



(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)



1-0036072

(51)⁷ C07D 471/04; C07D 519/00; A61K (13) B
31/4709; A61K 31/4725; A61K 31/496;
A61K 31/506; A61K 31/5377; A61K
31/5386; A61P 1/16; A61P 25/16; A61P
25/28; A61P 3/04; A61P 3/06; A61P
3/10; A61P 9/10; A61K 31/437; A61K
31/444

(21) 1-2019-02091

(22) 26/09/2017

(86) PCT/JP2017/034620 26/09/2017

(87) WO2018/056453 29/03/2018

(30) 2016-187605 26/09/2016 JP

(45) 26/06/2023 423

(43) 26/08/2019 377A

(73) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (JP)

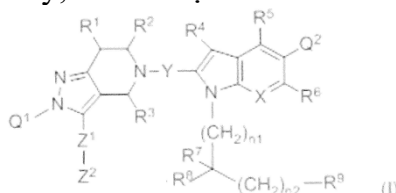
5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokyo 1158543, Japan

(72) YOSHINO, Hitoshi (JP); TSUCHIYA, Satoshi (JP); MATSUO, Atsushi (JP); SATO, Tsutomu (JP); NISHIMOTO, Masahiro (JP); OGURI, Kyoko (JP); OGAWA, Hiroko (JP); NISHIMURA, Yoshikazu (JP); FURUTA, Yoshiyuki (JP); KASHIWAGI, Hirotaka (JP); HORI, Nobuyuki (JP); KAMON, Takuma (JP); SHIRAISHI, Takuya (JP); YOSHIDA, Shoshin (JP); KAWAI, Takahiro (JP); TANIDA, Satoshi (JP); AOKI, Masahide (JP).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT PYRAZOLOPYRIDIN CÓ TÁC DỤNG CHỦ VẬN THỤ THỂ PEPTIT-1 GIỐNG GLUCAGON (GLP-1) VÀ ĐƯỢC PHẠM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu tạo cơ bản được thể hiện bằng công thức (I), trong đó nhân indol và cấu trúc pyrazolopyridin được gắn qua phần tử thể, muối của nó hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này, cũng như thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin (bệnh đái tháo đường Typ 2) hoặc bệnh béo phì chứa hợp chất này, muối hoặc solvat làm hoạt chất.



Trong công thức này, X, Y, Q¹, Q², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, n₁, n₂, Z¹ và Z² có nghĩa như được nêu trong bản mô tả.

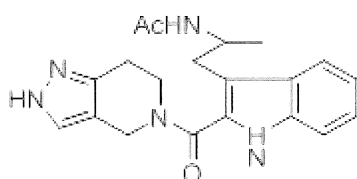
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất là chất chủ vận thụ thể GLP-1 có tác dụng giống như GLP-1, muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này. Sáng chế còn đề cập đến thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin (bệnh đái tháo đường Typ 2) hoặc bệnh béo phì chứa hợp chất này, muối hoặc solvat dưới dạng hoạt chất.

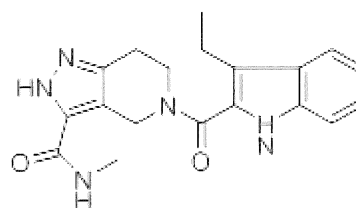
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Peptit-1 giống glucagon (glucagon-like peptit-1 - GLP-1) là incretin được tiết ra từ L các tế bào trong ruột non khi các chất dinh dưỡng đi vào đường tiêu hóa, và cũng đã biết rằng GLP-1 đã chứng minh nhiều tác dụng rộng rãi qua thụ thể GLP-1, như thúc đẩy việc tiết insulin phụ thuộc glucoza, ức chế việc tiết glucagon, làm trì hoãn việc làm trống dạ dày, ức chế việc ăn. Mặc dù chất tương tự GLP-1 đã được thương mại hóa dưới dạng chất điều trị bệnh đái tháo đường, và thấy rằng là một trong số các chất điều trị có tác dụng nhất với bệnh đái tháo đường do tác dụng tiềm tàng của nó với việc làm giảm HbA1c và giảm cân, toàn bộ các chất này đòi hỏi việc dùng dưới da theo kiểu xâm lấn. Do vậy, vẫn có nhu cầu phát triển chất chủ vận thụ thể GLP-1 mà có thể được dùng theo kiểu không xâm lấn. Các nỗ lực đã được tiến hành, ví dụ, để cải thiện độ sinh khả dụng vào thời điểm dùng qua đường miệng chất tương tự GLP-1: Semaglutide by using an absorbefacient (natri N-(8-(2-hydroxybenzoyl)-amino)caprylate: SNAC) (Tài liệu sáng chế 1) và để phát triển chất chủ vận thụ thể GLP-1 phân tử nhỏ (Tài liệu sáng chế 2 và 3), nhưng cần có tác dụng cải thiện hơn về các đặc tính dược lý bao gồm hoạt tính, độ bền chuyển hóa và độ sinh khả dụng.

Hai hợp chất sau trong các tài liệu chuyên ngành hóa học đã được biết là 2-[(2,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)carbonyl]-1H-indol.

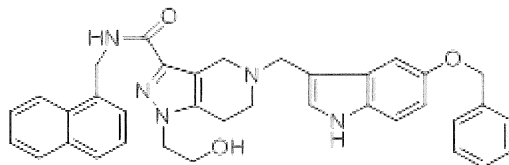


RN 1638421-28-9



RN 1269202-37-0

Ngoài ra, Tài liệu sáng chế 4 mô tả dẫn xuất pyrazolopyridin sau dưới dạng hợp chất mà hữu ích trong việc phòng ngừa/điều trị bệnh ngủ châu Phi (sleeping sickness), bệnh do leishmania gây ra hoặc các bệnh tương tự do sinh vật nhân thực gây ra: như bệnh do blastocrithidia gây ra (ví dụ, Trypanosomatidae) bệnh ký sinh cho bệnh nhân.



Danh sách các tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế 1: WO 2012/080471

Tài liệu sáng chế 2: WO 2009/111700

Tài liệu sáng chế 3: WO 2010/114824

Tài liệu sáng chế 4: WO 2016/038045

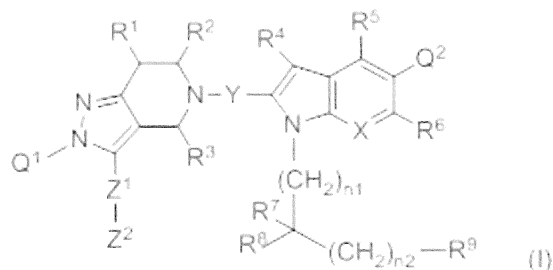
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế là đề xuất hợp chất mà là chất chủ vận thụ thể GLP-1 có tác dụng giống như peptit GLP-1 có thể được dùng theo kiểu không xâm lấn và có hoạt tính, độ bền chuyển hóa và độ sinh khả dụng được cải thiện, muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này, và còn đề xuất thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin (bệnh đái tháo đường Typ 2) hoặc bệnh béo phì chứa hợp chất này, muối hoặc solvat dưới dạng hoạt chất.

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu một cách tỉ mỉ để giải quyết vấn đề này và phát hiện ra rằng hợp chất có Công thức (I), trong đó nhân indol và cấu trúc pyrazolopyridin được gắn với nhau qua phần tử thế, có tác dụng giống như peptit GLP-1 dưới dạng chất chủ vận thụ thể GLP-1, và do đó, tạo ra sáng chế.

Nói cách khác, các sáng chế sau được đề xuất dưới dạng một khía cạnh của sáng chế.

[1] Hợp chất có Công thức (I):



trong đó, X là $-N=$ hoặc $-CR^a=$; R^a được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, và C_{1-6} alkyl;

Y được chọn từ $-C(=O)-$, $-CHR-$, và $-S(=O)_2-$; R là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

Q^1 là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{1-6} alkyl (trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen), và C_{1-6} alkoxy;

Q^2 là heterocyclyl có 3 đến 12 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó heterocyclyl có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{1-6} alkyl (trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen), C_{1-6} alkoxy, và $-NR^{Qa}R^{Qb}$, và further, hai nhóm C_{1-6} alkyl cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể tạo thành nhân vòng cacbon có 3 đến 8 nguyên tử cacbon; và R^{Qa} và R^{Qb} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, C_{1-6} alkyl, và $(C_{1-6} \text{ alkyl})\text{carbonyl}$;

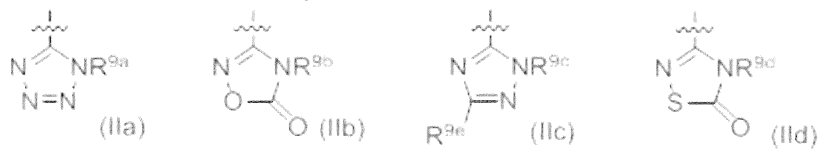
R^1 , R^2 và R^3 mỗi gốc độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-6} alkyl (trong đó, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{1-6} alkoxy, và hydroxy);

R^4 , R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, và C_{1-6} alkyl;

R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân C_{3-8} xycloalkan, trong đó C_{3-8} xycloalkyl được tạo thành như vậy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy;

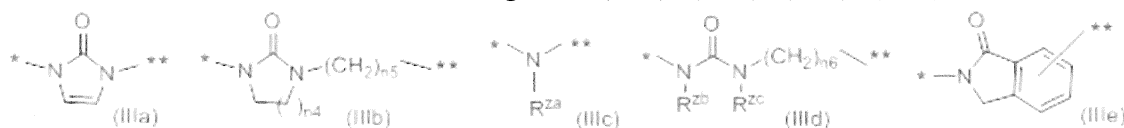
n_1 là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3; n_2 là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5;

R^9 được chọn từ nhóm có Công thức (IIa), (IIb), (IIc), (IIId):



$-\text{CO}_2\text{R}^{9f}$, và $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{9g}\text{R}^{9h}$; và R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , R^{9d} , và R^{9g} mỗi gốc độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, C_{1-6} alkyl (trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nguyên tử halogen và C_{1-6} alkoxy), và $(\text{C}_{1-6}$ alkyl)cacbonyl, R^{9e} là nguyên tử hydro, hoặc C_{1-6} alkyl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, R^{9f} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6} alkyl, R^{9h} là nguyên tử hydro, C_{1-6} alkyl, $(\text{C}_{1-6}$ alkyl)cacbonyl, xyano, hoặc $-\text{S}(=\text{O})_{n_3}-\text{R}^{9i}$; n_3 là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2, R^{9i} là C_{1-6} alkyl;

Z^1 được chọn từ nhóm có Công thức (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), và (IIIe):



trong đó R^{Za} được chọn từ nguyên tử hydro, C_{1-6} alkyl, và $(\text{C}_{1-6}$ alkyl)cacbonyl, R^{Zb} và R^{Zc} độc lập là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6} alkyl, n_4 là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3, n_5 và n_6 độc lập số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 10 (* là vị trí gắn kết với cấu trúc pyrazolopyridin, ** là vị trí gắn kết với Z^2);

Z^2 được chọn từ

i) C_{3-15} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-\text{NR}^{\text{Zd}}\text{R}^{\text{Ze}}$, ii) C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ Nhóm C, và iii) heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ Nhóm D:

Nhóm C: a) nguyên tử halogen,

b) $-\text{NR}^{\text{Zd}2}\text{R}^{\text{Ze}2}$; trong đó $\text{R}^{\text{Zd}2}$ và $\text{R}^{\text{Ze}2}$ độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, C_{1-6} alkyl và $(\text{C}_{1-6}$ alkyl)cacbonyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkoxy,

c) $-\text{S}(=\text{O})_{n_7}-\text{R}^{\text{Zh}1}$; trong đó n_7 là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2, $\text{R}^{\text{Zh}1}$ là

C₁₋₆ alkyl,

d) C₁₋₆ alkyl;

e) C₁₋₆ alkoxy; trong đó C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy,

f) heteroaryl có 5 đến 10 cạnh; trong đó heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế độc lập được chọn từ -NR^{zk1}R^{zl1}, trong đó R^{zk1} và R^{zl1} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C₁₋₆ alkyl.

Nhóm D: a) oxo,

b) nguyên tử halogen,

c) C₁₋₆ alkyl; trong đó C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, C₁₋₆ alkoxy, và heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, trong đó heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C₁₋₆ alkyl, và

d) heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh;

muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này.

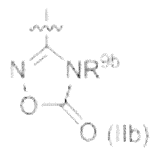
[2] Hợp chất theo [1], muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này, trong đó Q¹ là phenyl hoặc pyridyl, và phenyl hoặc pyridyl được thế bằng một đến bốn phân tử thế độc lập được chọn từ nguyên tử halogen và C₁₋₆ alkyl.

[3] Hợp chất theo mục [1] hoặc [2], muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này, trong đó Y là -C(=O)-.

[4] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3], muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này, trong đó R¹ là nguyên tử hydro.

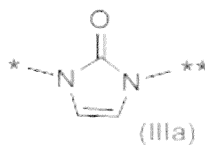
[5] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [4], muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này, trong đó n1 và n2 cùng bằng 0.

[6] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5], muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này, trong đó R⁹ có Công thức (IIb):



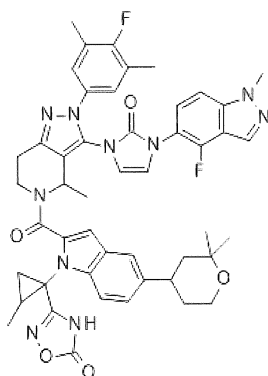
[7] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này, trong đó X là -N=, -CH=, hoặc -CF=.

[8] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7], muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này, trong đó Z^1 có Công thức (IIIa):

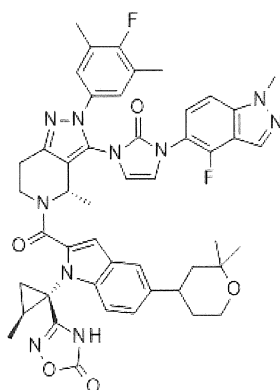


(* là vị trí gắn kết với cấu trúc pyrazolopyridin, ** là vị trí gắn kết với Z^2).

