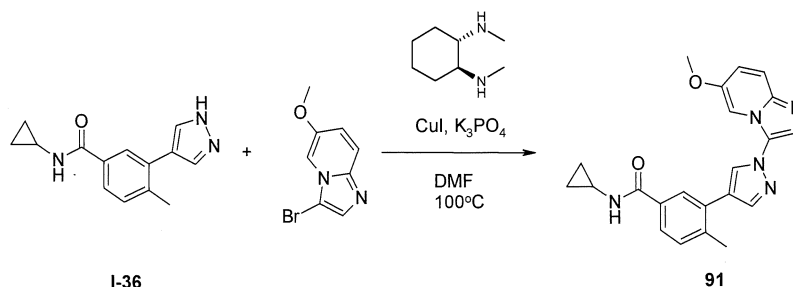
Ví dụ 90: *N-xyclopropyl-4-metyl-3-{1-[5-(2-metyl-propan-2-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-benzamit*



Mẫu hợp chất **I-36**, hợp chất **I-34** (134 mg, 0,41 mmol), CuI (2 mg, 0,012 mmol) và kali phosphat (176 mg, 0,83 mmol) được kết hợp trong dioxan đã khử khí (1,4 mL) và DMSO (0,5 mL). Etylen diamin (0,83 mL, 0,012 mmol) được bổ sung vào và huyền phù được gia nhiệt ở 60°C. Sau 16 giờ, hợp chất **I-34** nữa (134 mg, 0,41 mmol), đồng iodua (20 mg, 0,10 mmol) và *trans*-1,2-bis(metylamin)xyclohexan (0,05 mL, 0,33 mmol) được bổ sung vào và phản ứng được gia nhiệt ở 120°C. Sau khi gia nhiệt trong 16 giờ nữa, phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (4 mL) và huyền phù

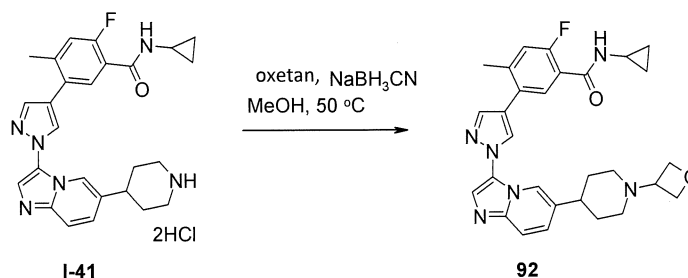
được lọc qua nút ngăn silicagel (rộng 12 mm x cao 15 mm) và nút silica được tách rửa bằng EtOAc (2 x 2 mL). Dung môi rửa giải thu gom được cô dưới áp suất giảm và cặn được hòa tan trong hỗn hợp gồm 10% nước trong DMSO (2 mL) và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra 20 mg hợp chất nêu ở đề mục (90).

Ví dụ 91: *N*-xyclopropyl-3-[1-(6-metoxi-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-4-metyl-benzamit



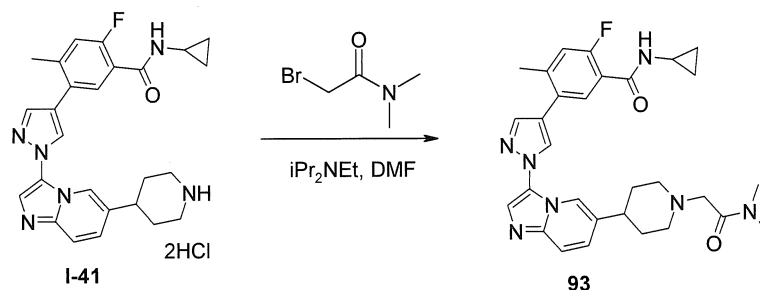
Mẫu hợp chất **I-36**, 3-bromo-6-metoxi-imidazo[1,2-*a*]pyridin (134 mg, 0,41 mmol), đồng iodia (24 mg, 0,12 mmol) và kali phosphat (132 mg, 0,62 mmol) được kết hợp trong DMF đã khử khí (1,5 mL). Hỗn hợp này được bổ sung *trans*-1,2-Bis(metylamino)xyclohexan (0,04 mL, 0,25 mmol) và huyền phù được gia nhiệt đến 100°C. Sau 18 giờ, CuI nữa (24 mg, 0,12 mmol) và kali phosphat (66 mg, 0,31 mmol) được bổ sung vào và việc gia nhiệt được tiếp tục. Sau khi gia nhiệt 16 giờ nữa, phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (1 mL) và huyền phù được lọc qua nút silic oxit ngăn và nút silic oxit được tách rửa bằng EtOAc (2 x 2 mL). Dung môi rửa giải thu gom được cô dưới áp suất giảm và cặn được hòa tan trong hỗn hợp gồm 10% nước trong DMSO (2 mL) và được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo ra 26 mg (**91**).

Ví dụ 92: *N*-xyclopropyl-2-flo-4-metyl-5-{1-[6-(1-oxetan-3-yl-piperidin-4-yl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-1*H*-pyrazol-4-yl}-benzamit



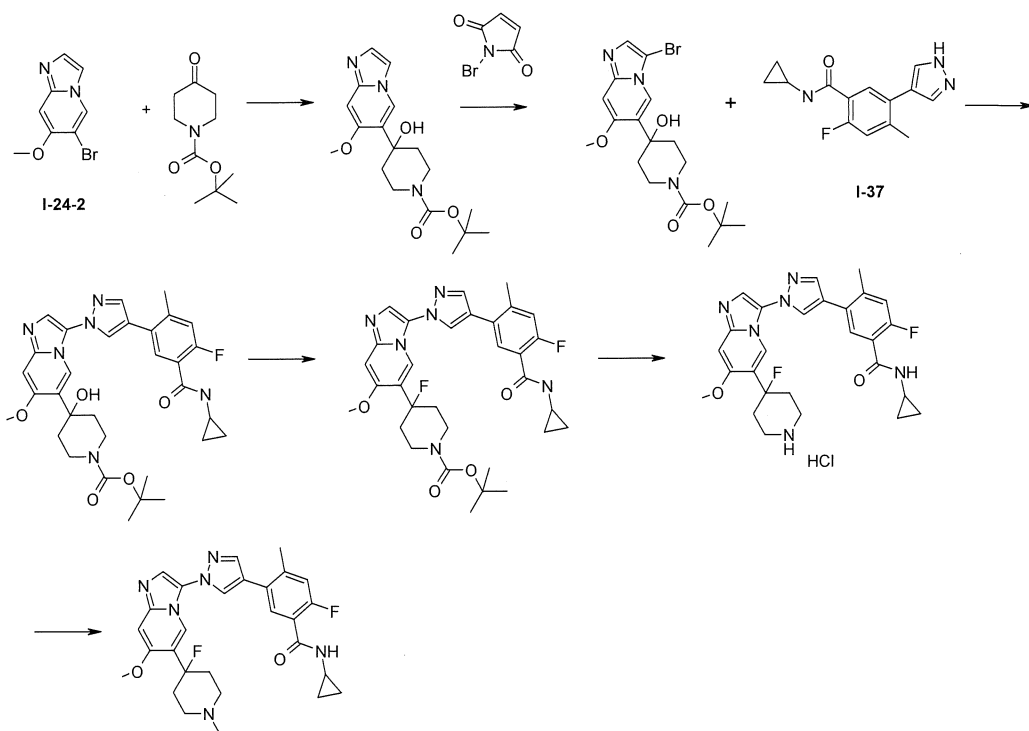
Muối amin **I-41** (400 mg, 0,8 mmol) được hòa tan trong MeOH (10 mL), sau đó HOAc (97 mg, 1,6 mmol) và keton (0,29 mL, 4 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch được khuấy trong 30 phút. Sau đó, NaBH₃CN được bổ sung vào (0,5 g, 8,1 mmol) và phản ứng được khuấy qua đêm ở 50°C. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, phản ứng được làm ngừng bằng cách bổ sung NaHCO₃, chiết bằng EtOAc. Chất chiết thu gom được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (25 g, 0-5% MeOH/DCM) để tạo ra hợp chất **92** (220 mg, 53%).

Ví dụ 93: *N*-xyclopropyl-5-{1-[6-(1-dimethylcarbamoylmethyl-piperidin-4-yl)-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-2-flo-4-metyl-benzamit



Hợp chất **I-41** (1,3 g, 2,6 mmol) được hòa tan trong DMF (10 mL). *i*Pr₂NEt (4,8 mL, 260 mmol) và alkyl bromua (520 mg, 3,2 mmol) được bổ sung và dung dịch được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ và cặn được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng NaHCO₃, nước muối và cô để tạo ra phần cặn, phần này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (25 g, 0-10% MeOH/DCM), tạo ra sản phẩm thô bị nhiễm bazơ. Sau đó, sản phẩm thô này được tinh chế bằng cột pha đảo (60 g, 0-60% ACN/H₂O), tạo ra sản phẩm ở dạng muối FO. Đây là muối được hòa tan lại trong DCM, rửa bằng Na₂CO₃, cô và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (25 g, 0-10% MeOH/DCM) để tạo ra hợp chất **93** ở dạng bazơ tự do (810 mg, 57%).

Ví dụ 94: *N*-xyclopropyl-2-flo-5-{1-[6-(4-flo-1-metyl-piperidin-4-yl)-7-metoxymidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-4-metyl-benzamit



Dung dịch chứa hợp chất **I-24-2** (50,0g, 220 mmol) trong THF (1 L) ở -15°C được bổ sung *i*-PrMgCl-LiCl (1,3M trong THF, 338 mL, 440 mmol) từng giọt trong 30 phút. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút nữa và keton (92,1 g, 462 mmol) trong THF (180 mL) được bổ sung từng giọt trong 20 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp được làm ngừng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (400 mL) và cô. Nước được bổ sung (400 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 600 mL). Chất chiết thu gom được rửa bằng nước muối (400 mL) và cô. Cặn thô được hòa tan trong DCM và được tinh chế bằng sắc ký silicagel (1-8% MeOH trong DCM) để tạo ra sản phẩm hydroxy piperidin (30,7 g, 68,1 mmol) ở dạng chất rắn.

Sản phẩm hydroxy piperidin nêu trên (24,6 g, 70,9 mmol) dưới argon ở 0°C trong DCM (470 mL) được bổ sung NBS (11,4 g, 63,8 mmol) từng phần trong 10 phút. Dung dịch màu xanh lá cây thẫm thu được được khuấy ở 0°C trong 45 phút. Hỗn hợp 0°C được làm ngừng bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (380 mL). Sau đó, nước được bổ sung vào (190 mL) và hỗn hợp được chiết bằng DCM (2 x 250 mL). Các lớp hữu cơ thu gom được cô và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-5% MeOH trong DCM) để tạo ra *tert*-butyl-4-{3-bromo-7-metoxymidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl}-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (22,5 g, 52,8 mmol) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bình áp suất với 200 mL DMF đã khử khí (200 mL) được bổ sung *tert*-butyl-4-{3-bromo-7-metoxymidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl}-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (19,9 g, 46,7 mmol) đồng iodua (4,4g, 23,3 mmol), (1*S*,2*S*)-*N*1,*N*2-dimetyl

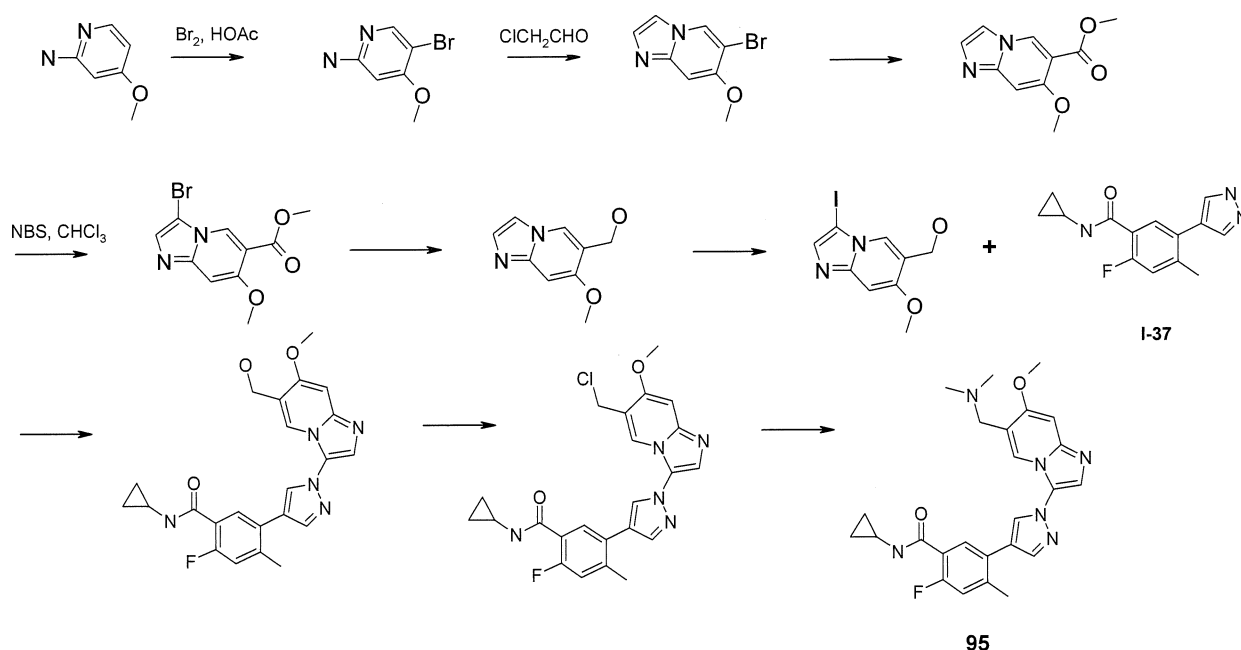
xyclohexan-1,2-diamin (7,3 mL, 46,7 mmol), hợp chất **I-37** (14,5g, 56,0 mmol) và kali phosphat (19,8 g, 93,4 mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 90°C trong 24 giờ. Hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng trong bể nước và pha loãng bằng EtOAc (420 mL). Hỗn hợp được lọc qua xelit và làm bay hơi. Cặn thu được được cho phân bố giữa DCM và nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ và lọc qua xelit và làm bay hơi. Cặn đặc thu được được hòa tan trong MeOH (400 mL) và nước (1,4 L) được bổ sung từng giọt vào. Kết tủa rắn thu được được lọc và sau đó được tinh chế bằng sắc ký silicagel (100% EtOAc trong 10 phút, sau đó 0-10% MeOH trong EtOAc trong 35 phút) để tạo ra tert-butyl este của axit 4-{3-[4-(5-xyclopropylcarbamoyl-4-flo-2-metyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-7-metoxypiperidin-1-carboxylic (15g, 20,8 mmol, tinh khiết 84%).

Dung dịch chứa tert-butyl este của axit 4-{3-[4-(5-xyclopropylcarbamoyl-4-flo-2-metyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-7-metoxypiperidin-1-carboxylic (15g, 20,8 mmol) trong DCM (250 mL) ở -78°C được bổ sung từng giọt [Bis(2-metoxethyl)amino] lưu huỳnh triflorua (50% trong THF, 21,3 mL, 49,6 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 10 phút. Hỗn hợp được làm ấm đến -30°C trong 1 giờ và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C và làm ngừng bằng cách bổ sung từ từ dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (150 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 5 phút có xuất hiện sự tạo bọt. Lớp hữu cơ được tách và lớp nước được chiết bằng DCM (2 x 50 mL). Các chất hữu cơ thu gom được rửa bằng nước (100 mL) và làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô. Nguyên liệu thô thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-10% MeOH trong DCM) để tạo ra tert-butyl este của axit 4-{3-[4-(5-xyclopropylcarbamoyl-4-flo-2-metyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-7-metoximidazo[1,2-a]pyridin-6-yl}-4-flo-piperidin-1-carboxylic (10,4 g, 17,2 mmol) ở dạng chất rắn.