[9] Hợp chất theo mục [1], muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối của hợp chất có công thức:



[10] Hợp chất theo mục [9], muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối của hợp chất có công thức:



[11] Muối hemicanxi hydrat của hợp chất theo mục [10].

[12] Dược phẩm chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [11], muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này làm hoạt chất.

[13] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [11], muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này, dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin (bệnh đái tháo đường Typ 2), bệnh đường huyết cao, suy giảm dung nạp glucoza, bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin (bệnh đái tháo đường Typ 1), biến chứng của bệnh đái tháo đường, bệnh béo phì, bệnh cao huyết áp, bệnh mỡ cao cao, bệnh xơ cứng động mạch, bệnh tim mạch vành, bệnh nhồi máu não, bệnh gan nhiễm mỡ không liên quan đến rượu, bệnh Parkinson, hoặc chứng mất trí,

[14] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [11], muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này, dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin (bệnh đái tháo đường Typ 2) hoặc bệnh béo phì.

Sáng chế còn bộc lộ thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin (bệnh đái tháo đường Typ 2), bệnh đường huyết cao, suy giảm dung nạp glucoza, bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin (bệnh đái tháo đường Typ 1), biến chứng của bệnh đái tháo đường, bệnh béo phì, bệnh cao huyết áp, bệnh mỡ cao cao, bệnh xơ cứng động mạch, bệnh tim mạch vành, bệnh nhồi máu não, bệnh gan nhiễm mỡ không liên quan đến rượu, bệnh Parkinson, hoặc chứng mất trí, trong đó Thuốc phòng ngừa hoặc điều trị chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [11], muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này dưới dạng hoạt chất. Một ví dụ về chứng mất trí là bệnh Alzheimer.

Sáng chế còn bộc lộ thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin (bệnh đái tháo đường Typ 2) hoặc bệnh béo phì chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [11], muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này

hoặc muối của hợp chất này dưới dạng hoạt chất.

Sáng chế còn bộc lộ thuốc phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin (bệnh đái tháo đường Typ 2), bệnh đường huyết cao, suy giảm dung nạp glucoza, bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin (bệnh đái tháo đường Typ 1), biến chứng của bệnh đái tháo đường, bệnh béo phì, bệnh cao huyết áp, bệnh mỡ cao cao, bệnh xơ cứng động mạch, bệnh tim mạch vành, bệnh nhồi máu não, bệnh gan nhiễm mỡ không liên quan đến rượu, bệnh Parkinson, hoặc chứng mất trí, bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [11], muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này cho đối tượng. Một ví dụ về chứng mất trí là bệnh Alzheimer.

Sáng chế còn bộc lộ thuốc phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin (bệnh đái tháo đường Typ 2) hoặc bệnh béo phì, bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [11], muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này cho đối tượng.

Tác dụng có lợi của sáng chế

Hợp chất, muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này của sáng chế có tác dụng tương tự với peptit GLP-1 dưới dạng chất chủ vận thụ thể GLP-1, và tạo ra chất phi peptit để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin (bệnh đái tháo đường Typ 2) hoặc bệnh béo phì mà được mong đợi là tạo ra độ sinh khả dụng đủ để dùng qua đường miệng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện kết quả phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột của tinh thể của muối natri hydrat của Hợp chất 1 thu được trong Ví dụ 163 (Mẫu 160a). Trục tung thể hiện cường độ nhiễu xạ và trục hoành thể hiện góc nhiễu xạ 2θ ($^{\circ}$).

Fig. 2 thể hiện kết quả phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột của tinh thể của muối natri hydrat của Hợp chất 1 thu được trong Ví dụ 163 (Mẫu 160b). Trục tung thể hiện cường độ nhiễu xạ và trục hoành thể hiện góc nhiễu xạ 2θ ($^{\circ}$).

Fig. 3 thể hiện kết quả phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột của tinh thể của Hợp chất ví dụ 66 thu được trong Ví dụ 163 (Mẫu 161a). Trục tung thể hiện cường độ

nhiều xạ và trục hoành thể hiện góc nhiễu xạ 2θ ($^{\circ}$).

Fig. 4 thể hiện kết quả phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột của tinh thể của Hợp chất ví dụ 66 thu được trong Ví dụ 163 (Mẫu 161b). Trục tung thể hiện cường độ nhiễu xạ và trục hoành thể hiện góc nhiễu xạ 2θ ($^{\circ}$).

Fig. 5 thể hiện kết quả phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột của tinh thể của muối canxi hydrat của Hợp chất ví dụ 67 thu được trong Ví dụ 163 (Mẫu 162a). Trục tung thể hiện cường độ nhiễu xạ và trục hoành thể hiện góc nhiễu xạ 2θ ($^{\circ}$).

Fig. 6 thể hiện kết quả phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột của tinh thể của muối canxi hydrat của Hợp chất ví dụ 67 thu được trong Ví dụ 163 (Mẫu 162b). Trục tung thể hiện cường độ nhiễu xạ và trục hoành thể hiện góc nhiễu xạ 2θ ($^{\circ}$).

Fig. 7 thể hiện kết quả của phân tích nhiệt trọng/ nhiệt vi sai của tinh thể của muối natri hydrat của Hợp chất 1 thu được trong Ví dụ 164. Trục hoành thể hiện nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$), và trục tung bên phải thể hiện sự thay đổi trọng lượng (%) của mẫu trong phân tích nhiệt trọng. Trục tung bên trái thể hiện lưu lượng nhiệt quan sát được trong phân tích nhiệt vi sai.

Fig. 8 thể hiện kết quả của phân tích nhiệt trọng/ nhiệt vi sai của tinh thể của muối canxi hydrat của Hợp chất ví dụ 67 thu được trong Ví dụ 164. Trục hoành thể hiện nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$), và trục tung bên phải thể hiện sự thay đổi trọng lượng (%) của mẫu trong phân tích nhiệt trọng. Trục tung bên trái thể hiện lưu lượng nhiệt quan sát được trong phân tích nhiệt vi sai.

Fig. 9 thể hiện tác động của Hợp chất ví dụ 67 và exenatit đối với việc tiết insulin sau khi dùng glucoza trong tĩnh mạch cho khi đực. Diện tích dưới đường cong của insulin được thể hiện bằng trị số trung bình $\pm$ sai số chuẩn ($n=6$). Mỗi được chất được dùng theo thiết kế bắt cặp. * chỉ ra rằng trị số của nhóm thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê so với trị số của nhóm dùng chất dẫn thuốc với $P<0,025$, và ** chỉ ra rằng trị số của nhóm thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê so với trị số của nhóm dùng chất dẫn thuốc với $P<0,005$ (thử nghiệm Williams). Nồng độ của mỗi thuốc là trị số trung bình của nồng độ đo được của thuốc trong huyết tương.

Fig. 10 thể hiện tác động của Hợp chất ví dụ 67 và exenatit đối với nồng độ

glucoza trong huyết tương sau khi dùng glucoza trong tĩnh mạch cho khi đực. Diện tích dưới đường cong của insulin được thể hiện bằng trị số trung bình $\pm$ sai số chuẩn ($n=6$). Mỗi được chất được dùng theo thiết kế bắt cặp. * chỉ ra rằng trị số của nhóm thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê so với trị số của nhóm dùng chất dẫn thuốc với $P<0,025$, và ** chỉ ra rằng trị số của nhóm thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê so với trị số của nhóm dùng chất dẫn thuốc với $P<0,005$ (thử nghiệm Williams). Nồng độ của mỗi thuốc là trị số trung bình của nồng độ đo được của thuốc trong huyết tương.

Fig. 11 thể hiện tác động của Hợp chất ví dụ 67 và exenatit đối với việc hấp thụ thức ăn của khi đực. Việc hấp thụ thức ăn được thể hiện bằng trị số trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn ($n=6$). Mỗi được chất được dùng theo thiết kế bắt cặp. * chỉ ra rằng trị số của nhóm thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê so với trị số của nhóm dùng chất dẫn thuốc với $P<0,025$, và ** chỉ ra rằng trị số của nhóm thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê so với trị số của nhóm dùng chất dẫn thuốc với $P<0,005$ (thử nghiệm Williams).

Fig. 12 thể hiện profin thời gian của nồng độ thuốc trong huyết tương sau khi dùng qua đường miệng hợp chất này cho khi đực. Nồng độ trong huyết tương được thể hiện bằng trị số trung bình của $n=2$ đối với mỗi liều lượng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Thuật ngữ “nguyên tử halogen” theo sáng chế có nghĩa là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, nguyên tử iot và các nguyên tử tương tự. Nguyên tử halogen mà được ưu tiên dưới dạng phần tử thế của aryl theo sáng chế (ví dụ, R^a khi X trong Công thức (I) là $-CR^a=$) là nguyên tử flo và nguyên tử clo. Nguyên tử halogen mà được ưu tiên dưới dạng phần tử thế của alkyl theo sáng chế (ví dụ, phần tử thế của C_{1-6} alkyl khi C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh của Q^1 được thế bằng C_{1-6} alkyl) là nguyên tử flo và nguyên tử clo. Ví dụ cụ thể về C_{1-6} alkyl có nguyên tử halogen dưới dạng phần tử thế bao gồm flometyl, diflometyl, triflometyl, clometyl, pentaflloetyl, 2-flloetyl, 2,2,2-trifloetyl, 2-cloetyl, heptafllopropyl, 3,3,3-triflopropyl, 2,3-diclopropyl, 1-fllo-3-bromopropyl, 4-bromobutyl, 3,3,3,4,4-pentafllobutyl, 4,4-

diclobutyl, 5-iodopentyl, 5,5-diflopentyl, 6-clohexyl, và 6,6,6-triflohexyl.

Thuật ngữ “C₁₋₆ alkyl” theo sáng chế là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ bao gồm metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sec-butyl, t-butyl, 1-metylpropyl, n-pentyl, isopentyl, 2-metylbutyl, 1,1-dimetylpropyl, 1-etylpropyl, n-hexyl, 4-metylpentyl, và 2-etylbutyl.

Thuật ngữ “C₁₋₆ alkoxy” theo sáng chế có nghĩa là các nhóm: nhóm C₁₋₆ alkyl-O-, mà C₁₋₆ alkyl của nó là đã được xác định. Ví dụ bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, i-butoxy, sec-butoxy, t-butoxy, 1-metylpropoxy, n-pentyloxy, isopentyloxy, 2-metylbutoxy, 1,1-dimetylpropoxy, 1-etylpropoxy, n-hexyloxy, 4-metylentyloxy, và 2-etylbutoxy.

Thuật ngữ “(C₁₋₆ alkyl)cacbonyl” theo sáng chế có nghĩa là các nhóm: nhóm (C₁₋₆ alkyl)-C(O)-, mà C₁₋₆ alkyl của nó là đã được xác định. Ví dụ bao gồm methylcacbonyl (axetyl), etylcacbonyl (propionyl), n-propylcacbonyl, i-propylcacbonyl, n-butylcacbonyl, i-butylcacbonyl, sec-butylcacbonyl, t-butylcacbonyl, 1-metylpropylcacbonyl, n-pentylcacbonyl, isopentylcacbonyl, 2-metylbutylcacbonyl, 1,1-dimetylpropylcacbonyl, 1-etylpropylcacbonyl, n-hexylcacbonyl, 4-metylpentylcacbonyl, và 2-etylbutylcacbonyl.

Thuật ngữ “C₆₋₁₀ aryl” theo sáng chế có nghĩa là nhóm vòng cacbon thơm, và nó có thể chứa phần không thơm ngoài phần thơm. Nhân này có thể là đơn vòng, hoặc nó có thể là aryl vòng đôi mà được ngưng tụ với nhân benzen hoặc nhân aryl đơn vòng. Ví dụ bao gồm phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, azulenyl, isochromanyl, 2,4-dihydro-1H-isoquinolin-3-onyl, và 1,3-dihydrobenzimidazol-2-onyl. Ví dụ được ưu tiên là phenyl.

Thuật ngữ “heteroaryl” theo sáng chế có nghĩa là nhóm vòng thơm có 5 đến 10 cạnh mà bao gồm, trong số các nguyên tử cấu thành nhân, một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nito, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, và nó có thể chứa phần không thơm ngoài phần thơm. Nhân này có thể là nhân đơn vòng, hoặc nó có thể là heteroaryl vòng đôi mà được ngưng tụ với nhân benzen hoặc nhân heteroaryl đơn vòng. Ví dụ bao gồm furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isooxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl,

tetrazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazinyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiadiazolyl, benzothiazolyl, benzooxazolyl, benzooxadiazolyl, benzoimidazolyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, benzodioxolyl, indolizinyl, imidazopyridyl, benzoisoxazolyl, và benzoisothiazolyl.

Thuật ngữ “heteroxyclyl” theo sáng chế có nghĩa là nhóm vòng không thơm bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, oxy và lưu huỳnh, và nó có thể là bão hòa hoàn toàn hoặc không bão hòa một phần. Nhân này có thể là nhân đơn vòng, nhân vòng đôi hoặc nhân spiro có 3 đến 12 cạnh, tốt hơn là có 3 đến 10 cạnh. Ví dụ bao gồm oxetanyl, azetidiny, 3,7-dioxa-9-azabixyclo[3,3,1]nonanyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholiny, thiomorpholiny, pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptyl, 2-azaspiro[3,3]heptyl, 2,6-diazaspiro[3,3]heptyl, 2-thia-6-azaspiro[3,3]heptyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, thianyl, oxanyl, thioxanyl, indoliny, isoindoliny, tetrahydroindoliny, quinuclidiny, azepiny, và tropanyl.

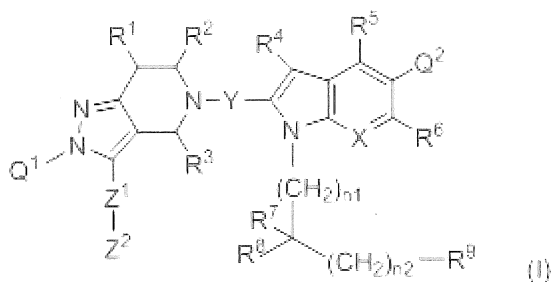
Thuật ngữ “C₃₋₁₅ xycloalkyl” của sáng chế có nghĩa là nhóm hóa trị một được tạo ra bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro bất kỳ ra khỏi vòng hydrocacbon bão hòa béo có 3 đến 15 nguyên tử cacbon. Tương tự, thuật ngữ “C₃₋₈ xycloalkyl” có nghĩa là xycloalkyl có từ ba đến tám nguyên tử cacbon. Ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xyclooctyl. Tương tự, thuật ngữ “C₃₋₆ xycloalkyl” có nghĩa là xycloalkyl có từ ba đến 6 nguyên tử cacbon. Khi hai nhóm cùng với nhau tạo thành nhân C₃₋₁₅ xycloalkan, nhóm thu được là hóa trị hai. Ví dụ bao gồm xyclopropan-1,1-diyl, xyclobutan-1,1-diyl, xyclopentan-1,1-diyl, xyclohexan-1,1-diyl, xycloheptan-1,1-diyl, và xyclooctan-1,1-diyl.

Khi hai nhóm trên hai nguyên tử cacbon được kết hợp để tạo thành nhân vòng cacbon có 3 đến 8 nguyên tử cacbon, nhân thu được tạo thành nhân được ngưng tụ. Ví dụ bao gồm các cấu trúc nhân sao cho hai nguyên tử cacbon được liên kết bằng -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-.

Thêm vào đó, nhân xycloalkan, nhân vòng cacbon, vòng hydrocacbon trong

xycloalkyl có thể là nhân liên kết ngang. Ví dụ về nhân liên kết ngang trong C₃₋₁₅ xycloalkyl bao gồm bixyclo[1,1,0]butan, bixyclo[3,2,1]octan, bixyclo[5,2,0]nonan, bixyclo[4,3,2]undecan, trixyclo[2,2,1,0^{2,6}]heptan, trixyclo[4,3,1,1^{2,5}]undecan, trixyclo[3,3,1,1^{3,7}]decan (adamantan), trixyclo[3,3,1,1^{3,7}]decan-2-yliden (2-adamantyliden), pentaxyclo[4,2,0,0^{2,5},0^{3,8},0^{4,7}]octan (cuban), và ví dụ về C₃₋₁₅ xycloalkyl bao gồm bixyclo[1,1,0]butyl, bixyclo[3,2,1]octyl, bixyclo[5,2,0]nonyl, bixyclo[4,3,2]undexyl, trixyclo[2,2,1,0^{2,6}]heptyl, trixyclo[4,3,1,1^{2,5}]undexyl, adamantyl, 2-adamantylidenyl, và cubanyl.

Sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I), muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này.



X là -N= hoặc -CR^a=; R^a được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, và C₁₋₆ alkyl. X là tốt hơn là -N=, -CH=, hoặc -CF=, tốt hơn nữa là -CH=.

Y được chọn từ -C(=O)-, -CHR-, và -S(=O)₂-; R là nguyên tử hydro hoặc C₁₋₆ alkyl.

Q¹ là C₆₋₁₀ aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó C₆₋₁₀ aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C₁₋₆ alkyl (trong đó C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen), và C₁₋₆ alkoxy. Q¹ là tốt hơn là phenyl hoặc pyridyl, trong đó phenyl hoặc pyridyl được thế bằng một đến bốn phần tử thế độc lập được chọn từ nguyên tử halogen và C₁₋₆ alkyl. Tốt hơn nữa là Q¹ là phenyl được thế bằng hai đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ nguyên tử halogen và C₁₋₆ alkyl.

Q² là heterocyclyl có 3 đến 12 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó heterocyclyl có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C₁₋₆ alkyl (trong đó

C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen), C₁₋₆ alkoxy, và -NR^{Qa}R^{Qb}, và hai nhóm C₁₋₆ alkyl cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể tạo thành nhân vòng cacbon có 3 đến 8 nguyên tử cacbon; và R^{Qa} và R^{Qb} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, C₁₋₆ alkyl, và (C₁₋₆ alkyl)cacbonyl. Tốt hơn nếu, Q² là i) heteroxyclyl 6 cạnh, trong đó heteroxyclyl 6 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C₁₋₆ alkyl, và hai nhóm C₁₋₆ alkyl cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể tạo thành nhân vòng cacbon có 3 đến 8 nguyên tử cacbon, hoặc ii) có 5 đến 6 cạnh heteroaryl, trong đó có 5 đến 6 cạnh heteroaryl tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, và -NR^{Qc}R^{Qd}, và R^{Qc} và R^{Qd} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C₁₋₆ alkyl. Tốt hơn nếu, Q² là có 5 đến 6 cạnh heteroxyclyl hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl có 5 đến 6 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một đến ba C₁₋₆ alkyl.

Mỗi gốc R¹, R² và R³ độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C₁₋₆ alkyl (trong đó, C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C₁₋₆ alkoxy, và hydroxy). Tốt hơn nếu, tổ hợp của R¹, R² và R³ được chọn từ: toàn bộ các nguyên tử hydro; R¹ là nguyên tử hydro, R² là nguyên tử hydro, và R³ là C₁₋₆ alkyl; và R¹ là nguyên tử hydro, R² là C₁₋₆ alkyl, và R³ là C₁₋₆ alkyl.

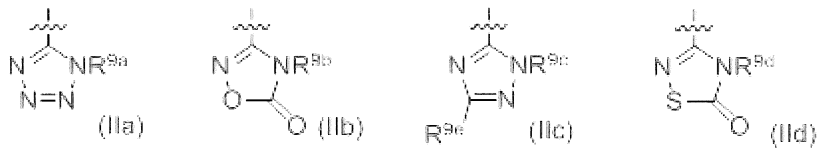
[0048] R⁴, R⁵ và R⁶ độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, và C₁₋₆ alkyl. Cũng được ưu tiên nếu R⁴, R⁵ và R⁶ độc lập là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo. Tốt hơn nữa là, tổ hợp của R⁴, R⁵, và R⁶ là: toàn bộ nguyên tử hydro; hoặc R⁴ là nguyên tử hydro, R⁵ là nguyên tử hydro, và R⁶ là nguyên tử flo.

R⁷ và R⁸ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân C₃₋₈ xycloalkan, trong đó C₃₋₈ xycloalkyl được tạo thành như vậy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C₁₋₆ alkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy. Tốt hơn nếu C₃₋₈ xycloalkyl là C₃₋₆ xycloalkyl. C₃₋₆ xycloalkyl được ưu tiên, ví dụ, là xyclopentyl.

n₁ là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3; n₂ là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5. Tốt hơn nếu mỗi n₁ và n₂ là 0 đến 2, tốt hơn nữa là 0 đến 1, và còn tốt hơn nữa là 0. Tương tự, tổ hợp của n₁ và n₂ là tốt hơn là 0 và 0, 0 và 1, 0 và 2, 1

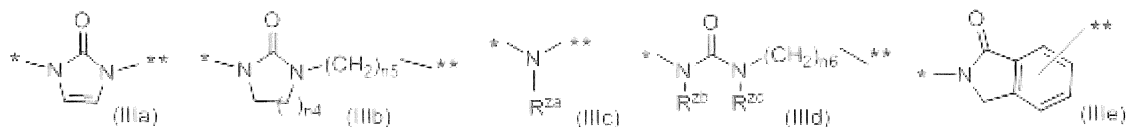
và 0, 1 và 1, 2 và 0, tốt hơn nữa là 0 và 0, 0 và 1, 1 và 0, 2 và 0, và còn tốt hơn nữa là 0 và 0.

R^9 được chọn từ nhóm có Công thức (IIa), (IIb), (IIc), (IIId):



mỗi gốc $-CO_2R^{9f}$, và $-C(=O)-NR^{9g}R^{9h}$; và R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , R^{9d} , và R^{9g} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, C_{1-6} alkyl (trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nguyên tử halogen và C_{1-6} alkoxy), và $(C_{1-6}$ alkyl)cacbonyl, R^{9e} là nguyên tử hydro, hoặc C_{1-6} alkyl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, R^{9f} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6} alkyl, R^{9h} là nguyên tử hydro, C_{1-6} alkyl, $(C_{1-6}$ alkyl)cacbonyl, xyano, hoặc $-S(=O)_{n3}-R^{9i}$; $n3$ là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2, và R^{9i} là C_{1-6} alkyl.

Z^1 được chọn từ nhóm có Công thức (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), và (IIIe):



trong đó R^{2a} được chọn từ nguyên tử hydro, C_{1-6} alkyl, và $(C_{1-6}$ alkyl)cacbonyl, R^{2b} và R^{2c} độc lập là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6} alkyl, $n4$ là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3, $n5$ và $n6$ độc lập số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 10.

* là vị trí gắn kết với cấu trúc pyrazolopyridin, ** là vị trí gắn kết với Z^2 .

Z^2 được chọn từ i) C_{3-15} xycloalkyl mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-NR^{zd}R^{ze}$, ii) C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ Nhóm C, và iii) heteroaryl có 5 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ Nhóm D.

Tốt hơn nữa là, Z^2 được chọn từ i) C_{6-10} aryl mà tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ Nhóm C, và ii) heteroaryl có 5 đến 10 cạnh mà tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ Nhóm D.

Nhóm C: a) nguyên tử halogen,

b) $-NR^{zd2}R^{ze2}$; trong đó R^{zd2} và R^{ze2} độc lập được chọn từ nguyên tử

hydro, C_{1-6} alkyl và $(C_{1-6} \text{ alkyl})\text{carbonyl}$, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkoxy,

c) $-\text{S}(=\text{O})_{n7}-\text{R}^{\text{zh1}}$; trong đó $n7$ là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2, R^{zh1} là C_{1-6} alkyl,

d) C_{1-6} alkyl;

e) C_{1-6} alkoxy; trong đó C_{1-6} alkoxy tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều hydroxy,

f) heteroaryl có 5 đến 10 cạnh; trong đó heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phân tử thể độc lập được chọn từ $-\text{NR}^{\text{zk1}}\text{R}^{\text{zl1}}$, trong đó R^{zk1} và R^{zl1} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-6} alkyl.

Nhóm D: a) oxo,

b) nguyên tử halogen,

c) C_{1-6} alkyl; trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phân tử thể độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, và heterocyclyl có 3 đến 12 cạnh, trong đó heterocyclyl có 3 đến 12 cạnh tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl, và

d) heterocyclyl có 3 đến 12 cạnh.

Hợp chất có Công thức (I) của sáng chế là tốt hơn là sao cho Z^1 là nhóm có Công thức (IIIa), Y là $-\text{C}(=\text{O})-$, R^9 là nhóm có Công thức (IIb), R^{9b} là nguyên tử hydro, R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân C_{3-15} xycloalkan mà được thể bằng một đến ba C_{1-6} alkyl, và một đến ba C_{1-6} alkyl là không được thể.

Tiếp theo, ví dụ về phương pháp điều chế hợp chất có Công thức (I), muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này được giải thích bằng các sơ đồ sau.

Hợp chất có Công thức (I), muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này được tạo ra bằng cách tiến hành i) Phương pháp điều chế chung A1 hoặc Phương pháp điều chế chung A2, ii) Phương pháp điều chế chung B, và iii) Phương pháp điều chế chung C. Phương pháp điều chế này là một ví dụ về

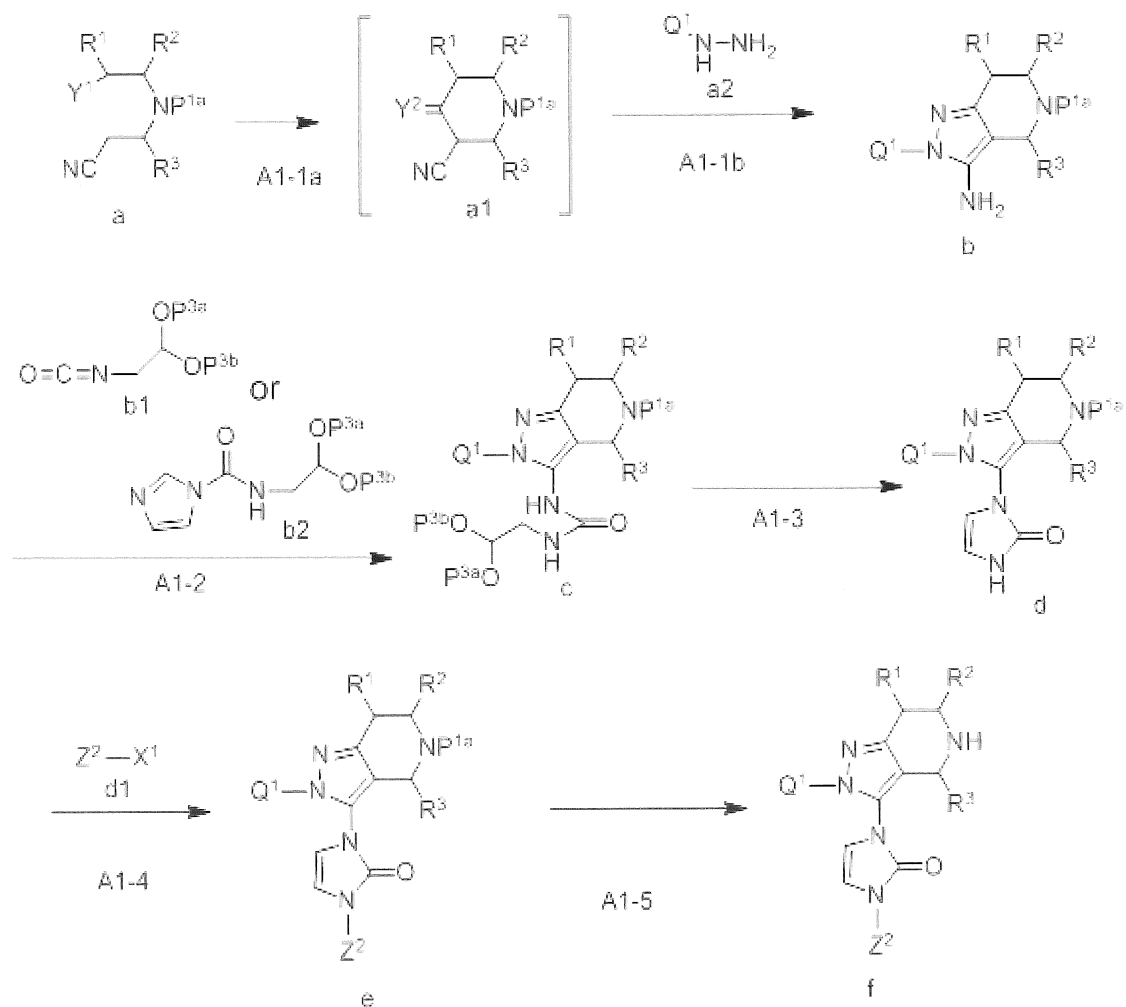
phương pháp điều chế được ưu tiên hợp chất có Công thức (I), trong đó Z^1 là nhóm có Công thức (IIIa), Y được thể hiện bằng $-C(=O)-$, R^9 là nhóm có Công thức (IIb), và R^{9b} là nguyên tử hydro, nghĩa là, hợp chất có Công thức (Ia).