Dung dịch chứa tert-butyl este của axit 4-{3-[4-(5-xyclopropylcarbamoyl-4-flo-2-metyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-7-metoximidazo[1,2-a]pyridin-6-yl}-4-flo-piperidin-1-carboxylic (17,8 g, 29,4 mmol) trong MeOH (120 mL) được bổ sung HCl 4M trong dioxan (73,5 mL, 293,9 mmol) và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô và cặn được làm khô trong chân không ở 50°C trong 2 giờ để tạo ra *N*-xyclopropyl-2-flo-5-{1-[6-(4-flo-piperidin-4-yl)-7-metoximidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-metyl-benzamit hydroclorua thô (17,6 g, 32,5 mmol) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Dung dịch chứa *N*-xyclopropyl-2-flo-5-{1-[6-(4-flo-piperidin-4-yl)-7-metoxymimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-metyl-benzamit hydroclorua (17,6 g, 32,5 mmol) trong DCM (335 mL) được bổ sung formaldehyt (9,7 mL, 130,2 mmol) và natri triaxetoxymborohydrua (27,6 g, 130,2 mmol) và khuấy trong 45 phút. Hỗn hợp được làm ngừng bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (350 mL) trong 30 phút. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng DCM (2 x 200 mL). Các chất hữu cơ thu gom được rửa bằng nước (2 x 200 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *N*-xyclopropyl-2-flo-5-{1-[6-(4-flo-1-metylpiperidin-4-yl)-7-metoxymimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-4-metyl-benzamit (15,0 g, 28,8 mmol) ở dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 95: *N*-xyclopropyl-5-[1-(6-dimetylaminometyl-7-metoxymimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-flo-4-metyl-benzamit



Dung dịch chứa 4-Metoxym-pyridin-2-ylamin (45 g; 0,362 mol; 1,0 đương lượng) trong HOAc (1000 mL) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa Br₂ (57,9 g; 0,362 mol; 1,0 đương lượng) trong HOAc (260 mL) trong vòng 0,5 giờ. Một lượng lớn chất rắn màu trắng được tạo ra. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 18°C trong 1,5 giờ. Sau khi lọc, bánh lọc được hấp thu bằng EtOAc (1500 mL) và rửa bằng NaHCO₃ bão hòa (500 mL x 2), nước (300 mL) và nước muối (200 mL), làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô để

tạo ra 5-Bromo-4-metoxypyridin-2-ylamin (53,0 g; 0,26 mol) ở dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Dung dịch chứa 5-Bromo-4-metoxypyridin-2-ylamin (53 g, 0,261 mol, 1,0 đương lượng) trong EtOH:H₂O = 4:1 (500 mL) được bổ sung clo-axetaldehyt (24,6 g, 0,31 mol), sau đó NaHCO₃ (26,3 g, 0,313 mol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 90°C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, dung môi hữu cơ được làm bay hơi. Cặn được chiết bằng DCM (200 mL x 3). Các lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (DCM:MeOH=50:1) để tạo ra hợp chất 6-Bromo-7-metoximidazo[1,2-a]pyridin (39 g, 66%) ở dạng chất rắn màu nâu.

Dung dịch chứa 6-Bromo-7-metoximidazo[1,2-a]pyridin (34,9 g, 0,154 mol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (350 mL) và toluen (350 mL) được bổ sung TEA (23 g, 0,231 mol, 1,5 đương lượng), sau đó Pd(dppf)Cl₂ (11,2 g, 0,015 mol, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào dưới khí quyển N₂. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 80°C dưới khí quyển CO (3 MPa) trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM) và rửa bằng PE:EA=1:1 (20 mL) để tạo ra methyl este của axit 7-Metoximidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic (20 g, 63%) ở dạng chất rắn màu nâu.

Dung dịch chứa methyl este của axit 7-Metoximidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic (20 g, 97 mmol, 1,0 đương lượng) trong CHCl₃ (400 mL) được bổ sung NBS (17 g, 97 mmol, 1,0 đương lượng) ở -10°C dưới khí quyển N₂. Dung dịch thu được được làm ấm đến 0°C và khuấy trong 20 phút. Sau khi pha loãng với DCM (400 mL), dung dịch thu được được rửa bằng nước (200 mL x 2) và nước muối (300 mL). Lớp hữu cơ được tách, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô. Cặn được rửa bằng hỗn hợp dung môi PE: EA=1:1 (500 mL) và DCM (100 mL) để tạo ra hợp chất methyl este của axit 3-Bromo-7-metoximidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic (15,5 g, 54 mmol) ở dạng chất rắn màu nhạt.

Methyl este của axit 3-Bromo-7-metoximidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxylic (10 g, 35 mmol) được tạo huyền phù trong THF khan (200 mL) và hỗn hợp này được bổ sung từng giọt LAH (1M, 105 mL, 105 mmol) bằng phễu bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được bổ sung nước (2 mL), tiếp đó là dung dịch nước NaOH 15% (2 mL) và lại bổ sung nước

(2 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ và chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc. Chất rắn được rửa bằng metanol nóng/DCM và nước lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (2-10% MeOH trong DCM) để tạo ra (7-metoxymidazolo[1,2-a]pyridin-6-yl)-metanol (1,7 g, 9,5 mmol).

(7-metoxymidazolo[1,2-a]pyridin-6-yl)-metanol (2,7g, 13,8 mmol) được hòa tan trong MeCN (150 mL) và MeOH (10 mL) kết hợp với gia nhiệt và nghiền bằng sóng siêu âm. Sau đó, NIS được bổ sung vào (4,3g, 19,3 mmol) và được khuấy trong 30 phút. Dung dịch nước Na_2CO_3 được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng Na_2CO_3 bão hòa, nước muối và làm khô bằng MgSO_4 . Hỗn hợp được lọc và cô để tạo ra (3-iodo-7-metoxymidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)metonal được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

3-iodo-7-metoxymidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)metonal (2,6g, 8,5 mmol) được hòa tan trong DMF (25 mL) và hỗn hợp này được bổ sung hợp chất **I-37** (2,8g, 11,1 mmol), trans-1,2-bis(metylamino)xyclohexan (1,1 mL, 6,8 mmol), CuI (0,84 g, 4,3 mmol), kali phosphat tribazơ (4,5g, 21,4 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 75°C qua đêm. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc và lọc qua xelit với EtOAc và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được tách, cô và cặn thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra N-xyclopropyl-2-flo-5[1-(6-hydroxymetyl-7-metoxymidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-metylbenzamid (1,3g, 3,0 mmol).

(6-hydroxymetyl-7-metoxymidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-4-metylbenzamid (0,69, 1,6 mmol) được hòa tan trong DCM (30 mL) và DIPEA (0,414 mL, 2,4 mmol) được bổ sung và phản ứng được làm lạnh xuống 0°C trong bể nước đá. Dung dịch chứa thionyl clorua (0,14 mL, 1,9 mmol) trong DCM (1 mL) được bổ sung vào và phản ứng được khuấy qua đêm. Một đương lượng nữa của thionyl clorua trong DCM (1 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ. Sau đó, một đương lượng nữa của thionyl clorua trong DCM (1 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp được bổ sung Na_2CO_3 bão hòa và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách và cô để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (1-5% MeOH trong DCM) để tạo ra 5-[1-(6-Clometyl-7-metoxymidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-xyclopropyl-2-flo-4-metylbenzamid (0,15g, 0,33 mmol) ở dạng chất rắn màu trắng.

5-bromo-4-etoxy-pyridin-2-ylamin hydrobromua (23,4 g, 78,5 mmol) được hòa tan trong EtOH (500 mL) và hỗn hợp này được bổ sung natri hydro cacbonat (26,4g, 314 mmol). Sau đó, 2-cloaxetaldehyt (14,9 mL, 118 mmol) được bổ sung vào từng giọt. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được gia nhiệt ở 115°C trong 1 giờ và sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được lọc và nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn được cho phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được tách, làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô để tạo ra 6-Bromo-7-etoxy-imidazo[1,2-a]pyridin (6,8g, 28,2 mmol).

6-Bromo-7-etoxy-imidazo[1,2-a]pyridin (0,92g, 3,8 mmol) được hòa tan trong THF (40 mL). Dung dịch được làm lạnh xuống -20°C và sau đó phức iPrMgCl LiCl (1,3M trong THF, 5,9 mL, 7,6 mmol) được bổ sung vào từng giọt. Sau 30 phút, 1-Boc-4-piperidon (1,6g, 8,0 mmol) được bổ sung vào và phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm ngừng bằng NH₄Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ được tách và làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-10% MeOH trong DCM) để tạo ra *tert*-butyl 4-(7-etoxyimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (0,38g, 1,0 mmol).

Tert-Butyl 4-(7-etoxyimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (0,38g, 1,0 mmol) được hòa tan trong DCM (8 mL) và làm lạnh xuống 0°C. Hỗn hợp này được bổ sung NBS (0,19 g, 1,1 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng DCM và rửa bằng NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được tách, làm khô bằng MgSO₄ và cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-10% MeOH trong DCM) để tạo ra *tert*-butyl-4-(3-bromo-7-etoxyimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (0,39g, 0,87 mmol).

tert-butyl-4-(3-bromo-7-etoxyimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (0,39g, 0,87 mmol) được hòa tan trong DMF (20 mL) và hỗn hợp này được bổ sung CuI (0,066g, 0,35 mmol), hợp chất **I-37** (0,25g, 0,95 mmol) kali phosphat tribazơ (0,37g, 1,7 mmol) và (1S,2S)-N1,N2-dimetylcyclohexan-1,2-diamin (0,11 mL, 0,69 mmol) và khử khí bằng argon. Bình phản ứng được gắn kín với hỗn hợp được gia nhiệt ở 85°C qua đêm. Hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc (150 mL). Hỗn hợp được lọc qua xelit và nước lọc được làm bay hơi. Cặn được cho phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được tách,

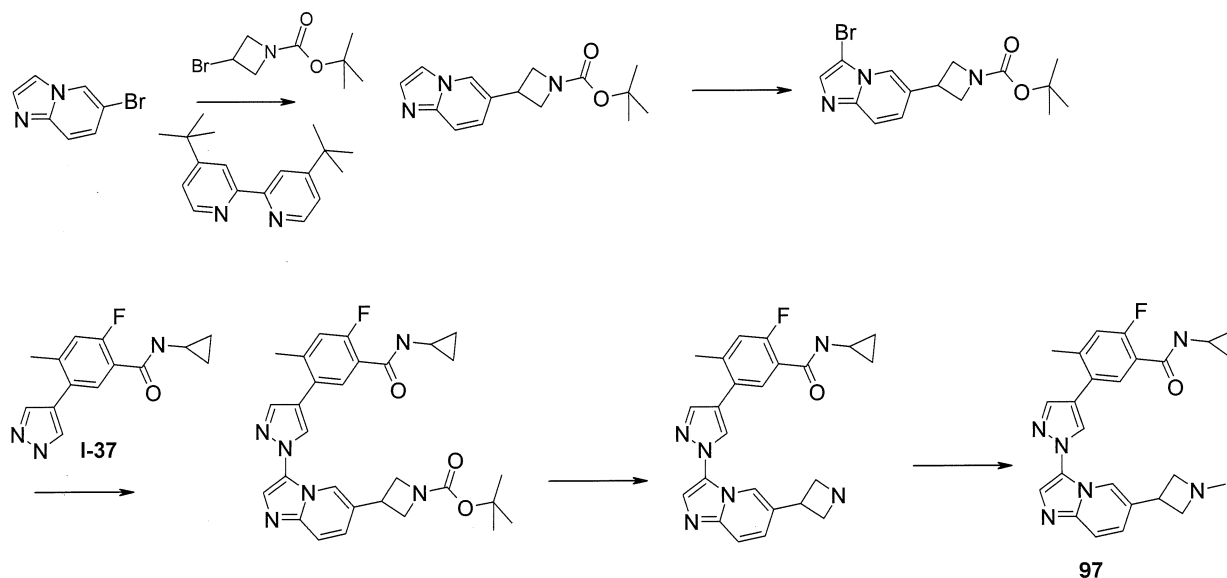
làm khô bằng MgSO_4 và cô để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-5% MeOH trong DCM) để tạo ra *tert*-butyl 4-(3-{4-[5-(xyclopropylcabamoyl)-4-flo-2-metylphenyl]-1H-pyrazol-1-yl}-7-etoxyimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (0,36g, 0,58 mmol).

Tert-Butyl 4-(3-{4-[5-(xyclopropylcabamoyl)-4-flo-2-metylphenyl]-1H-pyrazol-1-yl}-7-etoxyimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (0,36g, 0,58 mmol) được hòa tan trong DCM (5 mL) và được làm lạnh trong bể băng khô/axeton. Hỗn hợp này được bổ sung từng giọt Bis(2-metoxyetyl)amino] lưu huỳnh triflorua (50% trong THF, 0,32 mL, 0,76 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong bể trong 30 phút và sau đó chuyển vào bể nước trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm ngừng ở 0°C bằng NaHCO_3 . Hỗn hợp được pha loãng bằng DCM và chiết. Pha hữu cơ được tách và cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra *tert*-butyl este của axit 4-{3-[4-(5-Xyclopropylcarbamoyl-4-flo-2-metyl phenyl)-pyrazol-1-yl]-7-etoxy-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl}-4-flo-piperidin-1-carboxylic (0,15g, 0,25 mmol).

Tert-butyl este của axit 4-{3-[4-(5-Xyclopropylcarbamoyl-4-flo-2-metyl phenyl)-pyrazol-1-yl]-7-etoxy-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl}-4-flo-piperidin-1-carboxylic (0,15g, 0,25 mmol) được hòa tan trong DCM (5 mL) và MeOH (1 mL) và hỗn hợp này được bổ sung HCl trong dioxan (4M, 4 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm để tạo ra N-xyclopropyl-5-{1-[7-etoxy-6-(4-flo-piperidin-4-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1Hpyrazol-4-yl}-2-flo-4-metyl-benzamit hydroclorua (0,14g, 0,24 mmol).

N-xyclopropyl-5-{1-[7-etoxy-6-(4-flo-piperidin-4-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1Hpyrazol-4-yl}-2-flo-4-metyl-benzamit hydroclorua (0,14g, 0,24 mmol) được hòa tan trong DCM (5 mL) và MeOH (1 mL). Hỗn hợp này được bổ sung formaldehyt (0,071 mL, 0,98 mmol) và natri bis(axetyloxy)boranuidyl axetat (0,21g, 0,98 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó làm ngừng bằng NaHCO_3 và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được nghiền với MeOH và lọc để tạo ra hợp chất **96** ở dạng chất rắn màu trắng (0,081g, 0,15 mmol).

Ví dụ 97: *N*-xyclopropyl-2-flo-4-metyl-5-{1-[6-(1-metyl-azetidin-3-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-benzamidit



6-Bromo-imidazo[1,2-a]pyridin (1,0g, 0,005 mol) được nạp vào lọ vi sóng và hỗn hợp này được bổ sung 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridin (0,14g, 0,001 mol), *tert*-butyl este của axit 3-bromo-azetidin-1-carboxylic (1,2g, 0,005 mol), bột kẽm (0,66g, 0,01 mol), NiI₂ (0,16g, 0,001 mol) và MgCl₂ (0,48,0,005 mol). Hỗn hợp này được bổ sung pyridin (0,4g, 0,005 mol) và DMA (15 mL). Phản ứng được đậy kín và gia nhiệt ở 65°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng NaHCO₃ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% EtOAc trong heptan, tiếp đó là MeOH 5% trong DCM) để tạo ra sản phẩm thô được được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế để tạo ra *tert*-butyl este của axit 3-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-azetidin-1-carboxylic (0,85g, 3,1 mmol).