Cũng là một ví dụ về phương pháp điều chế được ưu tiên với hợp chất trong đó R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân C_{3-15} xycloalkan được thể bằng từ 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl, trong đó nhóm alkyl là không được thể.

Lưu ý rằng trong trường hợp trong đó chất ban đầu hoặc sản phẩm đích của bước đã cho chịu sự biến đổi hóa học không mong muốn trong điều kiện phản ứng của các bước đó, cũng có thể thu được sản phẩm đích của các bước đó bằng cách bảo vệ hoặc khử nhóm bảo vệ nhóm chức. T.W.Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley&Sons, Inc., New York (2007) có thể được tham khảo để lựa chọn nhóm bảo vệ và phương pháp bảo vệ và khử nhóm bảo vệ. Một số ví dụ về việc bảo vệ và khử nhóm bảo vệ của nhóm chức được thể hiện trong sơ đồ dưới đây.

<Phương pháp điều chế chung A1>

Hợp chất f có thể được tổng hợp bằng Phương pháp điều chế chung A1 được thể hiện bằng sơ đồ sau.



trong đó, P^2 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6} alkyl, P^{1a} là nhóm bảo vệ amino, P^{3a} và P^{3b} độc lập C_{1-6} alkyl, hoặc P^{3a} và P^{3b} cùng với nguyên tử oxy mà chúng gắn vào và nguyên tử cacbon mà vào đó nguyên tử oxy gắn vào có thể tạo thành nhân 1,3-dioxaxycloalkan có 5 đến 7 cạnh, Y^1 là xyano hoặc $-CO-OP^2$, Y^2 là $=O$ hoặc $=NH$, và X^1 là nhóm rời chuyển được.

Nhóm bảo vệ của amino bao gồm ví dụ, formyl, $(C_{1-6}$ alkyl)cacbonyl (axetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, v.v.), carbamoyl, C_{1-6} alkoxyacarbonyl (metoxyacarbonyl, etoxyacarbonyl, isopropylloxyacarbonyl, sec-butoxyacarbonyl, t-butoxyacarbonyl, v.v.), substituted silyl (trimethylsilyl, triethylsilyl, triisopropylsilyl, t-butyl dimethylsilyl, t-butyl diphenylsilyl, v.v.), aralkyloxyacarbonyl (benzyloxyacarbonyl, 9-fluorenylmethylloxyacarbonyl, v.v.), alyl, và aralkyl.

Nhóm rời chuyển được bao gồm, ví dụ, nguyên tử halogen, axetyloxy, trifloaxetyloxy, metansulfonyloxy, paratoluensulfonyloxy.

Bước A1-1a:

Hợp chất a1 có thể thu được bằng cho Hợp chất phản ứng với bazơ.

Ví dụ về bazơ bao gồm kim loại hydrua như natri hydrua, kali hydrua, lithi hydrua; và alkoxit kim loại như kali t-butoxit, natri t-butoxit, lithi t-butoxit, kali t-pentoxit, natri t-pentoxit, và lithi t-pentoxit. Alkoxit kim loại như kali t-butoxit là được ưu tiên.

Ví dụ về dung môi bao gồm dung môi gốc ete như tetrahydrofuran (THF), diethyl ete, và dioxan, và THF là được ưu tiên.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là từ -30°C đến 30°C , tốt hơn là từ -10°C đến 10°C .

Thời gian phản ứng thông thường là 15 phút đến 5 h, tốt hơn là 30 phút đến 3h.

Hợp chất a1 có thể được tách, hoặc nó có thể được cho vào bước A1-1b mà không cần tách.

Hợp chất a có thể thu được dưới dạng sản phẩm thương mại từ Aldlab Chemicals, LLC hoặc Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. Nó cũng có thể được tổng hợp bằng cách tham khảo Bioorganic Medicinal Chemistry, 1999, 7, 795-809, hoặc CN 103086955.

Lưu ý rằng Hợp chất a1 có thể thu được dưới dạng muối kim loại kiềm như muối kali được cho tiếp xúc với bazơ được sử dụng trong phản ứng, và muối này có thể được cho vào bước tiếp theo.

Bước A1-1b:

Hợp chất a1 có thể được cho phản ứng với Hợp chất a2 để thu được Hợp chất b. Phản ứng này có thể tốt hơn là được tiến hành với sự có mặt của axit.

Ví dụ về axit bao gồm, ví dụ, các axit như axit clohydric, axit axetic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, và muối của bazơ yếu và axit mạnh như muối của axit pyridin-clohydric.

Ví dụ về dung môi bao gồm các dung môi gốc hydrocacbon (hexan, heptan, benzen, toluen, xylen, v.v.) và các dung môi gốc rượu (metanol, etanol, v.v.). Ngoài ra, nước có thể tồn tại trong hỗn hợp phản ứng này.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là 40°C đến 200°C , tốt hơn là 60°C đến

150°C.

Thời gian phản ứng thông thường là 6 phút đến 30 h, tốt hơn là 30 phút đến 3 h.

Hợp chất a2 có thể mua được trên thị trường dưới dạng muối với hydro clorua được gắn vào nó từ Alfa Aesar, v.v. bằng cách tham khảo *Synlett*, 2011, 17, 2555-2558, Hợp chất a2 mà phần hydrazin của nó được bảo vệ với t-butoxycarbonyl có thể được đưa vào sử dụng sau khi nó được khử nhóm bảo vệ với axit như axit metansulfonic. Tương tự, bằng cách tham khảo *Journal of Medicinal Chemistry* 2003, 46, 1546-1553, Hợp chất a2 có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng hợp chất: Q¹-NH₂ làm hợp chất ban đầu.

Bước A1-2:

Hợp chất b có thể được cho phản ứng với với Hợp chất b1 hoặc Hợp chất b2 với sự có mặt của bazơ để thu được Hợp chất c.

Ví dụ về bazơ bao gồm amin bậc ba (triethylamin, N-metylmorpholin, diisopropyletylamin, DBU, DABCO, v.v.), hợp chất thơm chứa nitơ (pyridin, dimetylamino pyridin, picolin, (2,6-)lutidin, pyrazin, pyridazin, v.v.), kim loại hydrua như natri hydrua, kali hydrua, lithi hydrua; và alkoxit kim loại như kali t-butoxit, natri t-butoxit, lithi t-butoxit, kali t-pentoxit, natri t-pentoxit, và lithi t-pentoxit. Khi sử dụng Hợp chất b2, alkoxit kim loại như kali t-butoxit là được ưu tiên.

Ví dụ về các dung môi mà có thể được sử dụng bao gồm các dung môi gốc rượu như metanol, và etanol; dung môi gốc ete như THF, và dietyl ete; các dung môi gốc este như etyl axetat, và metyl axetat; các dung môi gốc nitril như axetonitril, benzonitril, và benzyl xyanua; các dung môi gốc amit như N,N-dimetyl axetamid (DMA), N,N-dimetylimidazolidinon (DMI), và DMF. Dung môi gốc amit như DMA là được ưu tiên.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là -50°C đến 70°C, tốt hơn là -30°C đến 50°C.

Thời gian phản ứng thông thường là 15 phút đến 72 h, tốt hơn là 1 h đến 30 h.

Hợp chất b1 có thể mua được trên thị trường từ Enamin LTD., v.v. Bằng cách tham khảo WO 2006/048727, Hợp chất b1 có thể được tổng hợp bằng cho phản ứng hợp chất: H₂NCH₂CH(OP^{3a})(OP^{3b}) và phosgen hoặc triphosgen. Hợp chất b2 có thể

mua được trên thị trường từ UkrOrgSyntez Ltd., v.v. Bằng cách tham khảo WO 99/50262, Hợp chất b2 có thể được tổng hợp bằng cho hợp chất: $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OP}^{3a})(\text{OP}^{3b})$ phản ứng với diisoxyanat như CDI.

Bước A1-3:

Hợp chất c có thể được cho phản ứng với với axit để thu được Hợp chất d.

Ví dụ về axit bao gồm axit vô cơ (clohydric axit, axit bromhydric, axit iodhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, v.v.), axit sulfonic (axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit toluensulfonic, v.v.), và axit carboxylic (axit formic (FA), axit axetic, axit oxalic, axit maleic, axit fumaric, axit xitric, axit malic, axit succinic, axit malonic, axit gluconic, axit mandelic, axit benzoic, axit salixylic, axit floaxetic, axit trifloaxetic(TFA), axit tartaric, axit propionic, axit glutaric, v.v.).

Ví dụ về dung môi bao gồm dung môi gốc ete (ete, tetrahydrofuran (THF), dioxan, dimetoxetan, xyclopentylmetyl ete, v.v.), các dung môi gốc hydrocacbon thơm (benzen, toluen, xylen, quinolin, clobenzen, v.v.), các dung môi gốc hydrocacbon béo (pentan, hexan, heptan, octan, xyclohexan, v.v.), các dung môi gốc amit (N,N-dimetyl formamit, N,N-dimetyl axetamit, N-metylpyrrolidon), các dung môi gốc rượu (metanol, etanol, 2,2,2-trifloetanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, pentanol, hexanol, xyclopropanol, xyclobutanol, xyclopentanol, xyclohexanol, etylen glycol, 1,3-propandiol, 1,4-butandiol, 1,5-pentandiol, v.v.), các dung môi gốc axetat este (metyl axetat, etyl axetat, isopropyl axetat), axetonitril, và hỗn hợp dung môi của chúng. Dung môi gốc ete như tetrahydrofuran là được ưu tiên.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là 0°C đến 100°C, tốt hơn là 10°C đến 80°C.

Thời gian phản ứng thông thường là 10 phút đến 20h, tốt hơn là 30 phút đến 5 h.

Bước A1-4:

a) Khi Z^2 là C_{1-6} alkyl, C_{3-15} xycloalkyl và heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, Hợp chất d có thể được cho phản ứng với với Hợp chất d1 với sự có mặt của bazơ để thu được Hợp chất e.

Ví dụ về bazơ bao gồm kim loại hydrua như natri hydrua, kali hydrua, và lithi hydrua; alkoxit kim loại như kali t-butoxit, natri t-butoxit, lithi t-butoxit, kali t-

pentoxit, natri t-pentoxit, và lithi t-pentoxit; và alkyl kim loại như butyllithi, và etyllithi.

Ví dụ về dung môi bao gồm dung môi gốc ete (ete, tetrahydrofuran (THF), dioxan, dimetoxietan, xyclopentylmetyl ete, v.v.), các dung môi gốc hydrocacbon thơm (benzen, toluen, xylen, quinolin, clobenzen, v.v.), các dung môi gốc hydrocacbon béo (pentan, hexan, heptan, octan, xyclohexan, v.v.), và các dung môi gốc amit (N,N-dimetyl formamit, N,N-dimetyl axetamit, N-metylpyrrolidon, v.v.). Dung môi gốc amit như N,N-dimetyl axetamit là được ưu tiên.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là 0°C đến 150°C, tốt hơn là 20°C đến 120°C.

Thời gian phản ứng thông thường là 15 phút đến 24h, tốt hơn là 30 phút đến 5 h.

b) Khi Z^2 là C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, Hợp chất d có thể được cho phản ứng với Hợp chất d1 với sự có mặt của bazơ, chất xúc tác đồng và phối tử, để thu được Hợp chất e.

Ví dụ về bazơ bao gồm muối vô cơ bazơ yếu (natri cacbonat, kali cacbonat, kali phosphat, xesi cacbonat, v.v.), và bazơ hữu cơ (trietyl amin, pyridin, tetrabutylamoni florua, v.v.). Muối vô cơ bazơ yếu như kali cacbonat là được ưu tiên.

Ví dụ về chất xúc tác đồng bao gồm đồng iodua (I), đồng bromua (I), đồng clorua (I), đồng axetat (I), đồng oxit (II), và đồng triflometansulfonat (I), và đồng iodua (I) là được ưu tiên.

Ví dụ về phối tử bao gồm phenantrolin, quinolin-8-ol, 2,2,6,6-tetrametylheptan-3,5-dion, và diamine như N,N'-dimetyletan-1,2-diamin, trans-xyclohexan-1,2-diamin, và trans-N,N'-dimetylxyclohexan-1,2-diamin, và trans-N,N'-dimetylxyclohexan-1,2-diamin là được ưu tiên.

Ví dụ về dung môi bao gồm dung môi gốc ete (ete, tetrahydrofuran (THF), dioxan, dimetoxietan, xyclopentylmetyl ete, v.v.), các dung môi gốc hydrocacbon thơm (benzen, toluen, xylen, quinolin, clobenzen, v.v.), các dung môi gốc hydrocacbon béo (pentan, hexan, heptan, octan, xyclohexan, v.v.), các dung môi gốc amit (N,N-dimetyl formamit, N,N-dimetyl axetamit, N-metylpyrrolidon, v.v.), các dung môi gốc rượu (metanol, etanol, 2,2,2-trifloetanol, n-propanol, isopropanol, n-

butanol, sec-butanol, pentanol, hexanol, xyclopropanol, xyclobutanol, xyclopentanol, xyclohexanol, etylen glycol, 1,3-propandiol, 1,4-butandiol, 1,5-pentandiol, v.v.), các dung môi gốc axetat este (metyl axetat, etyl axetat, isopropyl axetat, v.v.), và axetonitril, và dung môi gốc amit như N-metylpyrolidon là được ưu tiên.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là 30°C đến 200°C, tốt hơn là 60°C đến 160°C.

Thời gian phản ứng thông thường là 1 h đến 15 h, tốt hơn là 3 h đến 9 h.

Bước A1-5:

Hợp chất e có thể được khử nhóm bảo vệ để thu được Hợp chất f.

Khi nhóm bảo vệ P^{1a} là C₁₋₆ alkoxyacetyl như t-butoxyacetyl, được ưu tiên nếu sử dụng axit để khử nhóm bảo vệ.

Ví dụ về axit bao gồm axit vô cơ (hydro clorua, axit bromhydric, axit iodhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, v.v.), axit sulfonic (axit metansulfonic, axit benzensulfonic, toluen axit sulfonic, v.v.), và axit carboxylic (axit formic, axit axetic, axit oxalic, axit maleic, axit fumaric, axit xitric, axit malic, axit succinic, axit malonic, axit gluconic, axit mandelic, axit benzoic, axit salixylic, axit floaxetic, trifloaxetic axit, axit tartric, axit propionic, axit glutaric, v.v.).

Ví dụ về dung môi bao gồm dung môi gốc ete (tetrahydrofuran, metyltetrahydrofuran, dietyl ete, t-butylmetyl ete, diisopropyl ete, xyclopentylmetyl ete, 1,2-dimetoxyetan, v.v.), các dung môi gốc hydrocacbon (hexan, heptan, benzen, toluen, v.v.), các dung môi gốc amit (N,N-dimetyl formamit, N,N-dimetyl axetamit, N-metylpyrolidon, v.v.), và các dung môi gốc halogen (diclometan, cloform, cacbon tetracolorua, v.v.), và dung môi gốc amit như N-metylpyrolidon là được ưu tiên.

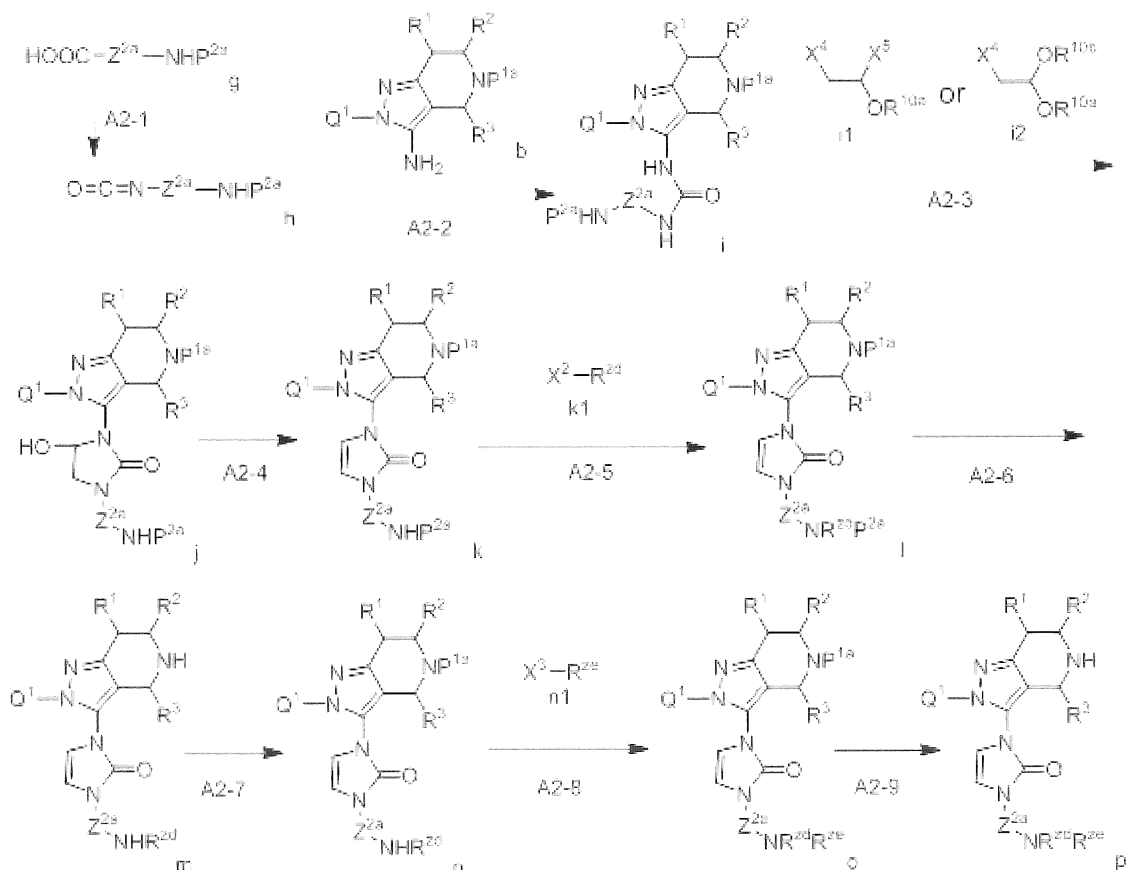
Nhiệt độ phản ứng thông thường là 0°C đến 200°C, tốt hơn là 10°C đến 120°C.

Thời gian phản ứng thông thường là 30 phút đến 10 h, tốt hơn là 1 h đến 6 h.

Lưu ý rằng Hợp chất f có thể thu được dưới dạng muối với axit được sử dụng trong phản ứng, và muối này có thể được cho vào bước tiếp theo.

<Phương pháp điều chế chung A2>

Khi Z² là nhóm lớn như C₃₋₁₅ xycloalkyl mà được thế bằng -NR^{zd}R^{ze}, cũng có thể tổng hợp Hợp chất p tương ứng với Hợp chất f bằng Phương pháp điều chế chung A2 như được thể hiện bằng sơ đồ sau.



Trong các công thức này, Z^{2a} là C₃₋₁₅ xycloalkyl không được thế hoặc heteroxycyl có 3 đến 12 cạnh.

P^{1a} và P^{2a} là nhóm bảo vệ amino,

mỗi nhóm X^2 , X^3 , X^4 và X^5 độc lập là nhóm rời chuyển được,

R^{10a} và R^{10b} độc lập là C₁₋₆ alkyl, hoặc R^{10a} và R^{10b} cùng với nguyên tử oxy mà chúng gắn vào và nguyên tử cacbon mà vào đó nguyên tử oxy gắn vào có thể tạo thành nhân 1,3-dioxaxycloalkan có 5 đến 7 cạnh.

Ví dụ về nhóm bảo vệ amino bao gồm formyl, (C₁₋₆ alkyl)cacbonyl (axetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, v.v.), carbamoyl, C₁₋₆ alkoxyacacbonyl (metoxyacacbonyl, etoxyacacbonyl, isopropoxyacacbonyl, sec-butoxyacacbonyl, t-butoxyacacbonyl, v.v.), substituted silyl (trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, t-butyldimetylsilyl, t-butyldiphenylsilyl, v.v.), aralkyloxyacacbonyl (benzyloxyacacbonyl, 9-fluorenylmetyloxyacacbonyl, v.v.), alyl, aralkyl.

Ví dụ về nhóm rời chuyển được bao gồm nguyên tử halogen, axetyloxy, trifloaxetyloxy, metansulfonyloxy, và paratoluensulfonyloxy.

Bước A2-1:

Hợp chất g có thể được cho phản ứng với với azit với sự có mặt của bazơ, để thu được Hợp chất h.

Ví dụ về bazơ bao gồm amin bậc ba (triethylamin, N-metylmorpholin, diisopropyletylamin, DBU, DABCO, v.v.).

Ví dụ về azit bao gồm kim loại azit như natri azit, trimetylsilyl azit, và diphenylphosphoryl azit, và diphenylphosphoryl azit là được ưu tiên.

Ví dụ về dung môi bao gồm dung môi gốc ete (tetrahydrofuran, metyltetrahydrofuran, diethyl ete, t-butylmetyl ete, diisopropyl ete, xyclopentylmetyl ete, 1,2-dimetoxietan, v.v.), các dung môi gốc hydrocacbon (hexan, heptan, benzen, toluen, v.v.), và các dung môi gốc amit (N,N-dimetyl formamit, N,N-dimetyl axetamit, N-metylpyrolidon), và dung môi gốc hydrocacbon như toluen là được ưu tiên.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là 0°C đến 150°C, tốt hơn là 10°C đến 100°C.

Thời gian phản ứng thông thường là 1 h đến 10 h, tốt hơn là 2 h đến 6 h.

Hợp chất g được mô tả trong, ví dụ, *Journal of the American Chemical Society*, 2016, 138, 1698-1708 và WO 2009/152133. Nó cũng có thể mua được trên thị trường từ Enamine Ltd.

Bước A2-2:

Hợp chất b thu được ở Bước A1-1b có thể được cho phản ứng với với Hợp chất h với sự có mặt của bazơ, để thu được Hợp chất i.

Ví dụ về bazơ bao gồm amin bậc ba (triethylamin, N-metylmorpholin, diisopropyletylamin, DBU, DABCO, v.v.), và hợp chất thơm chứa nitơ (pyridin, dimetylaminopyridin, picolin, (2,6-)lutidin, pyrazin, pyridazin, v.v.).

Ví dụ về dung môi bao gồm dung môi gốc ete như tetrahydrofuran (THF), diethyl ete, dioxan; và các dung môi gốc hydrocacbon như hexan, heptan, benzen, toluen, v.v. Bazơ như pyridin cũng có thể được sử dụng làm dung môi.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là 0°C đến 60°C, tốt hơn là 5°C đến 45°C.

Thời gian phản ứng thông thường là 30 phút đến 50 h, tốt hơn là 2 h đến 10 h.

Bước A2-3:

Hợp chất i có thể được cho phản ứng với với Hợp chất i1 hoặc Hợp chất i2 với sự có mặt của bazơ để thu được Hợp chất j.

Bazơ bao gồm muối vô cơ bazơ yếu (natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, v.v.), và kim loại hydrua (natri hydrua, kali hydrua, v.v.), và muối vô cơ bazơ yếu như xesi cacbonat là được ưu tiên.

Ví dụ về Hợp chất i1 bao gồm 1,2-diclo-1-metoxietan, 1,2-diclo-1-etoxietan, và 1,2-diclo-1-i-propoxietan, và 1,2-diclo-1-t-butoxietan, và 1,2-diclo-1-etoxietan là được ưu tiên. Hợp chất i1 có thể mua được trên thị trường từ Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. hoặc FCH Group.

Ví dụ về Hợp chất i2 bao gồm 2-clo-1,1-dimetoxietan, 2-clo-1,1-dietoxietan, 2-bromo-1,1-dimetoxietan, và 2-bromo-1,1-etoxietan. Hợp chất i2 có thể mua được trên thị trường từ Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.

Ví dụ về dung môi bao gồm các dung môi gốc rượu như metanol, etanol; dung môi gốc ete như THF, dietyl ete; các dung môi gốc este như etyl axetat, metyl axetat; các dung môi gốc nitril như axetonitril, benzonitril, benzyl xyanua; và các dung môi gốc amit như N,N-dimetyl axetamid (DMA), N,N-dimetyl imidazolidinon (DMI), DMF. Dung môi gốc amit như DMA là được ưu tiên.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là 0°C đến 60°C, tốt hơn là 20°C đến 45°C.

Thời gian phản ứng thông thường là 1 h đến 72 h, tốt hơn là 12 phút đến 35 h.

Bước A2-4:

Hợp chất j có thể được cho phản ứng với axit để thu được Hợp chất k.

Ví dụ về axit bao gồm axit vô cơ (clohydric axit, axit bromhydric, axit iodhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, v.v.), axit sulfonic (axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit toluensulfonic, v.v.), và axit carboxylic (axit formic, axit axetic, axit oxalic, axit maleic, axit fumaric, axit xitric, axit malic, axit succinic, axit malonic, axit gluconic, axit mandelic, axit benzoic, axit salixylic, axit floaxetic, trifloaxetic axit, axit tartric, axit propionic, axit glutaric, v.v.), và axit sulfonic như axit metansulfonic là được ưu tiên.

Ví dụ về dung môi bao gồm dung môi gốc ete như tetrahydrofuran (THF), dietyl ete, và dioxan, và THF là được ưu tiên.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là 0°C đến 100°C, tốt hơn là 20°C đến 80°C.

Thời gian phản ứng thông thường là 15 phút đến 6 h, tốt hơn là 30 phút đến 3

h.

Bước A2-5:

Hợp chất k có thể được cho phản ứng với Hợp chất k1 với sự có mặt của bazơ, để thu được Hợp chất l.

Ví dụ về Hợp chất k1 bao gồm C₁₋₆ alkyl halogenua như metyl iodua, và (C₁₋₆ alkyl)cacbonyl halogenua như axetyl clorua. Khi R^{zd} là (C₁₋₆ alkyl)cacbonyl, được ưu tiên nếu sử dụng axit anhydrit mà được thể hiện bằng ((C₁₋₆ alkyl)cacbonyl)₂O, ví dụ, axetic anhydrit thay cho Hợp chất k1.

Ví dụ về bazơ bao gồm kim loại hydrua như natri hydrua, kali hydrua, và lithi hydrua; và alkoxit kim loại như kali t-butoxit, natri t-butoxit, lithi t-butoxit, kali t-pentoxit, natri t-pentoxit, và lithi t-pentoxit. Alkoxit kim loại như kali pentoxit là được ưu tiên.

Ví dụ về dung môi bao gồm dung môi gốc ete như tetrahydrofuran (THF), dietyl ete, dioxan; và các dung môi gốc hydrocacbon như hexan, heptan, benzen, toluen. THF là được ưu tiên.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là -50°C đến 50°C, tốt hơn là -40°C đến 40°C.

Thời gian phản ứng thông thường là 1 phút đến 2 h, tốt hơn là 3 phút đến 30 phút

Bước A2-6:

Hợp chất l có thể được khử nhóm bảo vệ để thu được Hợp chất m.

Chất phản ứng hoặc điều kiện phản ứng phù hợp có thể được chọn theo loại nhóm bảo vệ trong quá trình khử nhóm bảo vệ. Khi nhóm bảo vệ là t-butoxycacbonyl, phản ứng với axit là được ưu tiên.