Tert-butyl este của axit 3-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-azetidin-1-carboxylic (0,85g, 3,0 mmol) được hòa tan trong CHCl₃ (15 mL) và hỗn hợp này được bổ sung NBS và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng được cô dưới áp suất giảm và cặn được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng NaHCO₃ bão hòa, nước muối và lớp hữu cơ được cô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% EtOAc trong heptan) để tạo ra *tert*-butyl este của axit 3-(3-bromo-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-azetidin-1-carboxylic (0,84 g, 2,4 mmol).

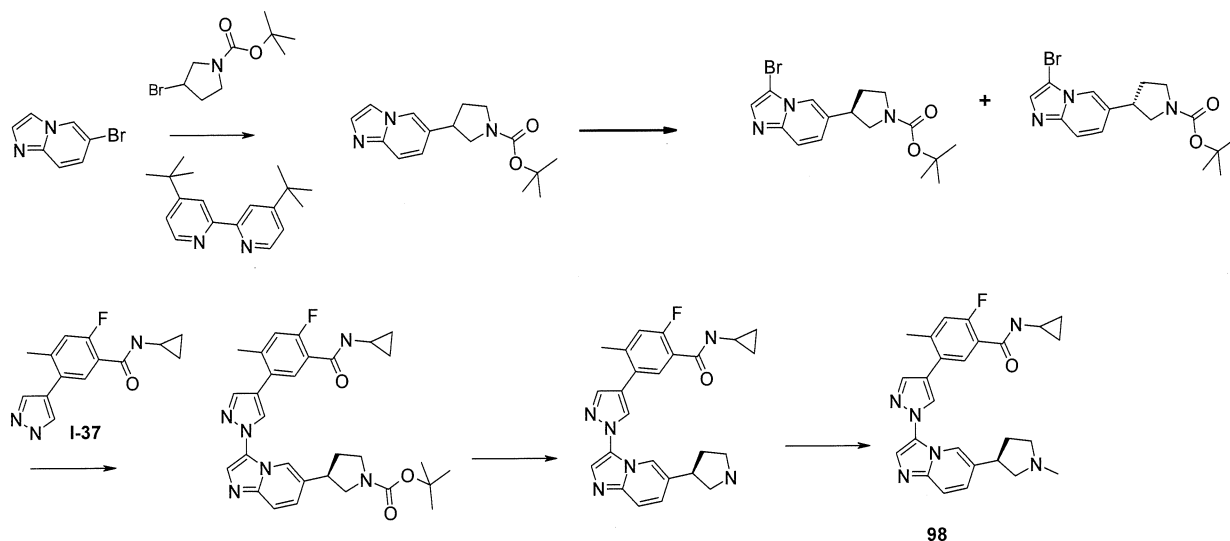
Tert-butyl este của axit 3-(3-Bromo-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-azetidin-1-carboxylic (0,84 g, 2,4 mmol) được hòa tan trong DMF (8,0 mL) và hỗn hợp này được

bổ sung CuI (0,23 g, 1,2 mmol), (1R,2R)- dimethylaminoxyclohexan (0,27g, 1,9 mmol), hợp chất **I-37**, (0,74g, 2,9 mmol) và kali phosphat tribazơ (1,0g, 4,8 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 65°C qua đêm. Hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc. Hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối và lớp hữu cơ được cô để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-100% EtOAc trong heptan), tiếp đó sắc ký pha đảo (10-100% nước/MeCN với axit formic 0,5%) để tạo ra tert-butyl este của axit 3-{3-[4-(5-xyclopropylcarbamoyl-4-flo-2-metyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl}-azetidin-1-carboxylic (0,62g, 1,2 mmol).

Tert-butyl este của axit 3-{3-[4-(5-Xyclopropylcarbamoyl-4-flo-2-metyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl}-azetidin-1-carboxylic (0,62g, 1,2 mmol) được hòa tan trong DCM (5,0 mL) và MeOH (2,0 mL) và hỗn hợp này được bổ sung HCl 4M trong dioxan (1,8 mL, 7,0 mmol). Hỗn hợp được làm lạnh trong bể nước đá và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được cô, pha loãng bằng DCM /MeOH và rửa bằng NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (MeOH 0-10% trong DCM với NH₄OH 1% để tạo ra 5-[1-(6-azetidin-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-4-yl)-N-xyclopropyl-2-flo-4-metyl-benzamit (0,39g, 0,91 mmol).

5-[1-(6-Azetidin-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-4-yl)-N-xyclopropyl-2-flo-4-metyl-benzamit (0,07g) được hòa tan trong MeOH (2 mL) và hỗn hợp này được bổ sung formaldehyt (0,13 mL, 1,6 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, sau đó NaBH₃CN (0,10g, 1,6 mmol) và axit axetic (0,019g, 0,33 mmol) được bổ sung vào và phản ứng được gia nhiệt ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, trung hòa bằng NaHCO₃ bão hòa và lớp hữu cơ được tách. Các chất hữu cơ được cô và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (0-5% MeOH trong DCM với NH₄OH 1% để tạo ra hợp chất **97** (0,032g, 0,072 mmol).

Ví dụ 98: *N-xyclopropyl-2-flo-4-metyl-5-{1-[6-((R)-1-metyl-pyrolidin-3-yl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-benzamid(99)*



Tert-butyl este của axit 6-Bromoimidazo[1,2-a]pyridin(3,9g, 20 mmol), 3-bromo-pyrrolidin-1-carboxylic (5,0g, 20 mmol), NiI_2 (0,62 g, 2,0 mmol), 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridin (0,54g, 2,0 mmol) và MgCl_2 (0,19 g, 20 mmol) trong bình áp suất được hòa tan trong pyridin và DMA. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 65°C trong 3 ngày. Hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc. Hỗn hợp được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được cô và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (MeOH 0-10% trong DCM) để tạo ra tert-butyl este của axit 3-imidazol[1,2a]pyridin-6-yl-pyrrolidin-1-carboxylic (2,7g, 6,1 mmol).

Tert-butyl este của axit 3-Imidazol[1,2a]pyridin-6-yl-pyrrolidin-1-carboxylic (2,7g, 6,1 mmol) được hòa tan trong CHCl_3 (30 mL) và làm lạnh xuống 0°C . Hỗn hợp này được bổ sung NBS (1,1g, 6,1 mmol) và được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng sắc ký silicagel. Sau đó, các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng HPLC bất đối xứng để tạo ra tert-butyl este của axit (R)-3-(3-Bromo-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-pyrrolidin-1-carboxylic (0,65 mmol, 1,6 mmol) và tert-butyl este của axit (S)-3-(3-Bromo-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-pyrrolidin-1-carboxylic (0,59g, 1,6 mmol). Hóa học lập thể được quy định một cách tùy ý.

Tert-butyl este của axit (R)-3-(3-Bromo-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-pyrrolidin-1-carboxylic (0,65 mmol, 1,6 mmol) được hòa tan trong DMF (5,0 mL) và hỗn hợp này được bổ sung CuI (0,15g, 0,81 mmol), 1R,2R-dimethylaminoacyclohexan (0,20 mL, 1,3 mmol), hợp chất **I-37** (0,5g, 1,9 mmol) và kali phosphat tribazơ (0,69g, 3,3 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 65°C qua đêm. Hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ

trong phòng, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước (2 x 50 mL) và nước muối. Lốp hữu cơ được cô và được tinh chế bằng sắc ký silicagel đầu tiên với MeOH 0-10% trong DCM, sau đó là MeCN 10-95% trong nước với axit formic 0,1% để tạo ra tert-butyl este của axit (R)-3-{3-[4-(5- Xyclopropylcarbamoyl-4-flo-2-metyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl}-pyrolidin-1-carboxylic (0,62g, 1,1 mmol).

Tert-butyl este của axit xyclopropylcarbamoyl-4-flo-2-metyl-phenyl)-pyrazol-1-yl]-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl}-pyrrolidin-1-carboxylic (0,23g, 0,42 mmol) được hòa tan trong MeOH (1 mL) và hỗn hợp này được bổ sung HCl 4N trong dioxan (0,53 mL, 2,1 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được cô để tạo ra N-xyclopropyl-2-flo-4-metyl-5-[1-((R)-6-pyrrolidin-3yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamid hydroclorua (0,26g, 0,53 mmol).

N-xyclopropyl-2-flo-4-metyl-5-[1-((R)-6-pyrolidin-3yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-benzamid hydroclorua (0,20g, 0,42 mmol) được hòa tan trong DCM (4 mL) và hỗn hợp này được bổ sung formaldehyt (0,31 mL, 4,2 mmol) và NaBH(OAc)₃ (1,3g, 6,4 mmol) và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được làm ngừng bằng NaHCO₃ bão hòa và chiết bằng DCM (3 x 50 mL). Các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước, nước muối và cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (MeOH 10% trong DCM) để tạo ra hợp chất **98** (0,096g, 0,21 mmol).

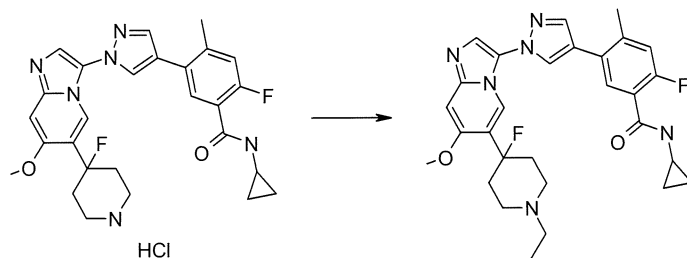
Ví dụ 99: *N*-xyclopropyl-2-flo-4-metyl-5-{1-[6-((*S*)-1-metyl-pyrolidin-3-yl)-imidazol-1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-benzamid

Hợp chất **99** được điều chế theo cách tương tự như hợp chất **98** nhưng từ tert-butyl este của axit (S)-3-(3-Bromo-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-pyrrolidin-1-carboxylic.

Ví dụ 100: *N-xyclopropyl-2-flo-5-{1-[6-(4-flo-1-metyl-piperidin-4-yl)-7-metoxi-imidazof[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-imidazol-4-yl}-4-metyl-benzamit*

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo cách tương tự như ví dụ **94** bằng cách sử dụng hợp chất **I-39-2**.

Ví dụ 101: *N*-xyclopropyl-5-{1-[6-(1-etyl-4-flo-piperidin-4-yl)-7-metoxymidazol[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-2-flo-4-metyl-benzamit



N-xyclopropyl-2-fluoro-5-{1-[6-(4-fluoropiperidin-4-yl)-7-methoxyimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-methylbenzamide hydrochloride (0,060 g, 0,12 mmol) được hòa tan trong DCM (2,0 mL) và hỗn hợp này được bổ sung axetaldehyt (0,019 mL, 0,36 mmol) và $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,10g, 0,45 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được làm ngừng bằng NaHCO_3 bão hòa, và chiết bằng DCM. Các chất chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối và cô để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất **101** (0,008g, 0,016 mmol).

Số liệu HPLC và MS của các hợp chất trong bảng 1 được nêu trong bảng 3, chúng được xác định bằng cách sử dụng các phương pháp được nêu trong bảng 2 sau đây.

Bảng 2: phương pháp HPLC

Phương pháp	Pha động A	Pha động B	Gradient			Dòng (mL/phút)	Cột
A	0,1% axit formic trong nước	0,1% axit formic trong ACN	Thời gian (phút)	%A	%B	0,8	BEH 2,5x50 mm
			0	95,0	5,0		C18, đường kính hạt 1,7 μm
			1,0	5,0	95,0		
			1,3	5,0	95,0		
			1,4	95,0	5,0		
			1,7	95,0	5,0		

Đánh giá các đặc tính sinh học

Mức độ ức chế RIPK2 của các hợp chất trong bảng 1 được nêu trong bảng 3 và được xác định bằng cách sử dụng phương pháp sau:

Nguyên liệu: đĩa optiplate 384 lỗ, màu trắng (cat.no. 6007290) được mua từ PerkinElmer. Bộ thử nghiệm kinaza V9103X ADP-Glo (bao gồm ATP siêu tinh khiết) được mua từ Promega. 8His-RIPK2 FL được chuẩn bị nội bộ. Tất cả các nguyên liệu khác là thuộc loại tốt nhất có bán trên thị trường.

Phương pháp: Trong đĩa 384 lỗ, hợp chất thử nghiệm được pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm (nồng độ cuối DMSO 1%) được trộn với enzym 8His-RIPK2 FL (nồng độ cuối là 8 nM). Sau 15 phút ủ trước ở nhiệt độ trong phòng, ATP được hòa tan trong dung dịch đệm thử nghiệm được bổ sung vào (nồng độ cuối 5 μ M). Hỗn hợp được ủ trong 60 phút ở 37°C trong thiết bị ủ được làm ẩm. Sau đó, chất phản ứng ADP Glo được bổ sung vào, tiếp đó ủ 40 phút ở nhiệt độ trong phòng. Cuối cùng, chất phản ứng phát hiện kinaza được bổ sung vào và toàn bộ hỗn hợp được ủ trong 40 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tín hiệu phát quang được xác định bằng bộ đọc Envision để xác định lượng ADP được tạo ra. Dung dịch đệm thử nghiệm: HEPES 25mM (axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazintansulfonic), BSA 0,1% (albumin huyết thanh bò), MgCl₂ 10mM, MnCl₂ 5mM, KCl 50mM, CHAPS (3-[(3-cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propansulfonat) 0,01%, Na₃VO₄ 10 μ M, DTT (dithiothreitol) 1mM, pH 7,5. Tất cả các đĩa chứa các lỗ với đối chứng chất dẫn thay cho hợp chất (DMSO 1%) làm mẫu đối chứng cho tín hiệu cao (100% CTL (100% đối chứng), tín hiệu cao), và các lỗ không có enzym làm mẫu đối chứng cho tín hiệu thấp (0% CTL, tín hiệu thấp). Tín hiệu phát quang được tạo ra là tỷ lệ với ADP được tạo ra và tương quan với hoạt tính của enzym. Phân tích số liệu được thực hiện bằng cách tính tỷ lệ phần trăm của quá trình tạo ADP với sự có mặt của hợp chất thử nghiệm và RIPK2 so với quá trình tạo ADP với sự có mặt của RIPK2 cộng với 50 μ M Gefitinib.
$$\text{RLU (đơn vị phát quang tương đối)}(\text{mẫu}) - \text{RLU}(\text{đối chứng thấp}) * 100 / (\text{RLU}(\text{giá trị cao}) - \text{RLU}(\text{đối chứng thấp})) [\text{RLU} = \text{đơn vị phát quang tương đối}].$$

Bảng 3

Ví dụ	<i>m/z</i>	Thời gian lưu (phút)	IC₅₀ của RIPK2 (nM)
1	476,2	0,55	2,6
2	434,4	0,87	4,7
3	415,3	0,66	66
5	395,1	0,61	3,5
6	396,1	0,69	12
7	419,1	0,65	0,99
8	410,1	0,65	14
9	427,2	0,76	3
10	516,3	0,82	1,3
11	395,1	0,85	2,9
12	396,1	0,75	640
13	358,2	0,63	25
14	381,1	0,69	3
15	357,7	0,55	11
16	357,2	0,54	45
17	381,1	0,62	7,4
19	477,2	0,78	2,2
20	477,2	0,83	970
21	473,1	0,76	6,7
22	477,2	0,71	66
23	445,2	0,68	4,5
25	406,3	0,72	150
26	419,1	0,84	55
27	449,2	0,7	12
28	507,2	0,8	150
29	477,7	0,83	1,6
30	479,2	0,73	170
31	401,2	0,59	4,2
32	375,1	0,58	3,5