Ví dụ về axit bao gồm axit vô cơ (clohydric axit, axit bromhydric, axit iodhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, v.v.), axit sulfonic (axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit toluensulfonic, v.v.), và axit carboxylic (axit formic, axit axetic, axit oxalic, axit maleic, axit fumaric, axit xitric, axit malic, axit succinic, axit malonic, axit gluconic, axit mandelic, axit benzoic, axit salixylic, axit floaxetic, trifloaxetic axit, axit tartaric, axit propionic, axit glutaric, v.v.), và axit carboxylic như axit trifloaxetic là được ưu tiên.

Ví dụ về dung môi bao gồm dung môi gốc ete như diethyl ete, THF, dimetoxietan, v.v.; các dung môi gốc halogen như diclometan (CH_2Cl_2), cloform, cacbon tetraclorea; N,N-dimetylformamit; và axetonitril. A dung môi gốc halogen như CH_2Cl_2 là được ưu tiên.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là 0°C đến 60°C , tốt hơn là 10°C đến 40°C .

Thời gian phản ứng thông thường là 30 phút đến 10 h, tốt hơn là 1 h đến 5 h.

Lưu ý rằng Hợp chất m có thể thu được dưới dạng muối với axit được sử dụng trong phản ứng, và muối này có thể được cho vào Bước A2-7.

Bước A2-7:

Amino trong Hợp chất m có thể được bảo vệ để thu được Hợp chất n.

Chất phản ứng hoặc điều kiện phản ứng phù hợp có thể được chọn theo loại nhóm bảo vệ trong quá trình bảo vệ. Khi nhóm bảo vệ là C_{1-6} alkoxycarbonyl, phản ứng với bazơ là được ưu tiên.

Ví dụ về hợp chất được sử dụng để bảo vệ bao gồm metoxycarbonyl clorua, etoxycarbonyl clorua, 2,2,2-tricloetoxycarbonyl clorua, benzoyl clorua (Z-Cl), 9-fluorenylmetyloxycarbonyl clorua (Fmoc-Cl), và di-t-butyl dicacbonat, và di-t-butyl dicacbonat là được ưu tiên.

Ví dụ về bazơ bao gồm amin bậc ba (trietylamin, N-metylmorpholin, diisopropyletylamin, DBU, DABCO, v.v.), và hợp chất thơm chứa nitơ (pyridin, dimetylaminopyridin, picolin, (2,6-)lutidin, pyrazin, pyridazin, v.v.), và amin bậc ba như trietyl amin là được ưu tiên.

Ví dụ về dung môi bao gồm dung môi gốc ete như diethyl ete, THF, dimetoxietan, v.v.; các dung môi gốc halogen như diclometan (CH_2Cl_2), cloform, cacbon tetraclorea; N,N-dimetylformamit; và axetonitril. Dung môi gốc halogen như CH_2Cl_2 là được ưu tiên.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là 0°C đến 60°C , tốt hơn là 15°C đến 40°C .

Thời gian phản ứng thông thường là 30 phút đến 20 h, tốt hơn là 1 h đến 5 h.

Bước A2-8:

Hợp chất n có thể được cho phản ứng với Hợp chất n1 với sự có mặt của bazơ để thu được Hợp chất o.

Ví dụ về Hợp chất n1 bao gồm C₁₋₆ alkyl halogenua như methyl iodua, và (C₁₋₆ alkyl)cacbonyl halogenua như axetyl clorua. Khi R^{2e} là C₁₋₆ alkyl, được ưu tiên nếu C₁₋₆ alkyl là không được thế hoặc được thế bằng C₁₋₆ alkoxy.

Bước này được tiến hành tương tự với Bước A2-5, và bazơ, và dung môi được sử dụng trong phản ứng, và phản ứng nhiệt độ, thời gian phản ứng là tương tự với Bước A2-5.

Bước A2-9:

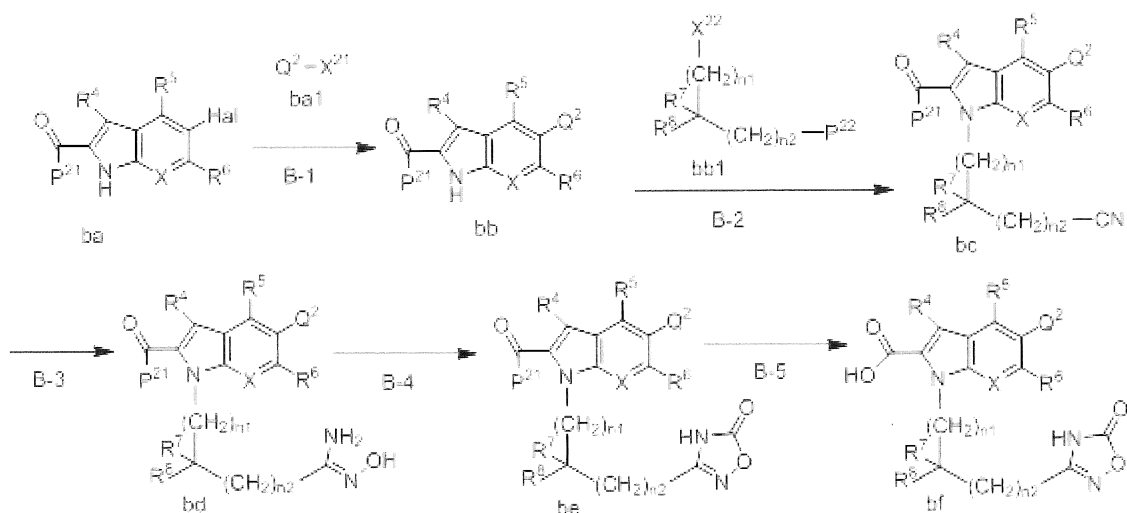
Hợp chất o có thể được khử nhóm bảo vệ để thu được Hợp chất p.

Chất phản ứng hoặc điều kiện phản ứng phù hợp có thể được chọn theo loại nhóm bảo vệ trong quá trình khử nhóm bảo vệ. Khi nhóm bảo vệ P^{1a} là C₁₋₆ alkoxycacbonyl như t-butoxycacbonyl, việc khử nhóm bảo vệ bằng cách sử dụng axit là được ưu tiên.

Bước này được tiến hành tương tự với Bước A1-5, và axit, và dung môi được sử dụng trong phản ứng, và phản ứng nhiệt độ, thời gian phản ứng là tương tự với Bước A1-5.

<Phương pháp điều chế chung B>

Có thể tổng hợp Hợp chất bf bằng Phương pháp điều chế chung B như được thể hiện bằng sơ đồ sau.



Trong các công thức này, P²¹ là hydroxy, C₁₋₆ alkoxy, hoặc -NR^{21a}R^{21b}, và R^{21a} và R^{21b} độc lập là nguyên tử hydro, C₁₋₆ alkyl hoặc C₆₋₁₀ aryl,

X²¹ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc -Zn-X^{21a},

X^{21a} là nguyên tử brom hoặc nguyên tử iot, và

X^{22} là nhóm rời chuyển được.

Nhóm rời chuyển được bao gồm, ví dụ, nguyên tử halogen, axetyloxy, trifloaxetyloxy, metansulfonyloxy, paratoluensulfonyloxy.

Bước B-1:

Hợp chất ba có thể được cho phản ứng với với Hợp chất ba1 với sự có mặt của chất xúc tác paladi để thu được Hợp chất bb.

Phức được tạo thành trong hỗn hợp phản ứng này bằng cách bổ sung riêng rẽ hợp chất paladi và phối tử có thể được sử dụng làm chất xúc tác paladi. Phức mà đã được điều chế riêng rẽ có thể được sử dụng. Ví dụ về phối tử bao gồm 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene, trimetylenbis(diphenylphosphin), 2-(di-t-butylphosphino)biphenyl, 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl, 2-(di-t-butylphosphino)-2',4',6'-triisopropyl-3,6-dimethoxy-1,1'-biphenyl, và 2-di-t-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl. Ví dụ về hợp chất paladi mà có thể được kết hợp với phối tử bao gồm, ví dụ, di- μ -clobis[(η -allyl)paladi(II)], tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0).

Ví dụ về chất xúc tác paladi mà có thể được sử dụng với bước này bao gồm tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), 5,10,15,20-tetraphenyl-21H,23H-porphin Cobalt(II), paladi(II) axetat, bis(di-t-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphin)dichloropaladi(II), sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II)dichlorua diclometan, diclobis(triphenylphosphin)paladi(II), paladi hydroxit, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), và di- μ -clobis[(η -allyl)paladi(II)]. Được ưu tiên nếu sử dụng phức được tạo thành từ hợp chất paladi của di- μ -clobis[(η -allyl)paladi(II)] và phối tử của 2-(di-t-butylphosphino)-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl dưới dạng chất xúc tác ở Bước 11.

Lưu ý rằng bước có thể được tiến hành với sự có mặt của bazơ.

Ví dụ về bazơ bao gồm muối vô cơ bazơ yếu (natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri axetat, kali axetat, canxi axetat, v.v.), kim loại hydrua (natri hydrua, kali hydrua, v.v.), và alkoxit kim loại (kali t-butoxit, natri t-butoxit, lithi t-butoxit, kali t-pentoxit, natri t-pentoxit, lithi t-pentoxit, v.v.).

Ví dụ về dung môi phản ứng bao gồm dung môi gốc ete như tetrahydrofuran (THF), diethyl ete, dioxan, v.v.; các dung môi gốc amit như N,N-dimetyl axetamit (DMA), N,N-dimetylimidazolidinon (DMI), DMF. Dung môi có thể là hỗn hợp với nước.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là 10°C đến 200°C, tốt hơn là 40°C đến 130°C.

Thời gian phản ứng thông thường là 1 phút đến 20 h, tốt hơn là 10 phút đến 10 h.

Hợp chất ba có thể mua được trên thị trường từ Aurora Fine Chemicals. Nó cũng có thể được tổng hợp bằng cách tham khảo *Synthetic Communications*, 39(14), 2506-2515, 2009. Nó cũng có thể thu được bằng este hóa hoặc amit hóa Hợp chất ba, trong đó -COP²¹ là -COOH.

Hợp chất ba1 mà X²¹ là -Zn-X^{21a} của nó có thể mua được trên thị trường từ Focus Synthesis LLC. Nó có thể được tổng hợp bằng cách tham khảo WO 2014/201206.

Bước B-2:

Hợp chất bb có thể được cho phản ứng với Hợp chất bb1 với sự có mặt của bazơ để thu được Hợp chất bc.

Ví dụ về bazơ bao gồm kim loại hydrua như natri hydrua, kali hydrua, v.v., và kim loại kiềm hydroxit như lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, và xesi hydroxit, và kali hydroxit là được ưu tiên.

Ví dụ về dung môi phản ứng bao gồm các dung môi gốc amit như N,N-dimetyl axetamit (DMA), N,N-dimetylimidazolidinon (DMI), và DMF, và DMI là được ưu tiên. Dung môi có thể là hỗn hợp với nước.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là -10°C đến 100°C, tốt hơn là 0°C đến 45°C.

Thời gian phản ứng thông thường là 30 phút đến 10 h, tốt hơn là 1 h đến 5 h.

Hợp chất bb có thể mua được trên thị trường từ Aquila Pharmatech LLC. Nó có thể được tổng hợp bằng cách tham khảo WO 2013/010904, *Organic Letters*, 7(18), 3965-3968, 2005, hoặc US 5998438.

Bước B-3:

Hợp chất bc có thể được cho phản ứng với với hydroxyamin (H_2NOH) để thu được Hợp chất bd.

Ví dụ về dung môi phản ứng bao gồm các dung môi phân cực không proton như dimethylsulfoxit (DMSO), dimethylformamit, dimethylaxetamit, và 1-metyl-2-pyrrolidinon, và các dung môi gốc rượu như metanol và etanol, và DMSO là được ưu tiên. Dung môi có thể là hỗn hợp với nước.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là -10°C đến 100°C , tốt hơn là 20°C đến 45°C .

Thời gian phản ứng thông thường là 2 h đến 72 h, tốt hơn là 3 h đến 36 h.

Hợp chất bd có thể được cho vào Bước B-4 mà không cần tách hoặc tinh chế.

Bước B-4:

Hợp chất bd có thể được cho phản ứng với với triphosgen, este của axit clo-cacbonic (metyl clocacbonat, etyl clocacbonat, isopropyl clocacbonat, v.v.), cacbonyl diimidazol, v.v., tốt hơn là cacbonyl diimidazol với sự có mặt của bazơ, để thu được Hợp chất be.

Ví dụ về bazơ bao gồm amin bậc ba (trietyl amin, N-metylmorpholin, diisopropyletylamin, 1,8-diazabicycloundec-7-en (DBU), DABCO, v.v.), và kim loại hydroxit (natri hydroxit, kali hydroxit), và amin bậc ba như DBU là được ưu tiên.

Ví dụ về dung môi bao gồm các dung môi phân cực không proton như dimethylsulfoxit (DMSO), dimethylformamit, dimethylaxetamit, và 1-metyl-2-pyrrolidinon, các dung môi gốc rượu như metanol và etanol, và dung môi gốc ete như tetrahydrofuran (THF), dietyl ete, và dioxan, và DMSO là được ưu tiên.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là -10°C đến 100°C , tốt hơn là 20°C đến 45°C .

Thời gian phản ứng thông thường là 10 phút đến 10 h, tốt hơn là 15 phút đến 2 h.

Bước B-5:

Hợp chất be mà được bảo vệ với P^{21} có thể được khử nhóm bảo vệ bằng cách sử dụng bazơ để thu được Hợp chất bf.

Ví dụ về bazơ bao gồm kim loại kiềm hydroxit như lithi hydroxit, natri

hydroxit, kali hydroxit, và xesi hydroxit; và alkoxit kim loại như kali t-butoxit, natri t-butoxit, lithi t-butoxit, kali t-pentoxit, natri t-pentoxit, và lithi t-pentoxit.

Ví dụ về dung môi bao gồm các dung môi gốc rượu như metanol, etanol, metoxy etanol, t-butylrượu; dung môi gốc ete như THF, dietyl ete; và các dung môi gốc amit như N,N-dimetyl axetamid (DMA), N,N-dimetylimidazolidinon (DMI), và DMF. Dung môi cũng có thể be hỗn hợp với nước.

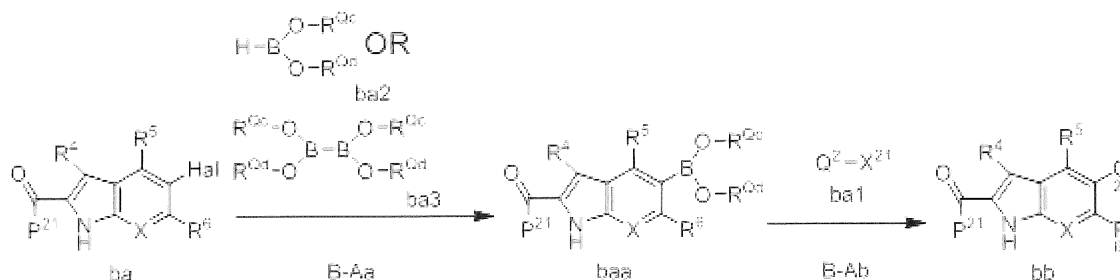
Nhiệt độ phản ứng thông thường là -20°C đến 120°C , tốt hơn là 20°C đến 100°C .

Thời gian phản ứng thông thường là 20 phút đến 10 h, tốt hơn là 30 phút đến 5 h.

Lưu ý rằng thứ tự của các Bước B-1, B-2, B-3, B-4 và B-5 có thể được thay đổi. Ví dụ, Hợp chất ba có thể được cho liên tiếp vào Bước B-2, và Bước B-1 để thu được Hợp chất bc. Hợp chất ba có thể được liên tiếp cho vào Bước B-2, Bước B-3, Bước B-4, Bước B-5, và Bước B-1 để thu được Hợp chất bf. Hợp chất ba có thể được liên tiếp cho vào Bước B-2, Bước B-3, Bước B-4, Bước B-1 và Bước B-5 để thu được Hợp chất bf.

Bước B-Aa và Bước B-Ab:

Ngoài ra, khi X^{21} là nguyên tử halogen, Hợp chất ba có thể được cho vào sau Bước B-Aa và Bước B-Ab để thu được Hợp chất bb, và Hợp chất bb cũng có thể được cho vào Bước B-2.



Trong các công thức này, R^{Qc} và R^{Qd} độc lập là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6} alkyl, hoặc R^{Qc} và R^{Qd} cùng với nguyên tử oxy mà chúng gắn vào và nguyên tử cacbon mà vào đó nguyên tử oxy gắn vào có thể tạo thành 1,3,2-dioxaborolanyl hoặc 1,3,2-dioxaborinanyl.

Bước B-Aa:

Hợp chất ba có thể được cho phản ứng với với Hợp chất ba₂ hoặc Hợp chất Ba₃ với sự có mặt của chất xúc tác paladi để thu được bo hữu cơ Hợp chất baa. Bước này có thể được tiến hành với sự có mặt của bazơ.

Bước này được tiến hành tương tự với Bước B-1, và chất xúc tác paladi, bazơ, dung môi này được sử dụng trong phản ứng, hoặc phản ứng nhiệt độ, thời gian phản ứng là tương tự với Bước B-1.

Ví dụ về Hợp chất ba₂ bao gồm pinacol boran, 4,6,6-trimetyl-1,3,2-dioxaborinan. Hợp chất ba₃ bao gồm, ví dụ, axit diboronic, pinacol diboran(4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan)), bis(neopentyl glycolato)dibo, và bis(hexylen glycolato)dibo. Các hợp chất này có thể thu được dưới dạng sản phẩm thương mại từ Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. Bằng cách tham khảo *Journal of the American Chemical Society*, 131(45), 16346-16347, 2009 hoặc *Organic Synthesis*, 77, 176-185, 2000, chúng cũng có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng i) pinacol và ii) diboran, phức BH₃·THF hoặc BH₃·dimetyl sulfit phức.

Hợp chất baa bo hữu cơ có thể được cho vào Bước B-Ab mà không cần tách.

Bước B-Ab:

Hợp chất baa bo hữu cơ có thể được cho phản ứng với với Hợp chất ba₁ với sự có mặt của bazơ để thu được Hợp chất bb.

Ví dụ về bazơ bao gồm muối vô cơ bazơ yếu (natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri axit cacbonat, kali axit cacbonat, v.v.), và natri cacbonat là được ưu tiên.

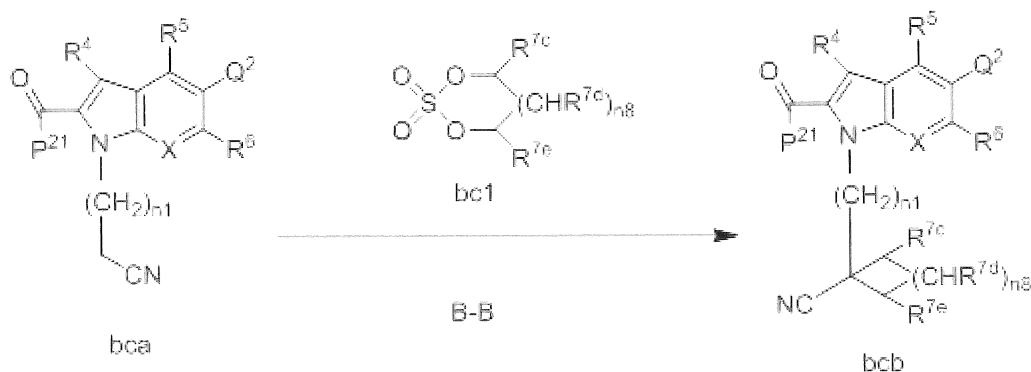
Dung môi được sử dụng trong phản ứng hoặc phản ứng nhiệt độ, thời gian phản ứng là giống với Bước B-1.

Lưu ý rằng sự biến đổi của Hợp chất ba₁ thành hợp chất bo hữu cơ tương tự với sự biến đổi của Hợp chất ba thành Hợp chất baa, tiếp theo là phản ứng của nó với Hợp chất ba cũng tạo ra Hợp chất bb.

Bước B-B:

Ngoài ra, khi Hợp chất bb₁ được thể hiện bằng X²¹-(CH₂)_{n1}-CH₂-CN, Hợp chất bca tương ứng với Hợp chất bc thu được ở Bước B-2 có thể được cho vào Bước B-B, nghĩa là, phản ứng với Hợp chất bc₁ với sự có mặt của bazơ để tạo ra Hợp chất

bcb tương ứng với Hợp chất bc, trong đó R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân C_{3-15} xycloalkan, và nhân C_{3-15} xycloalkan được tạo thành bởi việc kết hợp R^7 và R^8 có thể được thế bằng một đến ba C_{1-6} alkyl, và hợp chất thu được có thể được cho vào Bước B-3.



Trong các công thức này, R^{7c} , R^{7e} và R^{7d} tồn tại trong nhiều loại n8, mỗi gốc độc lập là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6} alkyl, và n8 là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3.

Bazơ bao gồm, ví dụ, kim loại hydrua như natri hydrua, kali hydrua, lithi bis(trimetylsilyl)amit (LiHMDS), và natri bis(trimetylsilyl)amit (NaHMDS), kali bis(trimetylsilyl)amit (KHMDS), lithi diisopropylamit (LDA), và lithi 2,2,6,6-tetrametylpyrrolidide, và KHMDS là được ưu tiên.

Dung môi bao gồm, ví dụ, dung môi gốc ete như THF, dietyl ete và dioxan, các dung môi gốc amit như N,N-dimetyl axetamit (DMA), N,N-dimetylimidazolidinon (DMI), DMF, N,N'-dimetylpropylenure (DMPU), và dung môi gốc amit như DMPU là được ưu tiên.

Nhiệt độ phản ứng là, ví dụ, -20°C đến 40°C , tốt hơn là -10°C đến 10°C .

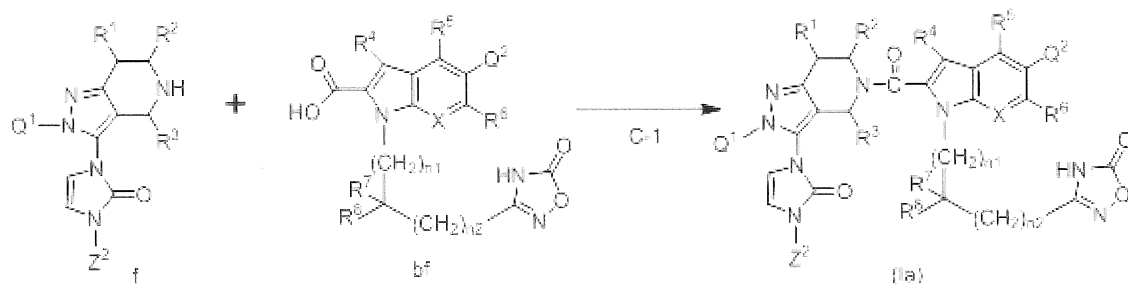
Thời gian phản ứng là, ví dụ, 30 phút đến 8 h, tốt hơn là 1 h đến 4 h.

Hợp chất bc1 có thể thu được dưới dạng sản phẩm thương mại từ CGeneTech, Inc. Nó cũng có thể được tổng hợp bằng cách tham khảo *Organic Letters*, 12(17), 3938-3941, 2010.

<Phương pháp điều chế chung C>

Bước C-1:

[Công thức hóa học 16]



Hợp chất f (hoặc Hợp chất p) và Hợp chất bf có thể được ngưng tụ bằng cách sử dụng chất ngưng tụ với sự có mặt của bazơ, và Hợp chất (Ia) có thể thu được.

Ví dụ về chất ngưng tụ bao gồm chất ngưng tụ trên cơ sở BOP như benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat (BOP), benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolizino)phosphoni hexaflophosphat (PyBOP(Registered Trademark)), PyAOP, BroP, PyCloP, PyBroP(Registered Trademark), DEPBT; 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua n-hydrat (DMT-MM), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni tetrafloborat (TBTU), [dimethylamino(triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)metyliden]-dimetylazani hexaflophosphat (HATU), và etyl (hydroxyimino)xyanoaxetat (Oxyma). HATU là được ưu tiên.

Ví dụ về bazơ bao gồm amin bậc ba (trietyl amin, N-metylmorpholin, diisopropyletylamin, DBU, DABCO, v.v.), và hợp chất thơm chứa nitơ (pyridin, dimethylaminopyridin, picolin, (2,6-)lutidin, pyrazin, pyridazin, v.v.), và amin bậc ba như diisopropyletylamin là được ưu tiên.

Ví dụ về dung môi bao gồm dung môi gốc ete như THF, dietyl ete và dioxan, các dung môi phân cực không proton như dimetylsulfoxit (DMSO), dimetylformamit (DMF), dimetylxetamit, và 1-metyl-2-pyrolidinon, và dung môi phân cực không proton như DMF là được ưu tiên.

Nhiệt độ phản ứng là, ví dụ, 0°C đến 80°C, tốt hơn là 20°C đến 60°C.

Thời gian phản ứng là, ví dụ, 1 phút đến 10 h, tốt hơn là 30 phút đến 5 h.

Lưu ý rằng Hợp chất (Ia) có thể thu được bằng cách thay đổi thứ tự của các bước, ví dụ, bằng cách cho liên tiếp Hợp chất d vào Bước A1-5, Bước C-1, Bước A1-4, cho liên tiếp Hợp chất ba vào Bước B-2, Bước B-3, Bước B-4, Bước B-5, Bước C-1, và Bước B-1.

Ngoài ra, hợp chất có Công thức (I) có thể được cho tiếp xúc với hoặc phản ứng với axit hoặc bazơ mà có thể được sử dụng trong quá trình bào chế được phẩm để thu được muối của nó. Muối có thể là muối được dùng bất kỳ, và ví dụ về các muối này bao gồm muối axit vô cơ (muối axit clohydric, muối axit bromhydric, muối axit iodhydric, muối axit sulfuric, muối axit phosphoric, v.v.), muối axit sulfonic (muối axit metansulfonic, muối axit etansulfonic, muối axit benzensulfonic, muối axit toluen sulfonic, v.v.), muối axit carboxylic (muối axit formic, muối axit axetic, muối axit oxalic, muối axit maleic, muối axit fumaric, muối axit xitric, muối axit malic, muối axit succinic, muối axit malonic, muối axit gluconic, muối axit mandelic, muối axit benzoic, muối axit salixylic, muối axit floaxetic, muối axit trifloaxetic, muối axit tartaric, muối axit propionic, muối axit glutaric, muối axit adipic, muối axit nicotinic, v.v.), muối kim loại kiềm (muối lithi, muối natri, muối kali, muối xesi, muối rubidi, v.v.), muối kim loại kiềm thổ (muối magie, muối canxi, v.v.), muối amoni (muối amoni, muối alkylamoni, muối dialkylamoni, muối trialkylamoni, muối tetraalkylamoni, v.v.), và muối axit amin bazơ (muối lysin, muối arginin, v.v.), và muối kim loại kiềm và muối kim loại kiềm thổ được ưu tiên, và muối natri và muối canxi là được ưu tiên hơn cả. Ví dụ, dạng tự do của hợp chất có Công thức (I) có thể được tạo huyền phù hoặc hòa tan trong rượu, như metanol, và etanol, hoặc axetonitril, axeton, dimetylsulfoxit, v.v. và dung dịch nước bazơ chứa ion natri từ natri hydroxit, v.v., dung dịch metanol chứa natri metoxit, hoặc dung dịch etanol chứa natri etoxit được bổ sung vào đó, để thu được muối natri của hợp chất có Công thức (I). Nhiệt độ phản ứng là, ví dụ, từ 0°C đến 80°C, tốt hơn là từ 20°C đến 60°C.