33	495,2	0,8	3,8
34	406,2	0,73	4,4
35	507,2	0,72	1,2
36	524,2	0,76	1,6
37	507,3	0,74	5,2
38	520,3	0,58	26
39	537,2	0,62	4
40	416,4	0,73	120
41	429,3	0,66	130
42	363,2	0,82	1700
43	324,1	0,71	26
44	394,1	0,95	360
45	407,1	0,77	1,2
46	409,2	0,75	110
47	400,1	0,96	110
48	417,1	0,82	55
49	393,2	0,75	390
50	407,2	0,89	1400
53	352,4	0,58	710
54	340,3	0,74	140
55	336,3	0,49	260
56	419,1	0,72	16
57	401,1	0,64	9,5
58	401,1	0,61	320
59	463,3	0,72	2,4
60	476,3	0,57	2,1
61	445,3	0,65	4,8
62	401,4	0,66	4,1
63	458,4	0,31	9,3
64	470,2	0,64	19
65	483,2	0,53	10

66	428,2	0,63	7,6
67	414,7	0,64	3,1
68	415,3	0,69	3,1
69	446,2	0,71	3
70	501,2	0,6	5,5
71	419,2	0,6	2,6
72	401,2	0,56	4,3
73	471,2	0,57	31
74	402,3	0,56	55
75	433,2	0,67	1,4
76	400,2	0,68	9,7
77	478,4	0,71	7,2
78	494,2	0,77	500
79	476,2	0,54	3,2
80	504,2	0,56	11
81-1	419,2	0,69	2,4
81-2	419,2	0,69	1,9
82-1	401,2	0,57	6,7
82-2	401,2	0,58	3,2
84	321,2	0,74	23
85	431,6	0,58	3,9
86	387,2	0,57	4
87	361,2	0,52	190
88	390,1	0,86	17
89	354,1	0,67	2200
90	482,2	0,79	11
91	387,2	0,62	6,5
92	515,3	0,46	1,7
93	544,4	0,47	1,5
94	521,3	0,48	1,4
95	462,2	0,45	2,3

96	535,4	0,50	1,1
97	445,2	0,47	3,2
98	459,3	0,48	1,4
99	459,3	0,49	1,6
100	521,3	0,44	2,4
101	534,3	0,48	1,3

Các thử nghiệm bổ sung như ức chế TNF máu toàn phần ở người, tính ổn định tế bào gan và tính thấm CACO-2 đã được thực hiện để thu được hiệu lực tế bào, tính ổn định và tính thấm của tế bào tương ứng.

Phương pháp sử dụng

Hợp chất theo sáng chế là chất ức chế hữu hiệu RIPK2. Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị các rối loạn qua trung gian RIPK2 bằng cách sử dụng các hợp chất của sáng chế. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh tim mạch, bệnh viêm, bệnh dị ứng, bệnh phổi và xơ hóa, bệnh thận và bệnh ung thư bằng cách sử dụng các hợp chất của sáng chế.

Không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, mức độ ức chế được lý của RIPK2 sẽ làm giảm tín hiệu tiền viêm thông qua các con đường nhận biết vi khuẩn được khởi phát bởi sự kích thích NOD1 và NOD2. Việc giảm tín hiệu viêm này sẽ đem lại lợi ích điều trị ở nhiều bệnh tự viêm khác nhau.

Các bệnh này bao gồm:

Các bệnh tim mạch bao gồm xơ vữa động mạch, nhồi máu cơ tim, đột quy, phình động mạch chủ, cơn hồng cầu hình liềm, tổn thương do thiếu máu cục bộ, tăng huyết áp động mạch phổi và nhiễm khuẩn huyết;

Các bệnh dị ứng bao gồm bệnh hen, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh viêm mũi xoang, viêm da dị ứng và chứng mày đay;

Bệnh xơ hóa bao gồm tổ chức lại đường hô hấp trong bệnh hen, bệnh xơ hóa phổi vô căn, bệnh xơ cứng bì, bệnh bụi phổi amiăng;

Các hội chứng phổi bao gồm hội chứng suy hô hấp ở người trưởng thành, bệnh viêm phế quản do virus, ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh xơ nang và chứng loạn sản phế quản phổi;

Các bệnh viêm bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, bệnh gút, viêm cầu thận, viêm bàng quang kẽ, bệnh vẩy nến, bệnh viêm ruột (viêm loét đại tràng và bệnh Crohn), hội chứng Blau, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, thải ghép, bệnh đa xơ cứng, đau do viêm, bệnh viêm và bệnh mắt do dị ứng.

Bệnh tự miễn hoặc rối loạn dị ứng được chọn từ bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh thận lupus, bệnh xơ cứng bì, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh viêm mũi dị ứng, eczema dị ứng, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm khớp dạng thấp thiếu niên, bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh viêm ruột, bệnh mảnh ghép chống vật chủ, bệnh viêm khớp vẩy nến, bệnh viêm khớp phản ứng, bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh viêm màng mạch nho và bệnh lý khớp đốt sống không hình ảnh X quang.

Bệnh ung thư bao gồm khối u rắn, bệnh bạch cầu và u lympho; và

Các bệnh về thận như viêm cầu thận hoặc bệnh thận đái tháo đường hoặc bệnh thận tiểu đường.

Bệnh gan như bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu hoặc viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH) hoặc bệnh xơ gan.

Để điều trị các bệnh và các tình trạng bệnh lý nêu trên, liều hữu hiệu điều trị sẽ thường nằm trong khoảng từ 0,01 mg đến 100 mg/kg thể trọng trên mỗi liều lượng hợp chất theo sáng chế; tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 mg đến 20 mg/kg thể trọng trên mỗi liều lượng. Ví dụ, để dùng cho người có cân nặng 70kg, khoảng liều lượng sẽ nằm trong khoảng từ 0,7 mg đến 7000 mg trên mỗi liều lượng hợp chất theo sáng chế, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 7,0 mg đến 1400 mg trên mỗi liều lượng. Một số mức độ tối ưu hóa liều thông thường có thể cần thiết để xác định mức và mô hình cấp liều tối ưu. Hoạt chất có thể được dùng từ 1 đến 6 lần một ngày.

Các dược phẩm và cách sử dụng thông thường

Khi được sử dụng làm dược chất, các hợp chất theo sáng chế thường được dùng dưới dạng dược phẩm. Các dược phẩm này có thể được bào chế bằng cách sử dụng các quy trình đã được biết rõ trong lĩnh vực dược và chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng một mình hoặc kết hợp với các tá dược mà làm tăng cường độ ổn định của các hợp chất theo sáng chế, tạo điều kiện

thuận lợi cho việc dùng các dược phẩm chứa chúng trong các phương án nhất định, làm tăng khả năng hòa tan hoặc phân tán, tăng hoạt tính đối kháng, cung cấp liệu pháp phụ trợ, và tương tự. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình hoặc cùng với các chất có hoạt tính khác theo sáng chế, tùy ý còn cùng với các chất có hoạt tính dược lý khác. Nói chung, các hợp chất theo sáng chế được dùng với lượng hữu hiệu về mặt điều trị hoặc với lượng hữu hiệu về mặt dược lý, nhưng cũng có thể được dùng với lượng thấp hơn để chẩn đoán hoặc nhằm mục đích khác.

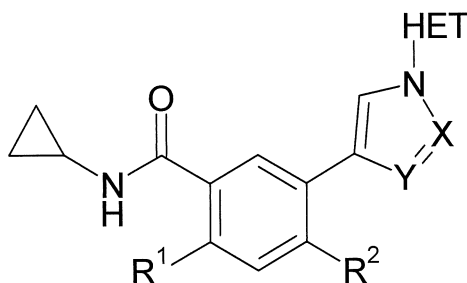
Việc dùng các hợp chất theo sáng chế, dưới dạng tinh khiết hoặc dưới dạng dược phẩm phù hợp, có thể được thực hiện bằng cách sử dụng cách thức bất kỳ được chấp nhận để dùng dược phẩm. Do đó, việc dùng có thể là, ví dụ, qua đường miệng, trong khoang miệng (ví dụ, dưới lưỡi), trong mũi, ngoài đường tiêu hóa, tại chỗ, qua chân bì, qua âm đạo, hoặc qua trực tràng, dưới dạng chất rắn, chất bán rắn, bột đông khô, hoặc các dạng liều lượng lỏng, như, ví dụ, viên nén, viên thuốc đạn, viên tròn, viên nang mềm dẻo và viên nang gelatin cứng, thuốc bột, dung dịch, hỗn dịch, hoặc sol khí, hoặc các dạng tương tự, tốt hơn là dưới dạng liều lượng đơn vị thích hợp để dùng liều lượng chính xác một cách đơn giản. Các dược phẩm sẽ thường chứa chất mang dược hoặc tá dược thông thường và hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất, và, ngoài ra, có thể chứa các chất điều trị, các dược chất, các chất mang, các chất phụ trợ, các chất pha loãng, các chất dẫn khác, hoặc các kết hợp của chúng. Các tá dược, các chất mang, hoặc các chất phụ gia dược dụng này cũng như các phương pháp bào chế các dược phẩm dùng cho các cách thức sử dụng khác nhau là đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Tình trạng kỹ thuật của sáng chế được dẫn chứng, ví dụ, bởi *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, A.H. Kibbe (ed.), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H.C. Ansel and N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger, 1990; mỗi tài liệu được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nhằm mô tả tốt hơn tình trạng kỹ thuật.

Như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đoán trước, các dạng của các hợp chất theo sáng chế được sử dụng trong các dược phẩm cụ thể sẽ được chọn (ví

dụ, các muối) để có các đặc tính vật lý thích hợp (ví dụ, khả năng hòa tan trong nước) mà là cần thiết để được phẩm đó hiệu nghiệm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



I

hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

X là N và Y là CH; hoặc

X là CH và Y là N;

HET là vòng heteroaryl 5 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nito và lưu huỳnh, trong đó mỗi vòng heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế độc lập được chọn từ R³ và R⁴; hoặc

HET là vòng heteroaryl 5 cạnh chứa một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nito và lưu huỳnh, trong đó mỗi vòng heteroaryl được thế bằng hai nhóm thế được chọn từ R^a và R^b, trong đó R^a và R^b cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroaryl hoặc dị vòng 5 đến 6 cạnh mà có thể tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế được chọn từ R³ và R⁴;

R¹ là hydro hoặc F;

R² là C₁₋₃ alkyl hoặc Cl;

R³ và R⁴ mỗi nhóm độc lập được chọn từ:

- (a) -H,
- (b) -O R⁵,
- (c) -O- C₁₋₆alkyl-O- C₁₋₃ alkyl
- (d) -O-C₃₋₆ xycloalkyl,

(e) $-C(O)R^5$,

(f) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba $-OH$, flo, heteroxyclyl tùy ý được thế bằng oxo, C_{3-6} xycloalkyl, $-CO_2R^5$, $-O-$ C_{1-6} alkyl, aryl, $-N(R^5)(R^6)$, hoặc $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(g) C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba $-OH$, một đến ba flo, C_{1-6} alkyl, $-OC_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl- OC_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl- OH , CF_3 , $-OC_{3-6}$ xycloalkyl, $-CO_2H$, $-CO_2R^5$, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl 5 đến 6 cạnh, C_{3-6} heteroxyclyl, $N(R^5)(R^6)$, hoặc $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(h) $-CO_2R^5$,

(i) $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(j) $-S(O)_2N(R^5)(R^6)$,

(k) $-S(O)_nR^5$,

(l) nhóm heteroaryl 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halogen, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)_nCO_2R^5$, $-C(O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^5)(R^6)$, $-NH-SO_2C_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkoxyl, C_{1-6} alkyl- $O-$ C_{1-3} alkyl, C_{1-6} alkylhydroxyl, C_{1-3} alkyl-CN, oxo, phenyl tùy ý được thế bằng halogen và $-S(O)_nC_{1-6}$ alkyl,

(m) nhóm heteroxyclyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro 4 đến 10 cạnh chứa N, S hoặc O, trong đó mỗi dị vòng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhân dị vòng 3 đến 6 cạnh, halogen, $-C_{1-3}$ alkyl, $-C_{1-3}$ alkyl $-O-$ C_{1-3} alkyl và $-C_{1-3}$ alkyl- $C(O)N(R^5)(R^6)$,

(n) aryl,

(o) $-N(R^5)(R^6)$;

R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập được chọn từ $-H$, heteroxyclyl 4 đến 6 cạnh, $-C(O)-C_{1-3}$ alkyl $-C(O)-C_{1-3}$ xycloalkyl và $-(C_1-C_6)$ alkyl, trong đó mỗi R^5 và R^6 độc lập tùy ý được thế bằng $-OH$, C_{3-6} xycloalkyl, $-C_{1-3}$ alkyl, $-O-$ C_{1-3} alkyl, $-NH-C_{1-3}$ alkyl hoặc $-N-(C_{1-3}-alkyl)_2$; hoặc

R^5 và R^6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng metyl; và

n là 0, 1, hoặc 2.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

X là N và Y là CH; hoặc

X là CH và Y là N;

Het là vòng heteroaryl 5 cạnh được chọn từ pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl và thiadiazolyl, trong đó mỗi vòng heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế độc lập được chọn từ R^3 và R^4 ; hoặc

Het là vòng heteroaryl 5 cạnh được chọn từ pyrazolyl và imidazolyl, trong đó mỗi vòng heteroaryl được thế bằng hai nhóm thế được chọn từ R^a và R^b , trong đó R^a và R^b cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroaryl hoặc dị vòng 5 đến 6 cạnh mà có thể tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế được chọn từ R^3 và R^4 ;

R^1 là hydro hoặc F;

R^2 là C_{1-3} alkyl hoặc Cl;

R^3 và R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ:

(a) -H,

(b) $-O R^5$,

(c) $-O- C_{1-6}alkyl-O- C_{1-3} alkyl$

(d) $-O-C_{3-6} xycloalkyl$,

(e) $-C(O)R^5$,

(f) $C_{1-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng một đến ba -OH, flo, heteroxyclyl tùy ý được thế bằng oxo, $C_{3-6} xycloalkyl$, $-CO_2R^5$, $-O- C_{1-6}alkyl$, aryl, $-N(R^5)(R^6)$, hoặc $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(g) $C_{3-6} xycloalkyl$ tùy ý được thế bằng một đến ba -OH, một đến ba flo, $C_{1-6}alkyl$, $-OC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl-OC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl-OH$, CF_3 , $-OC_{3-6}xycloalkyl$, $-CO_2H$, $-CO_2R^5$, $C_{3-6}xycloalkyl$, heteroaryl 5 đến 6 cạnh, $C_{3-6} heteroxyclyl$, $N(R^5)(R^6)$, hoặc $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(h) $-\text{CO}_2\text{R}^5$,

(i) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$,

(j) $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$,

(k) $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^5$

(l) nhóm heteroaryl 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{3-6}\text{xycloalkyl}$, halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-\text{NH}-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkoxyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}-\text{O}-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkylhydroxyl}$, $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}-\text{CN}$, oxo, phenyl tùy ý được thế bằng halogen và $-\text{S}(\text{O})_n\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$,

(m) nhóm heterocyclyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro 4 đến 10 cạnh chứa N, S hoặc O, trong đó mỗi dị vòng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhân dị vòng 3 đến 6 cạnh, halogen, $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, và $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$,

(n) aryl,

(o) $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$;

R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập được chọn từ $-\text{H}$, heterocyclyl 4 đến 6 cạnh, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-3}\text{xycloalkyl}$ và $-(\text{C}_{1-6})\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng $-\text{OH}$, $\text{C}_{3-6}\text{xycloalkyl}$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$ hoặc $-\text{N}-(\text{C}_{1-3}\text{alkyl})_2$; hoặc

R^5 và R^6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng methyl; và

n là 0 hoặc 2.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

HET là vòng heteroaryl 5 cạnh được chọn từ pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl và thiadiazolyl, trong đó mỗi vòng heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế độc lập được chọn từ R^3 và R^4 ;

R^3 và R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ:

(a) $-\text{H}$,

(b) $-\text{O R}^5$,

(c) -O- C₁₋₆alkyl-O- C₁₋₃ alkyl

(d) -O-C₃₋₆ xycloalkyl,

(e) -C(O)R⁵,

(f) C₁₋₆alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba -OH, flo, heteroxyclyl tùy ý được thế bằng oxo, C₃₋₆ xycloalkyl, -CO₂R⁵, -O- C₁₋₆alkyl, aryl, -N(R⁵)(R⁶), hoặc -C(O)N(R⁵)(R⁶),

(g) C₃₋₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba -OH, một đến ba flo, C₁₋₆alkyl, -OC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl-OC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl-OH, CF₃, -OC₃₋₆xycloalkyl, -CO₂H, -CO₂R⁵, C₃₋₆xycloalkyl, heteroaryl 5 đến 6 cạnh, C₃₋₆ heteroxyclyl, N(R⁵)(R⁶), hoặc -C(O)N(R⁵)(R⁶),

(h) -CO₂R⁵,

(i) -C(O)N(R⁵)(R⁶),

(j) -S(O)₂N(R⁵)(R⁶),

(k) -S(O)_n-R⁵

(l) nhóm heteroaryl 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₃₋₆xycloalkyl, halogen, -CF₃, -OH, -(CH₂)_nCO₂R⁵, -C(O)N(R⁵)(R⁶), -N(R⁵)(R⁶), -NH-SO₂C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxyl, C₁₋₆alkyl-O- C₁₋₃ alkyl, C₁₋₆alkylhydroxyl, C₁₋₃alkyl-CN, oxo, phenyl tùy ý được thế bằng halogen và -S(O)_nC₁₋₆alkyl,

(m) nhóm heteroxyclyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro 4 đến 10 cạnh chứa N, S hoặc O, trong đó mỗi dị vòng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhân dị vòng 3 đến 6 cạnh, halogen, C₁₋₃alkyl, và C₁₋₃alkyl- C(O)N(R⁵)(R⁶),

(n) aryl,

(o) -N(R⁵)(R⁶);

R⁵ và R⁶ mỗi nhóm độc lập được chọn từ -H, heteroxyclyl 4 đến 6 cạnh, -C(O)-C₁₋₃ alkyl -C(O)-C₁₋₃ xycloalkyl và -(C₁₋₆)alkyl tùy ý được thế bằng -OH, C₃₋₆ xycloalkyl, -NH-C₁₋₃ alkyl hoặc -N-(C₁₋₃-alkyl)₂; hoặc

R⁵ và R⁶ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng metyl; và

n là 0 hoặc 2.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

HET là vòng heteroaryl 5 cạnh được chọn từ pyrazolyl và imidazolyl, trong đó mỗi vòng heteroaryl được thế bằng hai nhóm thế được chọn từ R^a và R^b ; trong đó

R^a và R^b cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroaryl hoặc dị vòng 5 đến 6 cạnh mà có thể tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế được chọn từ R^3 và R^4 ;

R^3 và R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ:

(a) $-H$,

(b) $-O R^5$,

(c) $-O- C_{1-6}alkyl-O- C_{1-3} alkyl$

(d) $-O-C_{3-6} xycloalkyl$,

(e) $-C(O)R^5$,

(f) $C_{1-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng một đến ba $-OH$, flo, heteroxyclyl tùy ý được thế bằng oxo, $C_{3-6} xycloalkyl$, $-CO_2R^5$, $-O- C_{1-6}alkyl$, aryl, $-N(R^5)(R^6)$, hoặc $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(g) $C_{3-6} xycloalkyl$ tùy ý được thế bằng một đến ba $-OH$, một đến ba flo, $C_{1-6}alkyl$, $-OC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl-OC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl-OH$, CF_3 , $-OC_{3-6}xycloalkyl$, $-CO_2H$, $-CO_2R^5$, $C_{3-6}xycloalkyl$, heteroaryl 5 đến 6 cạnh, $C_{3-6} heteroxyclyl$, $N(R^5)(R^6)$, hoặc $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(h) $-CO_2R^5$,

(i) $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(j) $-S(O)_2N(R^5)(R^6)$,

(k) $-S(O)_n-R^5$

(l) nhóm heteroaryl 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, $C_{3-6}xycloalkyl$, halogen, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)_nCO_2R^5$, $-C(O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^5)(R^6)$, $-NH-SO_2C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxyl$, $C_{1-6}alkyl-O- C_{1-3} alkyl$, C_{1-}

alkylhydroxyl, C_{1-3} alkyl-CN, oxo, phenyl tùy ý được thế bằng halogen và -
 $S(O)_n C_{1-6}$ alkyl,

(m) nhóm heterocyclyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro 4 đến 10 cạnh chứa N, S hoặc O, trong đó mỗi dị vòng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhân dị vòng 3 đến 6 cạnh, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkyl- $C(O)N(R^5)(R^6)$,

(n) aryl,

(o) $-N(R^5)(R^6)$;

R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập được chọn từ -H, heterocyclyl 4 đến 6 cạnh, $-C(O)-C_{1-3}$ alkyl $-C(O)-C_{1-3}$ xycloalkyl và $-(C_1-C_6)$ alkyl tùy ý được thế bằng -OH, C_{3-6} xycloalkyl, $-NH-C_{1-3}$ alkyl hoặc $-N-(C_{1-3}-alkyl)_2$; hoặc

R^5 và R^6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng 6 cạnh tùy ý được thế bằng methyl; và

n là 0 hoặc 2.

5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

HET là pyrazolyl tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế được chọn từ R^3 và R^4 .

6. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

HET là vòng heteroaryl 5 cạnh được chọn từ pyrazolyl và imidazolyl, trong đó mỗi vòng heteroaryl được thế bằng hai nhóm thế được chọn từ R^a và R^b ; trong đó

R^a và R^b cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroaryl 5 đến 6 cạnh sao cho HET là vòng heteroaryl hai vòng được chọn từ imidazopyridin và pyrazolopyridin mà có thể tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế được chọn từ R^3 và R^4 .

7. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

X là N;

Y là CH;

R^1 là F;

R^2 được chọn từ methyl và Cl;

HET được chọn từ imidazopyridin và pyrazolopyridin mà có thể tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế được chọn từ R^3 và R^4 ;

R^3 và R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ:

(a) -H,

(b) -O R^5 ,

(c) -O- C_{1-6} alkyl-O- C_{1-3} alkyl

(d) -O- C_{3-6} xycloalkyl,

(e) -C(O) R^5 ,

(f) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba -OH, flo, heteroxyclyl tùy ý được thế bằng oxo, C_{3-6} xycloalkyl, -CO $_2R^5$, -O- C_{1-6} alkyl, aryl, -N(R^5)(R^6), hoặc -C(O)N(R^5)(R^6),

(g) C_{3-6} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba -OH, một đến ba flo, C_{1-6} alkyl, -OC $_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl-OC $_{1-6}$ alkyl, C_{1-6} alkyl-OH, CF $_3$, -OC $_{3-6}$ xycloalkyl, -CO $_2$ H, -CO $_2R^5$, C_{3-6} xycloalkyl, heteroaryl 5 đến 6 cạnh, C_{3-6} heteroxyclyl, N(R^5)(R^6), hoặc -C(O)N(R^5)(R^6),

(h) -CO $_2R^5$,

(i) -C(O)N(R^5)(R^6),

(j) -S(O) $_2$ N(R^5)(R^6),

(k) -S(O) $_2$ - R^5

(l) nhóm heteroaryl 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl, halogen, -CF $_3$, -OH, -(CH $_2$) CO $_2R^5$, -C(O)N(R^5)(R^6), -N(R^5)(R^6), -NH-SO $_2$ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxyl, C_{1-6} alkyl-O- C_{1-3} alkyl, C_{1-6} alkylhydroxyl, C_{1-3} alkyl-CN, oxo, phenyl tùy ý được thế bằng halogen và -S(O) $_2$ C_{1-6} alkyl,

(m) nhóm heteroxyclyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro 4 đến 10 cạnh chứa N, S hoặc O, trong đó mỗi dị vòng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhân dị vòng 3 đến 6 cạnh, halogen, C_{1-3} alkyl, hoặc C_{1-3} alkyl- $C(O)N(R^5)(R^6)$,

(n) aryl,

(o) $-N(R^5)(R^6)$;

R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập được chọn từ $-H$, heteroxyclyl 4 đến 6 cạnh, $-C(O)-C_{1-3}$ alkyl $-C(O)-C_{1-3}$ xycloalkyl và $-(C_1-C_6)$ alkyl tùy ý được thế bằng $-OH$, C_{3-6} xycloalkyl, $-NH-C_{1-3}$ alkyl hoặc $-N-(C_{1-3}-alkyl)_2$; hoặc

R^5 và R^6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng 6 cạnh tùy ý được thế bằng metyl.

8. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

X là N;

Y là CH;

R^1 là F;

R^2 được chọn từ metyl và Cl;

HET là imidazopyridin mà có thể tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế được chọn từ R^3 và R^4 ;

R^3 và R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ:

(a) $-H$,

(b) $-OR^5$,

(c) $-O-C_{1-6}$ alkyl- $O-C_{1-3}$ alkyl

(d) $-O-C_{3-6}$ xycloalkyl,

(e) $-C(O)R^5$,

(f) C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba $-OH$, flo, heteroxyclyl tùy ý được thế bằng oxo, C_{3-6} xycloalkyl, $-CO_2R^5$, $-O-C_{1-6}$ alkyl, aryl, $-N(R^5)(R^6)$, hoặc $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(g) C₃₋₆ xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba –OH, một đến ba flo, C₁₋₆alkyl, –OC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl–OC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl–OH, CF₃, –OC₃₋₆xycloalkyl, –CO₂H, –CO₂R⁵, C₃₋₆xycloalkyl, heteroaryl 5 đến 6 cạnh, C₃₋₆ heteroxyclyl, N(R⁵)(R⁶), hoặc –C(O)N(R⁵)(R⁶),

(h) –CO₂R⁵,

(i) –C(O)N(R⁵)(R⁶),

(j) –S(O)₂N(R⁵)(R⁶),

(k) –S(O)₂–R⁵

(l) nhóm heteroaryl 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₃₋₆xycloalkyl, halogen, –CF₃, –OH, –(CH₂) CO₂R⁵, –C(O)N(R⁵)(R⁶), –N(R⁵)(R⁶), –NH–SO₂C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxyl, C₁₋₆alkyl–O–C₁₋₃alkyl, C₁₋₆alkylhydroxyl, C₁₋₃alkyl–CN, oxo, phenyl tùy ý được thế bằng halogen và –S(O)₂C₁₋₆alkyl,

(m) nhóm heteroxyclyl một vòng 6 cạnh chứa N trong đó dị vòng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhân dị vòng 3 đến 6 cạnh, halogen, C₁₋₃alkyl, và C₁₋₃alkyl–C(O)N(R⁵)(R⁶),

(n) aryl,

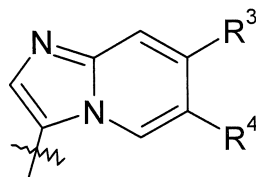
(o) –N(R⁵)(R⁶);

R⁵ và R⁶ mỗi nhóm độc lập được chọn từ –H, heteroxyclyl 4 đến 6 cạnh, –C(O)–C₁₋₃alkyl –C(O)–C₁₋₃xycloalkyl và –(C₁–C₆)alkyl tùy ý được thế bằng –OH, C₃₋₆xycloalkyl, –NH–C₁₋₃alkyl hoặc –N–(C₁₋₃alkyl)₂; hoặc

R⁵ và R⁶ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng 6 cạnh tùy ý được thế bằng methyl.

9. Hợp chất theo điểm 7 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

HET là:



tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế được chọn từ R^3 và R^4 ;

R^3 và R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ:

(a) $-H$,

(b) $-OR^5$,

(c) $-O-C_{1-6}alkyl-O-C_{1-3}alkyl$

(d) $-O-C_{3-6}xycloalkyl$,

(e) $-C(O)R^5$,

(f) $C_{1-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng một đến ba $-OH$, flo, heteroxyclyl tùy ý được thế bằng oxo, $C_{3-6}xycloalkyl$, $-CO_2R^5$, $-O-C_{1-6}alkyl$, aryl, $-N(R^5)(R^6)$, hoặc $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(g) $C_{3-6}xycloalkyl$ tùy ý được thế bằng một đến ba $-OH$, một đến ba flo, $C_{1-6}alkyl$, $-OC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl-OC_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl-OH$, CF_3 , $-OC_{3-6}xycloalkyl$, $-CO_2H$, $-CO_2R^5$, $C_{3-6}xycloalkyl$, heteroaryl 5 đến 6 cạnh, $C_{3-6}heteroxyclyl$, $N(R^5)(R^6)$, hoặc $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(h) $-CO_2R^5$,

(i) $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(j) $-S(O)_2N(R^5)(R^6)$,

(k) $-S(O)_2R^5$

(l) nhóm heteroaryl 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, $C_{3-6}xycloalkyl$, halogen, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)CO_2R^5$, $-C(O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^5)(R^6)$, $-NH-SO_2C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkoxyl$, $C_{1-6}alkyl-O-C_{1-3}alkyl$, $C_{1-6}alkylhydroxyl$, $C_{1-3}alkyl-CN$, oxo, phenyl tùy ý được thế bằng halogen và $-S(O)_2C_{1-6}alkyl$,

(m) nhóm heterocyclyl một vòng, hai vòng hoặc vòng spiro 4 đến 10 cạnh chứa N, S hoặc O, trong đó mỗi dị vòng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ nhân dị vòng 3 đến 6 cạnh, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkyl- $C(O)N(R^5)(R^6)$,

(n) aryl,

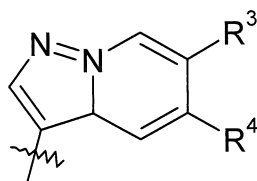
(o) $-N(R^5)(R^6)$;

R^5 và R^6 mỗi nhóm độc lập được chọn từ $-H$, heterocyclyl 4 đến 6 cạnh, $-C(O)-C_{1-3}$ alkyl $-C(O)-C_{1-3}$ xycloalkyl và $-(C_1-C_6)$ alkyl tùy ý được thế bằng $-OH$, C_{3-6} xycloalkyl, $-NH-C_{1-3}$ alkyl hoặc $-N-(C_{1-3}-alkyl)_2$; hoặc

R^5 và R^6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhân dị vòng 6 cạnh tùy ý được thế bằng methyl.

10. Hợp chất theo điểm 7 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

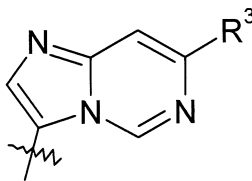
HET là:



tùy ý được thế bằng một đến hai nhóm thế được chọn từ R^3 và R^4 .

11. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

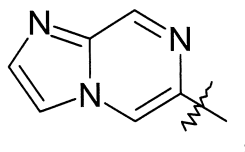
HET là:



tùy ý được thế bằng R^3 ,

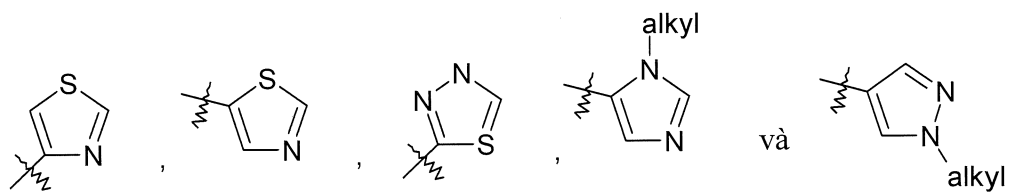
hoặc

HET là:



hoặc

HET được chọn từ:



12. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

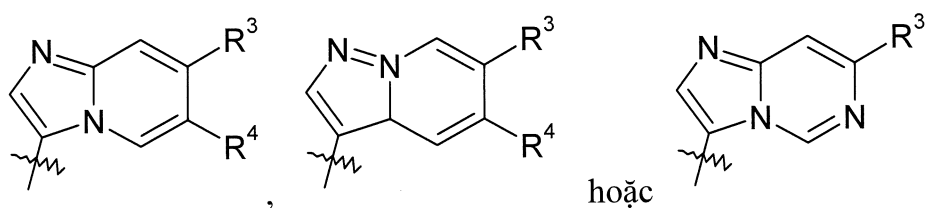
X là N;

Y là CH;

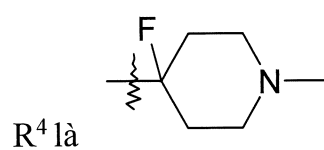
R¹ là F;

R² là metyl;

HET là:

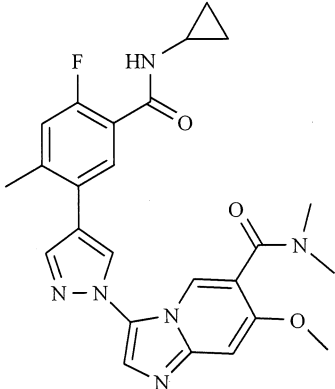
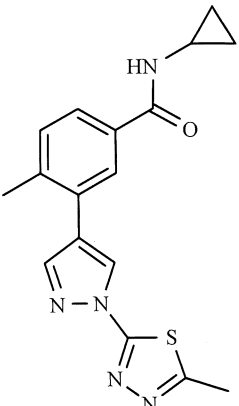
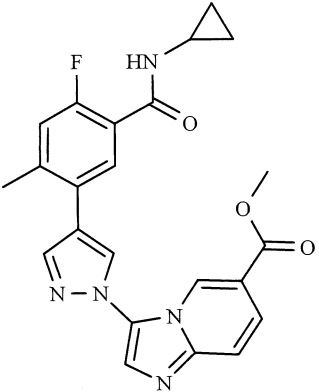
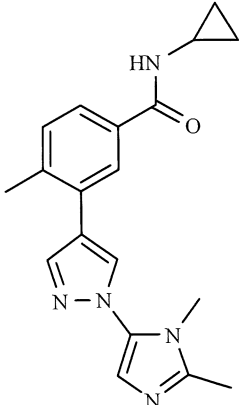
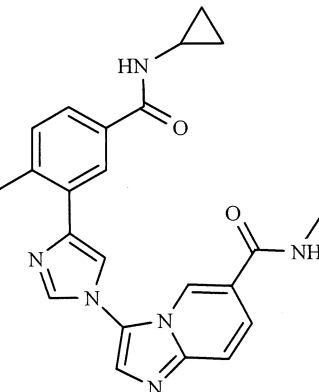
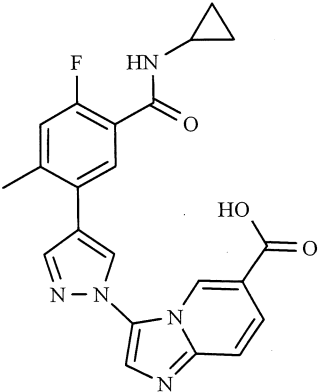


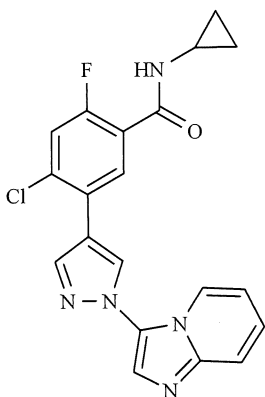
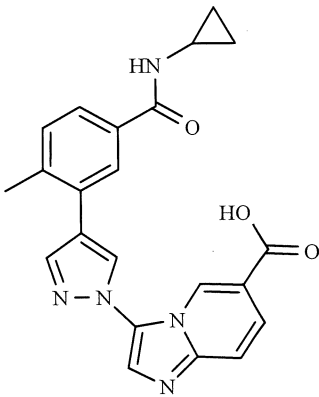
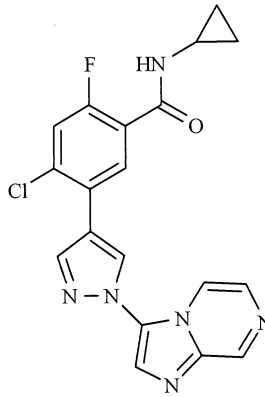
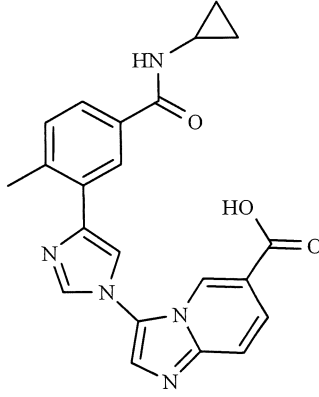
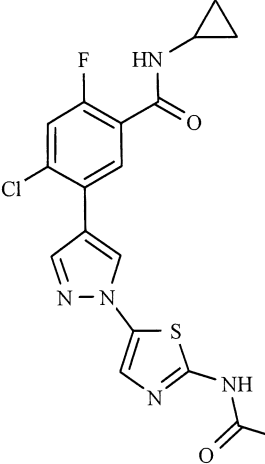
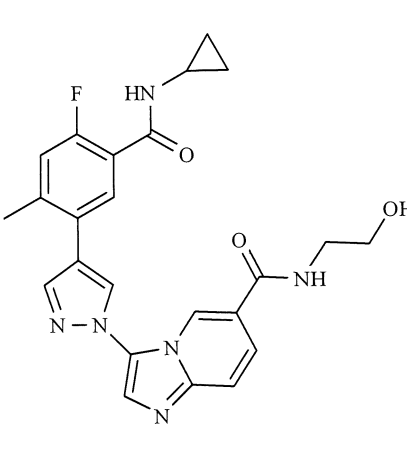
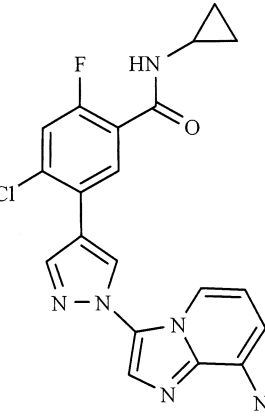
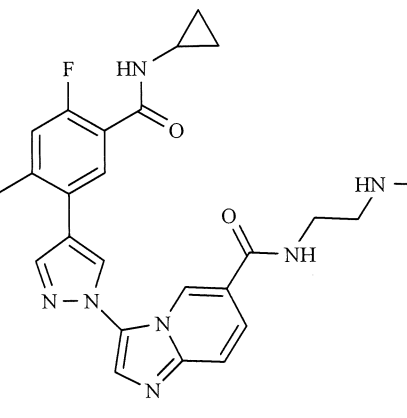
R³ là metoxy; và

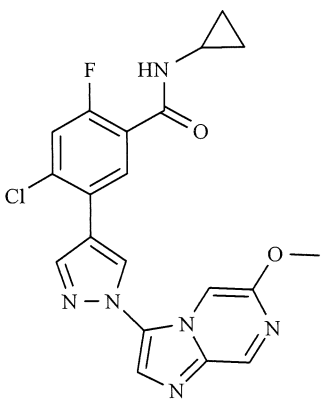
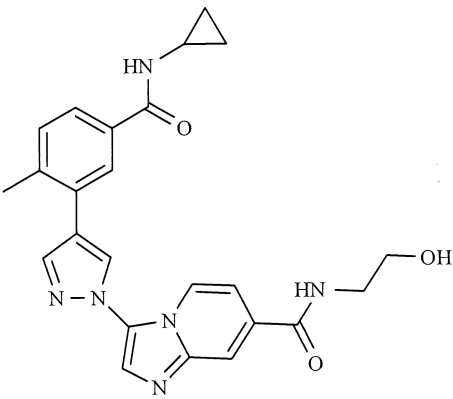
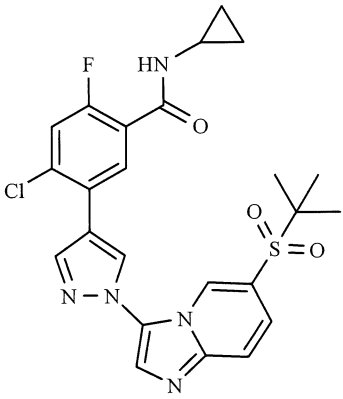
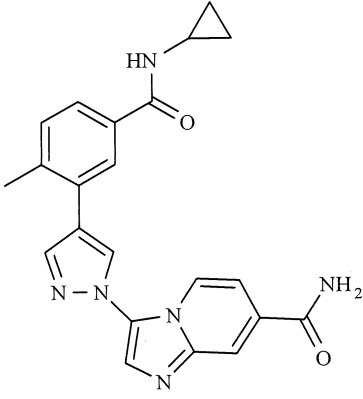
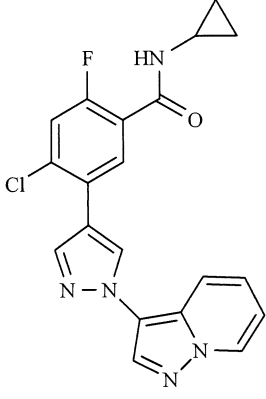
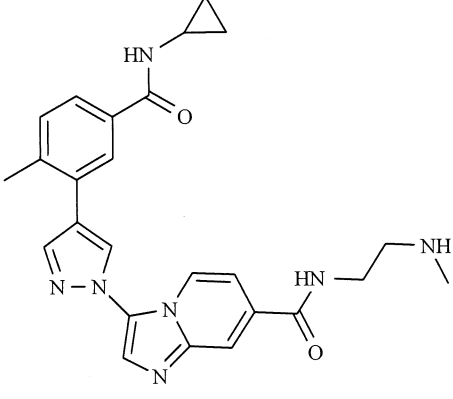
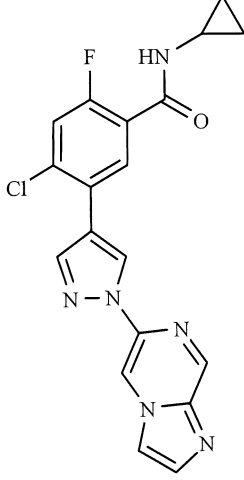
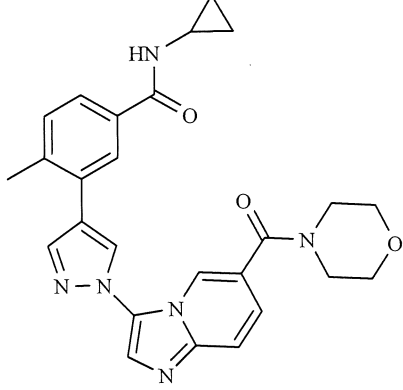


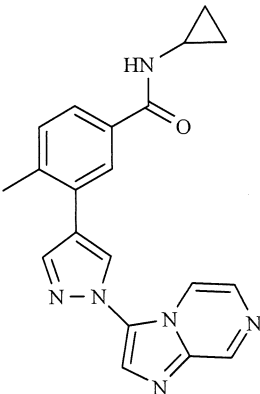
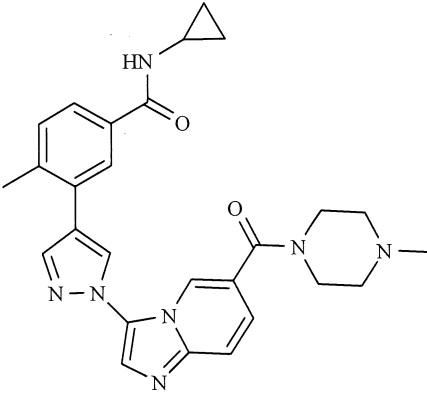
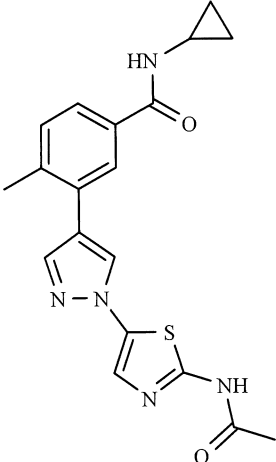
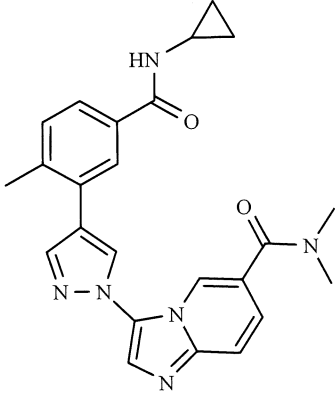
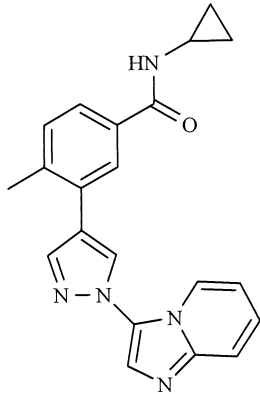
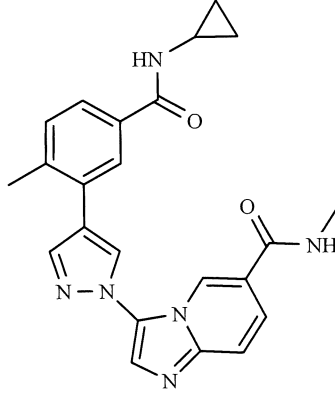
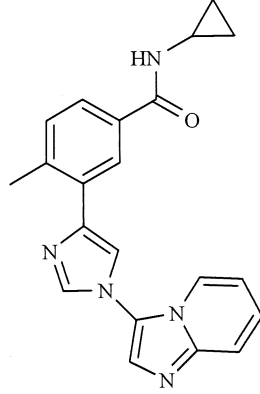
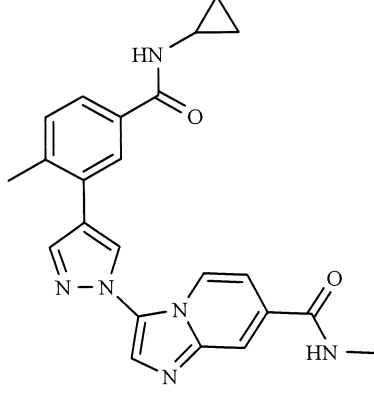
R⁴ là

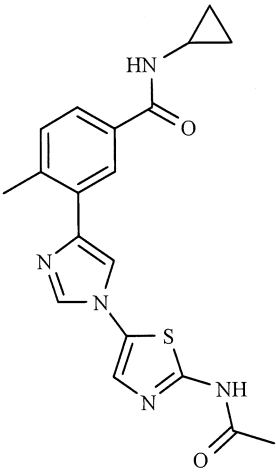
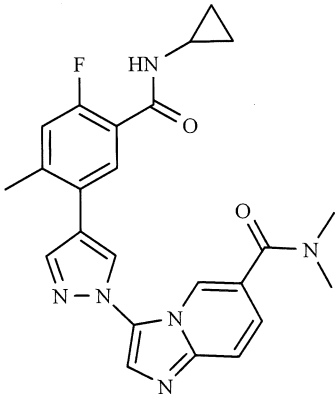
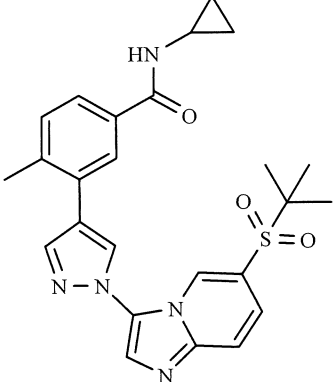
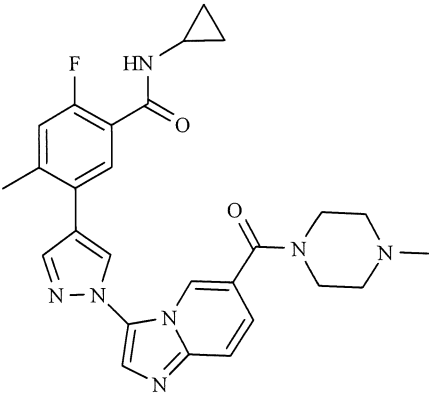
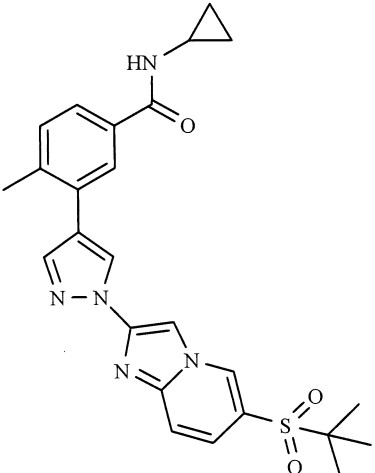
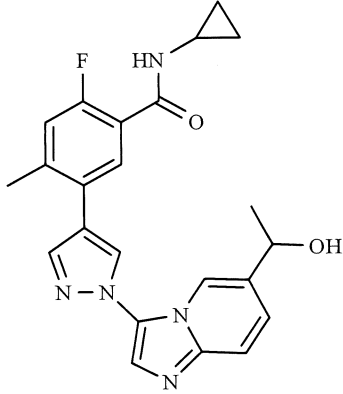
13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm gồm:

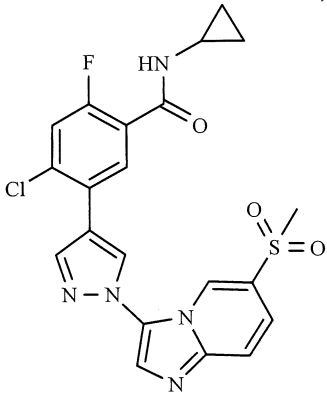
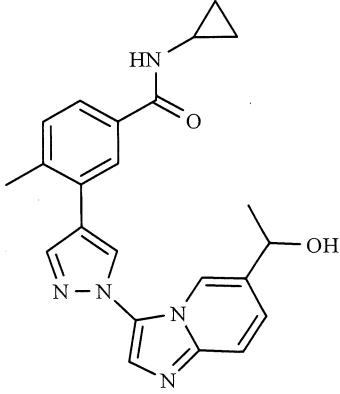
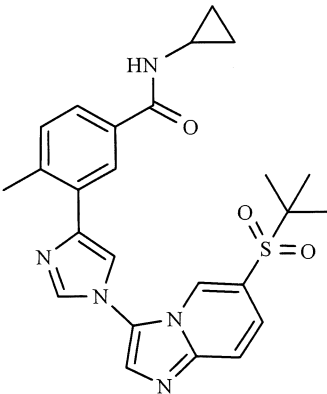
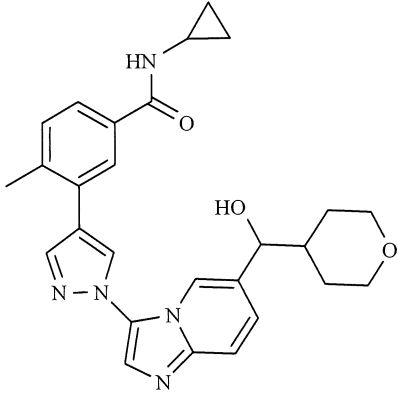
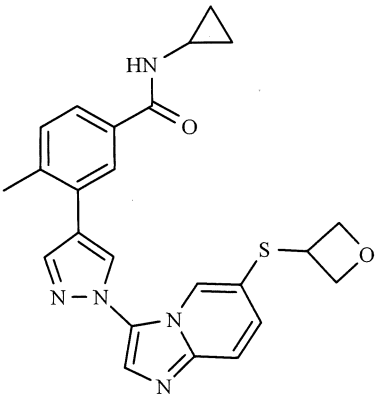
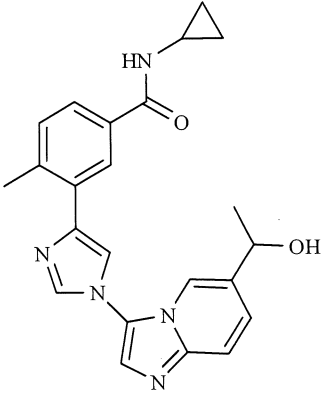
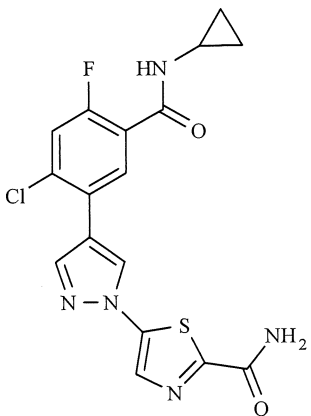
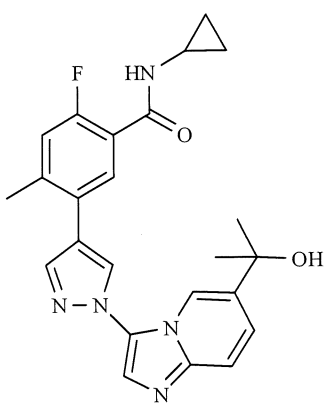
Ví dụ	Cấu trúc	Ví dụ	Cấu trúc
1		54	
2		55	
3		56	

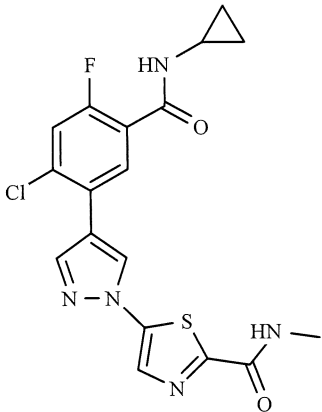
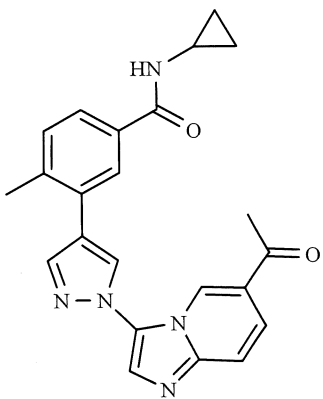
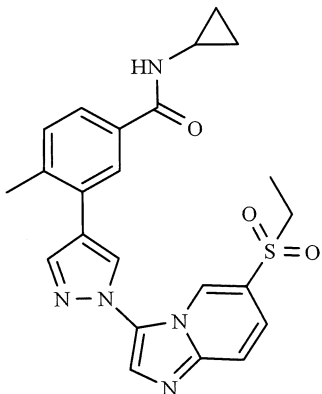
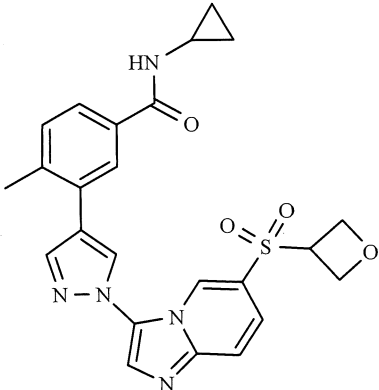
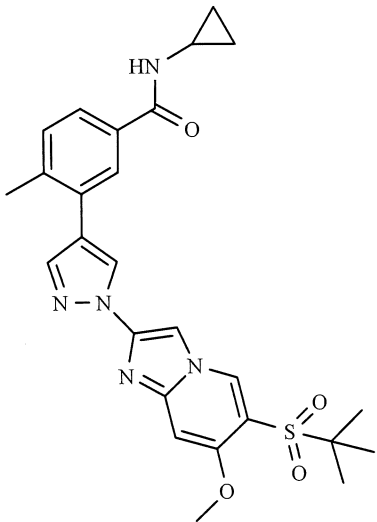
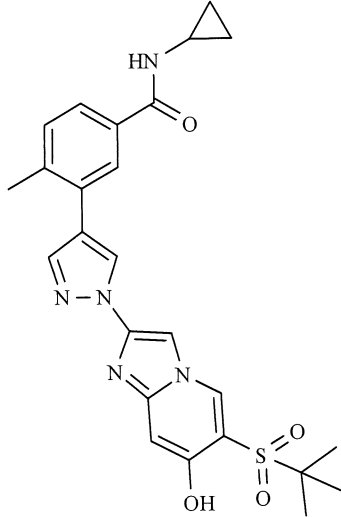
Ví dụ	Cấu trúc	Ví dụ	Cấu trúc
5		57	
6		58	
7		59	
8		60	

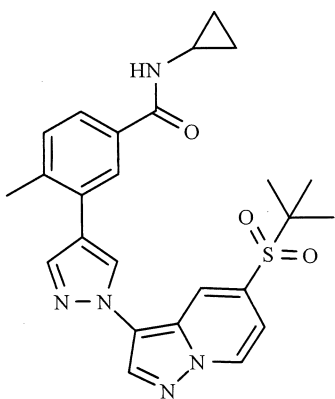
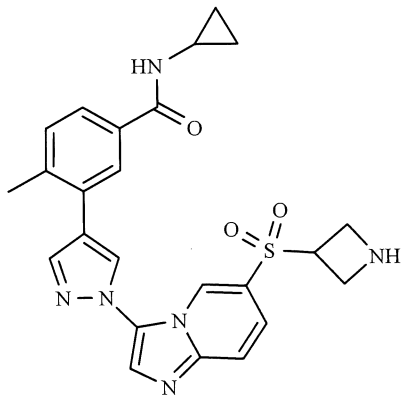
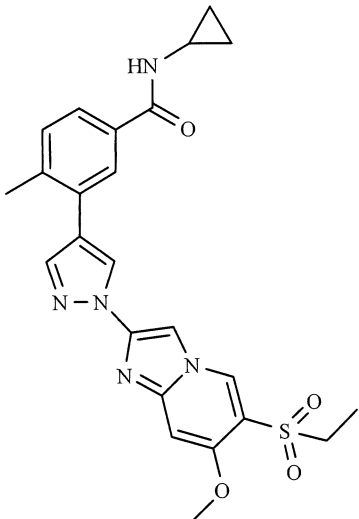
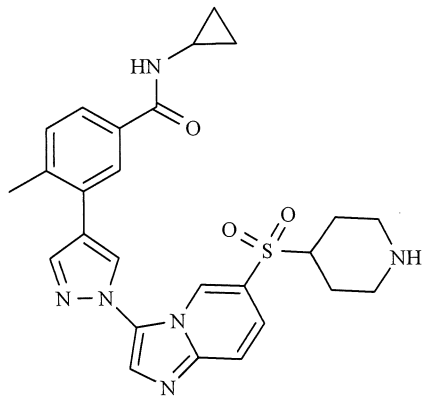
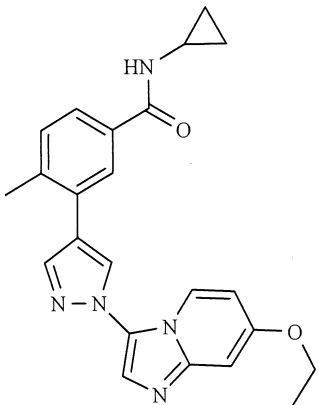
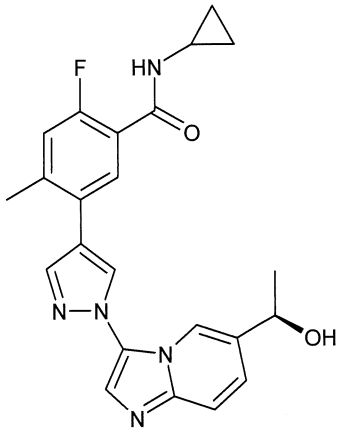
Ví dụ	Cấu trúc	Ví dụ	Cấu trúc
9		61	
10		62	
11		63	
12		64	

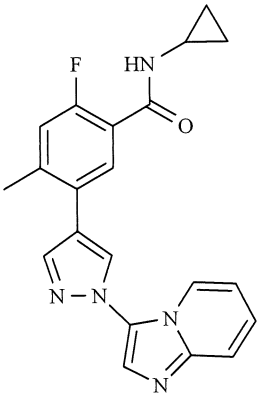
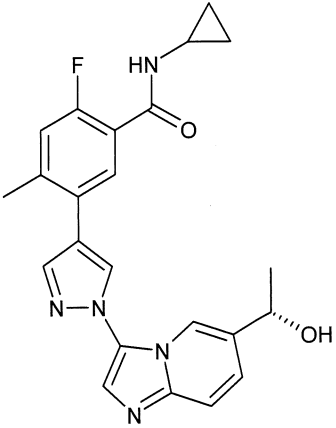
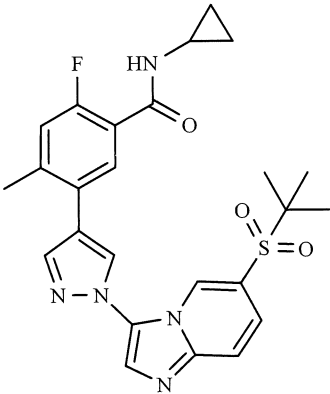
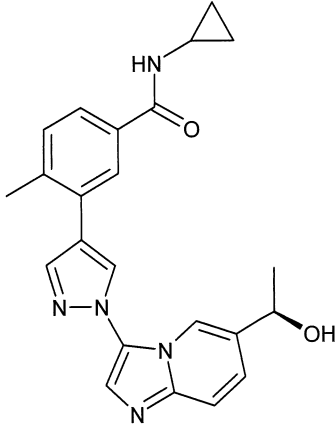
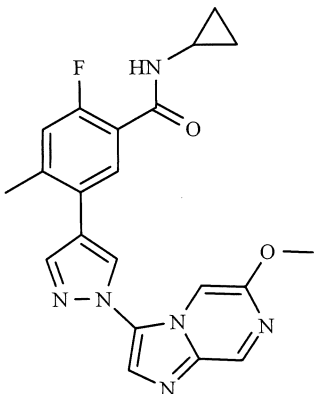
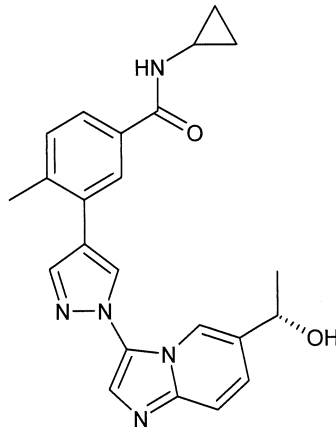
Ví dụ	Cấu trúc	Ví dụ	Cấu trúc
13		65	
14		66	
15		67	
16		68	

Ví dụ	Cấu trúc	Ví dụ	Cấu trúc
17		69	
19		70	
20		71	

Ví dụ	Cấu trúc	Ví dụ	Cấu trúc
21		72	
22		73	
23		74	
25		75	

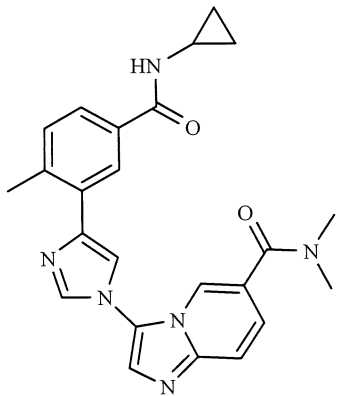
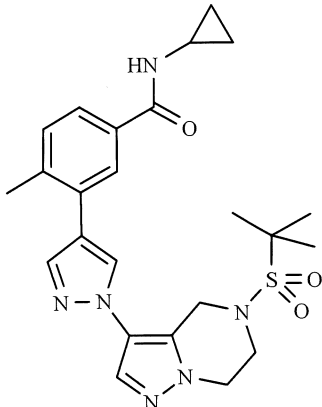
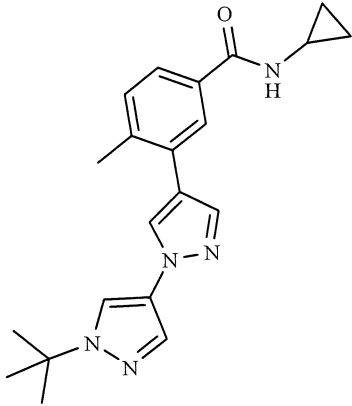
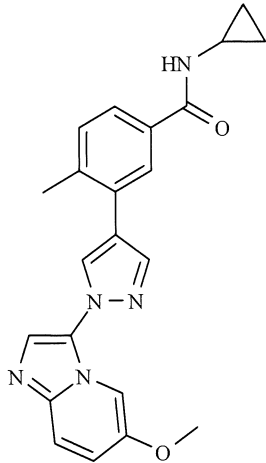
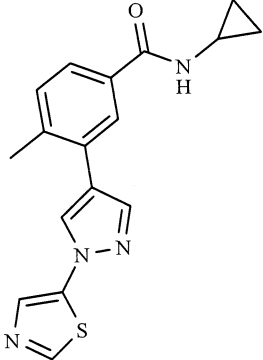
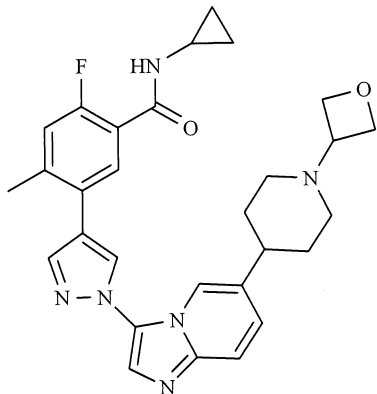
Ví dụ	Cấu trúc	Ví dụ	Cấu trúc
26		76	
27		77	
28		78	

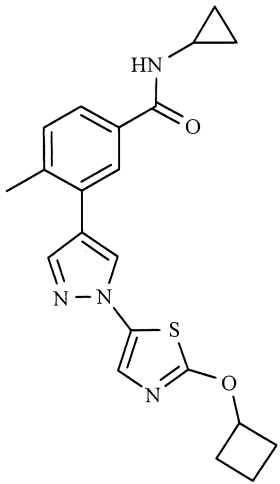
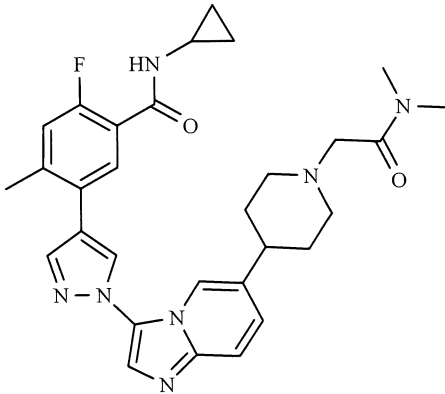
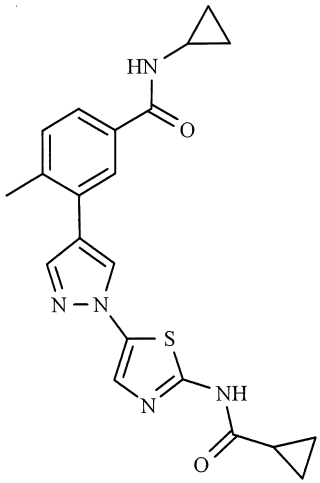
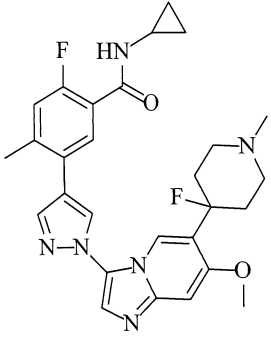
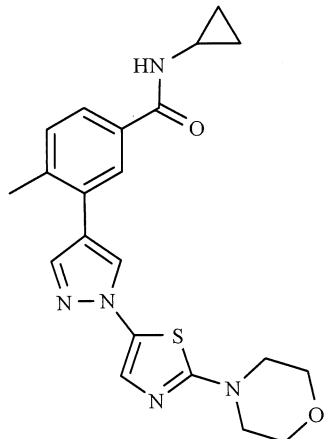
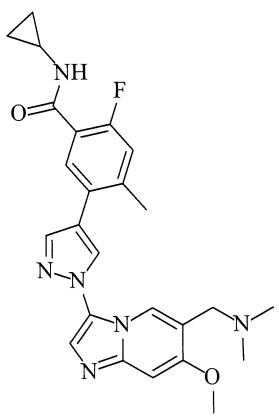
Ví dụ	Cấu trúc	Ví dụ	Cấu trúc
29		79	
30		80	
31		81-1	

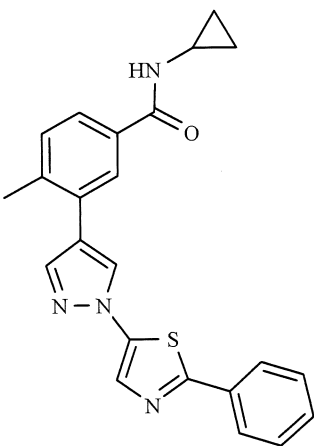
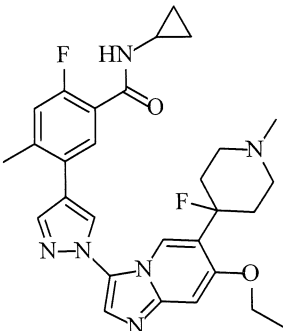
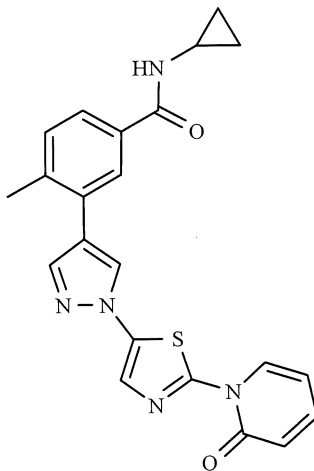
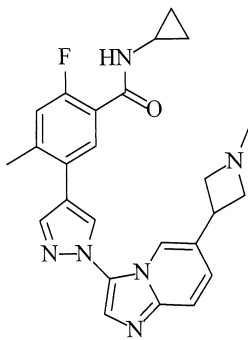
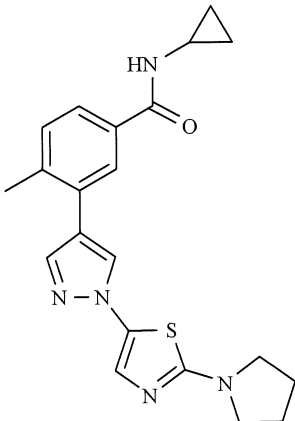
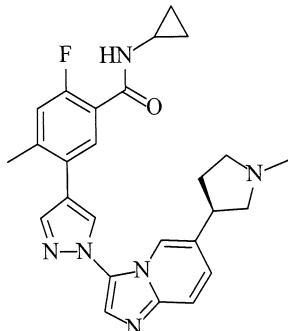
Ví dụ	Cấu trúc	Ví dụ	Cấu trúc
32		81-2	
33		82-1	
34		82-2	

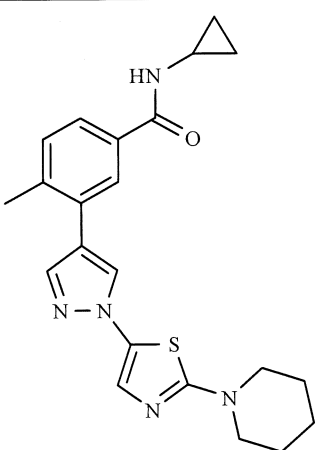
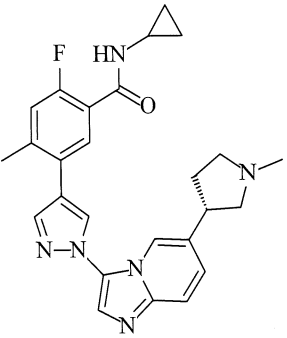
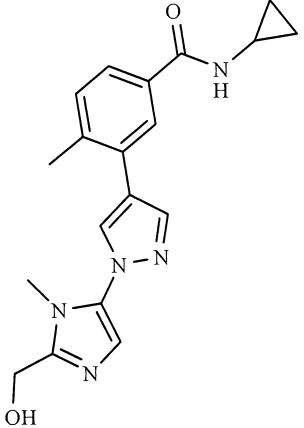
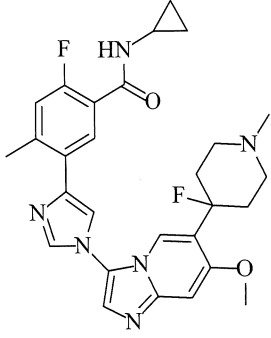
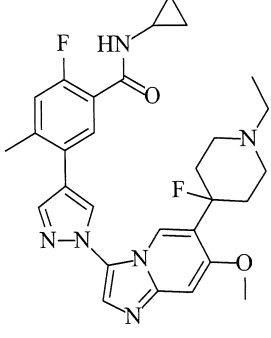
Ví dụ	Cấu trúc	Ví dụ	Cấu trúc
35		84	
36		85	
37		86	

Ví dụ	Cấu trúc	Ví dụ	Cấu trúc
38		87	
39		88	
40		89	

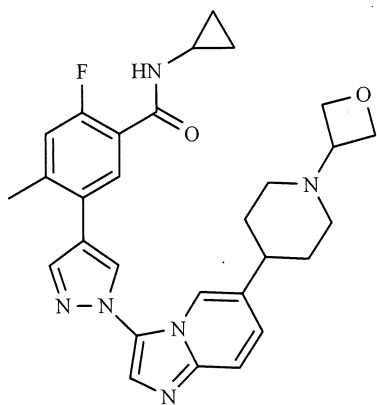
Ví dụ	Cấu trúc	Ví dụ	Cấu trúc
41		90	
42		91	
43		92	

Ví dụ	Cấu trúc	Ví dụ	Cấu trúc
44		93	
45		94	
46		95	

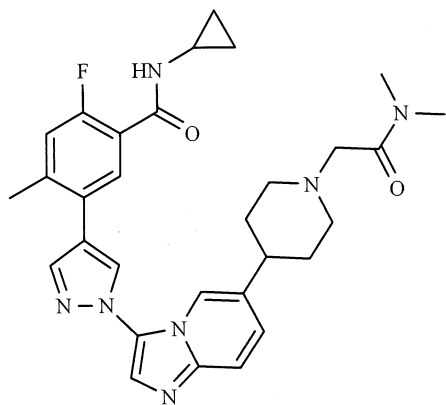
Ví dụ	Cấu trúc	Ví dụ	Cấu trúc
47		96	
48		97	
49		98	

Ví dụ	Cấu trúc	Ví dụ	Cấu trúc
50		99	
53		100	
		101	

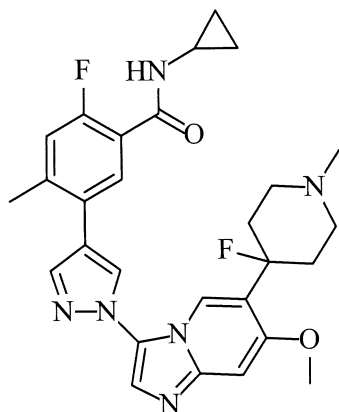
14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 có cấu trúc:



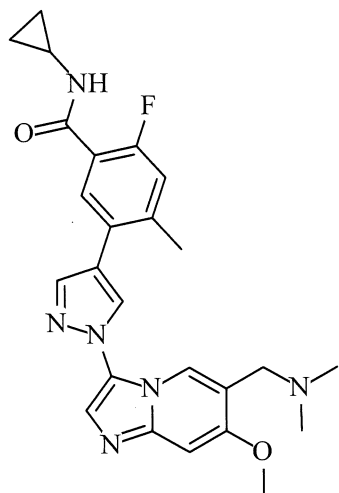
15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 có cấu trúc:



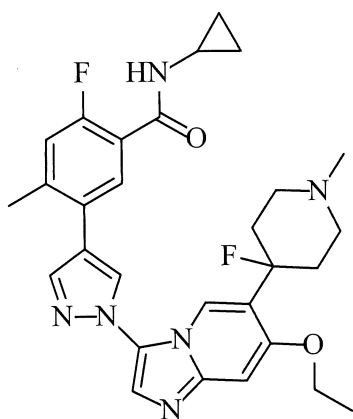
16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 có cấu trúc:



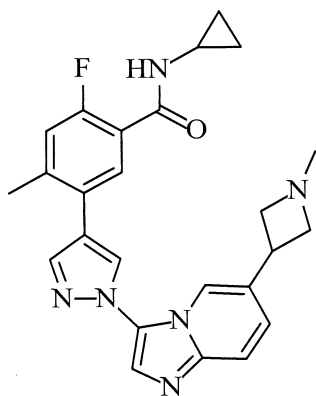
17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 có cấu trúc:



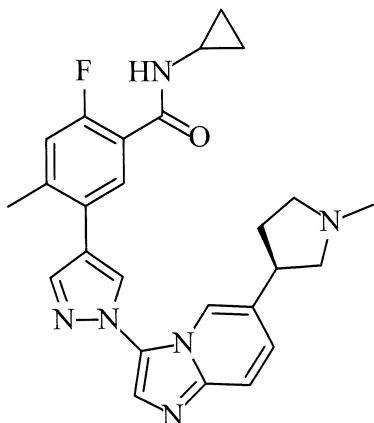
18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 có cấu trúc:



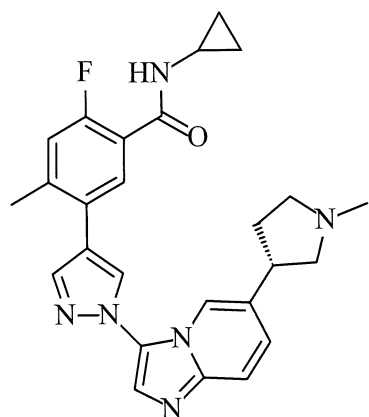
19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 có cấu trúc:



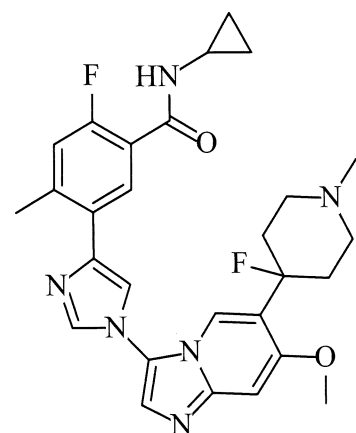
20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 có cấu trúc:



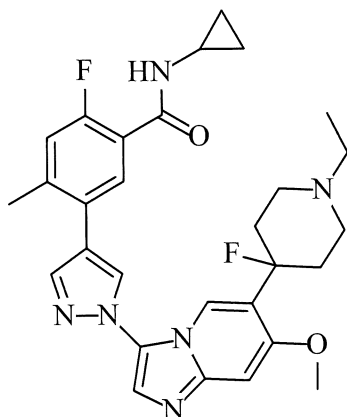
21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 có cấu trúc:



22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 có cấu trúc:



23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 có cấu trúc:



24. Muối được dụng của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 13 đến 23.

25. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của chúng, và ít nhất một chất mang được dụng.