Hợp chất có Công thức (1) hoặc muối của nó có thể là solvat, hoặc không phải solvat. Dung môi có mặt trong solvat có thể là nước hoặc dung môi hữu cơ. Rượu (ví dụ, metanol, etanol, n-propanol), dimetylformamit, axetonitril, axeton, dimetylsulfoxit có thể được sử dụng làm dung môi hữu cơ. Hợp chất có Công thức (I) và muối của nó có thể là tốt hơn là được sử dụng ở dạng hydrat, và còn tốt hơn là được sử dụng ở dạng không phải solvat. Tỷ phần của phân tử dung môi (tốt hơn là phân tử nước) với hợp chất phân tử riêng rẽ có Công thức (I) hoặc muối của nó là, ví dụ, từ 0,1 đến 10, và từ 0,5 đến 6 là được ưu tiên hơn. Ngoài ra, tỷ phần có thể bị ảnh

hưởng bởi độ ẩm, phương pháp điều chế, và mùa sản xuất.

Solvat của hợp chất có Công thức (I) hoặc muối của nó có thể thu được bằng phương pháp thông thường, như kết tủa Hợp chất có Công thức (1) hoặc muối của nó từ dung môi. Ngoài ra, hydrat có thể thu được bằng cách kết tủa hợp chất có Công thức (I) hoặc muối của nó từ dung môi hữu cơ chứa nước.

Solvat của hợp chất có Công thức (I) hoặc muối của nó có thể được biến đổi thành hợp chất có Công thức (I) hoặc muối của nó bằng phương pháp thông thường như đun nóng dưới áp suất giảm.

Hợp chất được sử dụng dưới dạng dược chất tốt hơn là Hợp chất được thể hiện bằng chính Công thức (I) (dạng tự do), hydrat của dạng tự do, muối của dạng tự do, và hydrat của muối, tốt hơn nữa là, dạng tự do, hydrat của dạng tự do, muối natri của dạng tự do, hydrat của natri muối, muối canxi của dạng tự do, và hydrat của muối canxi.

Hợp chất có Công thức (I) hoặc muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này, của sáng chế có thể được sử dụng ở dạng tinh thể, hoặc trạng thái vô định hình.

Sáng chế bao gồm toàn bộ các chất đồng phân lập thể của hợp chất có Công thức (I) (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang (bao gồm các chất đồng phân hình học cis- và trans-)), dạng racemic của chất đồng phân, và các hỗn hợp khác. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều tâm lập thể, và sáng chế bao gồm hỗn hợp racemic, hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang, và chất đồng phân đối ảnh của hợp chất này.

Sáng chế bao gồm phương án trong đó nguyên tử cấu thành phân tử hợp chất theo sáng chế có Công thức (I) là chất đồng vị, và bao gồm phương án trong đó ít nhất một nguyên tử được thế bằng nguyên tử có cùng số nguyên tử (số proton) và khác số khối (tổng proton và neutron). Ví dụ về chất đồng vị có mặt trong hợp chất theo sáng chế bao gồm nguyên tử hydro, nguyên tử cacbon, nitơ nguyên tử, nguyên tử oxy, nguyên tử phospho, nguyên tử lưu huỳnh, nguyên tử flo, nguyên tử clo, mà lần lượt bao gồm ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . Đặc biệt, chất đồng vị phóng xạ mà phát ra phóng xạ như dạng phân rã của chúng, như ^3H hoặc ^{14}C , là hữu

ích làm được phẩm hoặc trong các thử nghiệm địa hình hợp chất in vivo. Chất đồng vị bền sẽ không phân rã cũng như thay đổi khối lượng của chúng, không có hoạt tính phóng xạ, vì vậy, chúng có thể được sử dụng một cách an toàn. Khi nguyên tử cấu thành phân tử hợp chất theo sáng chế là chất đồng vị, nó có thể được biến đổi theo các phương pháp thông thường bằng cách thay thế chất phản ứng được sử dụng trong quá trình tổng hợp bằng chất phản ứng chứa chất đồng vị tương ứng.

Hợp chất theo sáng chế, muối của nó, hoặc dung môi của chúng có tác dụng chủ vận thụ thể GLP1 và tác dụng làm giảm nồng độ glucoza huyết, và nó có thể được sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin (bệnh đái tháo đường Typ 2), bệnh đường huyết cao, suy giảm dung nạp glucoza, bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin (bệnh đái tháo đường Typ 1), biến chứng của bệnh đái tháo đường, bệnh béo phì, bệnh cao huyết áp, bệnh mỡ cao cao, bệnh xơ cứng động mạch, nhồi máu cơ tim, bệnh tim mạch vành, bệnh nhồi máu não, bệnh gan nhiễm mỡ không liên quan đến rượu, bệnh Parkinson, hoặc chứng mất trí, bằng cách cho bệnh nhân dùng nó ở dạng dược phẩm với lượng có tác dụng điều trị bằng phương pháp dùng phù hợp.

“Bệnh đái tháo đường” theo sáng chế là tình trạng hoặc bệnh trong đó việc chuyển hóa để tạo ra và sử dụng glucoza trở nên thiếu hụt do không duy trì được lượng glucoza huyết phù hợp trong cơ thể, và bao gồm bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin (bệnh đái tháo đường Typ 1) và bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin (bệnh đái tháo đường Typ 2).

“Bệnh đường huyết cao” dùng để chỉ tình trạng trong đó lượng glucoza trong huyết tương khi đói hoặc sau khi dùng glucoza cao hơn mức bình thường (ví dụ, 80 đến 110 mg/dL ở người khi đói), và nó là triệu chứng điển hình của bệnh đái tháo đường.

“Chứng suy giảm dung nạp glucoza” bao gồm sự suy giảm dung nạp glucoza kháng insulin và việc tiết không đủ insulin.

“Biến chứng của bệnh đái tháo đường” là biến chứng gây ra bởi bệnh đái tháo đường hoặc bệnh đường huyết cao, và nó có thể là biến chứng cấp tính hoặc biến chứng mạn tính. Thuật ngữ “biến chứng cấp tính” bao gồm nhiễm xeton-axit, và bệnh

truyền nhiễm (ví dụ, nhiễm trùng da, nhiễm trùng mô mềm, nhiễm trùng đường mật, nhiễm trùng hệ hô hấp, nhiễm trùng đường tiết niệu), và “biến chứng mạn tính” bao gồm, ví dụ, bệnh mao mạch (ví dụ, bệnh thận, bệnh võng mạc), bệnh thần kinh (ví dụ, rối loạn thần kinh cảm giác, rối loạn thần kinh vận động, rối loạn thần kinh tự động), và hoại thư. Biến chứng chính của bệnh đái tháo đường bao gồm bệnh võng mạc do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, và bệnh thần kinh do đái tháo đường. “Bệnh tim mạch vành” bao gồm nhồi máu cơ tim và cơn đau thắt ngực.

“Chứng mất trí” bao gồm, ví dụ, bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ não mạch, và chứng mất trí do đái tháo đường.

Phương pháp dùng có thể là dùng toàn thân bao gồm dùng qua đường miệng, dùng trong trực tràng, dùng trong tĩnh mạch, dùng trong màng nhày, dùng dưới da, dùng trong âm đạo, dùng trong màng bụng, dùng trong bàng quang, và xông, cũng như dùng khu trú bằng thuốc mỡ, gel, và kem.

Khi sử dụng hợp chất theo sáng chế, muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này ở dạng dược phẩm, nó thông thường được bào chế thành dược phẩm nhất định (dạng liều lượng). Ví dụ về dược phẩm này bao gồm viên nén, viên nang, thuốc cốm, bột, thuốc cốm, viên thuốc tròn, dung dịch nước hoặc dung dịch không nước hoặc hỗn dịch. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế, muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này cũng có thể được sử dụng ở dạng các chế phẩm giải phóng có kiểm soát. Ví dụ về các chế phẩm giải phóng có kiểm soát bao gồm, ví dụ, các chế phẩm được nhúng trong cơ thể, các chế phẩm được dùng cho niêm mạc miệng hoặc mũi. Dung dịch hoặc hỗn dịch có thể được nhồi vào đồ chứa thích hợp để chia thành các lượng dùng tương ứng để bảo quản.

Một số dược phẩm có thể được bào chế bằng các phương pháp đã biết rõ bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế, muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này và chất phụ gia được dùng. Ví dụ về các chất phụ gia này bao gồm, ví dụ, tá dược, chất bôi trơn (chất bao), chất kết dính, chất gây rã, chất ổn định, chất điều hòa, chất nền, chất phân tán, chất pha loãng, chất hoạt động bề mặt, hoặc chất nhũ hóa.

Ví dụ về tá dược bao gồm tinh bột (tinh bột, tinh bột khoai tây, tinh bột ngô,

v.v.), lactoza, xenluloza tinh thể, và dicanxi phosphat.

Ví dụ về chất bôi trơn (chất bao) bao gồm etyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza, senlac, bột talc, sáp carnauba, và parafin.

Ví dụ về chất kết dính bao gồm polyvinyl pyrrolidon, macrogol, và hợp chất giống với các tá dược nêu trên.

Ví dụ về chất gây rã bao gồm tinh bột biến tính hóa học và xenluloza, như croscarmeloza natri, natri carboxymetyl tinh bột, polyvinyl pyrrolidon liên kết ngang, và hợp chất giống với các tá dược nêu trên.

Ví dụ về chất ổn định bao gồm *para*-oxybenzoats như metyl paraben, và propyl paraben; benzalkoni clorua; phenol như phenol, và cresol; thimerosal; axit dehydroaxetic; và axit sorbic.

Ví dụ về chất điều hòa bao gồm chất tạo ngọt, chất axit hóa, và hương liệu, mà thường được sử dụng.

Ví dụ về chất nền bao gồm chất béo như mỡ lợn; dầu thực vật như dầu oliu và dầu vừng; rượu cao hơn như rượu stearyllic, và xetanol; dầu động vật; axit lanolin; vaselin; parafin; bentonit; glyxerin; và dầu glycol.

Ví dụ về chất phân tán bao gồm dẫn xuất xenluloza (cao su Arabic, tragacanth, metyl xenluloza, v.v.), polyeste của axit stearic, sorbitan sesquioleat, nhôm monostearat, natri alginat, polysorbat, và este của axit sorbitan béo.

Ví dụ về dung môi hoặc chất pha loãng trong chế phẩm lỏng bao gồm phenol, cloresol, nước tinh chế, nước cất, v.v.

Ví dụ về chất hoạt động bề mặt hoặc chất nhũ hóa bao gồm polysorbat 80, polyoxyl 40 stearat, lauromacrogol.

Hàm lượng của hợp chất theo sáng chế, muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này trong dược phẩm khác nhau theo dạng liều lượng, nhưng thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100 % trọng lượng.

Dược phẩm có thể chứa một hoặc hai hoặc nhiều loại hợp chất theo sáng chế, muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này.

Khi sử dụng hợp chất theo sáng chế, muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này dưới dạng Thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đái

tháo đường phụ thuộc insulin (bệnh đái tháo đường Typ 2) hoặc bệnh béo phì, lượng được dùng có thể được xác định phù hợp theo mức độ nghiêm trọng của triệu chứng, tuổi, thể trọng, tình trạng sức khỏe cung, các thuốc khác được kết hợp, và phương pháp dùng. Ví dụ, khi đối tượng dùng là động vật máu nóng, đặc biệt là người, liều lượng mỗi ngày nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10000 mg, tốt hơn là từ 0,1 đến 1000 mg, khi dùng qua đường miệng, và từ 0,001 đến 3000 mg, tốt hơn là từ 0,01 đến 300 mg khi dùng không qua đường miệng. Lưu ý rằng liều lượng nêu trên có thể được dùng một lần mỗi ngày đến vài tuần, hoặc nó có thể được chia thành hai hoặc nhiều lần mỗi ngày.

Lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế, muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này có nghĩa là lượng có tác dụng điều trị hoặc phòng ngừa, và nó có thể được xác định phù hợp theo mức độ nghiêm trọng của triệu chứng, tuổi, thể trọng, tình trạng sức khỏe cung, các thuốc khác được kết hợp, và phương pháp dùng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Nội dung của sáng chế sẽ được giải thích cụ thể hơn bằng các Ví dụ và Ví dụ tham khảo sau. Toàn bộ các chất ban đầu và chất phản ứng thu được từ các nhà cung cấp thương mại hoặc được tổng hợp bằng các phương pháp đã biết thông thường. Nhiệt độ trong phòng (rt) là nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 35°C. Silicagel được sử dụng là SHOKO Scientific Purif-Pack (Registered Trademark) SI 60 µm (Shoko Scientific Co., Ltd.), Biotage (Registered Trademark) SNAP Ultra Silica Cartridge (Biotage), hoặc SNAP KP-Sil Cartridge (Biotage), silicagel pha đảo là Wakosil (Registered Trademark) 25C18 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), hoặc Biotage (Registered Trademark) SNAP Ultra C18 Cartridge (Biotage). Việc tinh chế HPLC của hợp chất được tiến hành bằng cách sử dụng hệ tinh chế tự động HPLC/MS (Waters) hoặc hệ HPLC điều chế với chức năng bơm/phân đoạn (Gilson). Phổ ¹H-NMR được đo bằng cách không sử dụng hoặc sử dụng Me₄Si làm chất nội chuẩn, và bằng cách sử dụng ECP-400 (JEOL), Agilent 400-MR (Agilent Technologies Japan, Ltd), AVANCE3 300MHz (Bruker) hoặc AVANCE3 600MHz Cryo-TCI (Bruker) (s=vạch đơn, brs= vạch đơn rộng, d= vạch đôi, t= vạch ba, q= vạch bốn, dd=cặp vạch

đôi, ddd= cặp cặp vạch đôi, m=đa vạch). Độ chuyển dịch hóa học của dữ liệu NMR sử dụng Me₄Si hoặc dung môi khử đơteri làm chất tham chiếu, và được thể hiện theo ppm (phần triệu, δ), và hằng số liên hợp (J) được thể hiện bằng cách sử dụng Hz (Hertz). LC/MS được tiến hành bằng cách đo thời gian lưu và thực hiện đo phổ khối bằng cách sử dụng thiết bị và điều kiện phân tích của Bảng 1. Vi sóng được bức xạ bằng cách sử dụng InitiatorTM (Biotage). Phổ khối theo LC/MS được tiến hành bằng cách sử dụng thiết bị quang phổ kế sau: SQD (Waters), SQD2 (Waters), 2020 (Shimadzu), hoặc 2010EV (Shimadzu).

[Bảng 1]

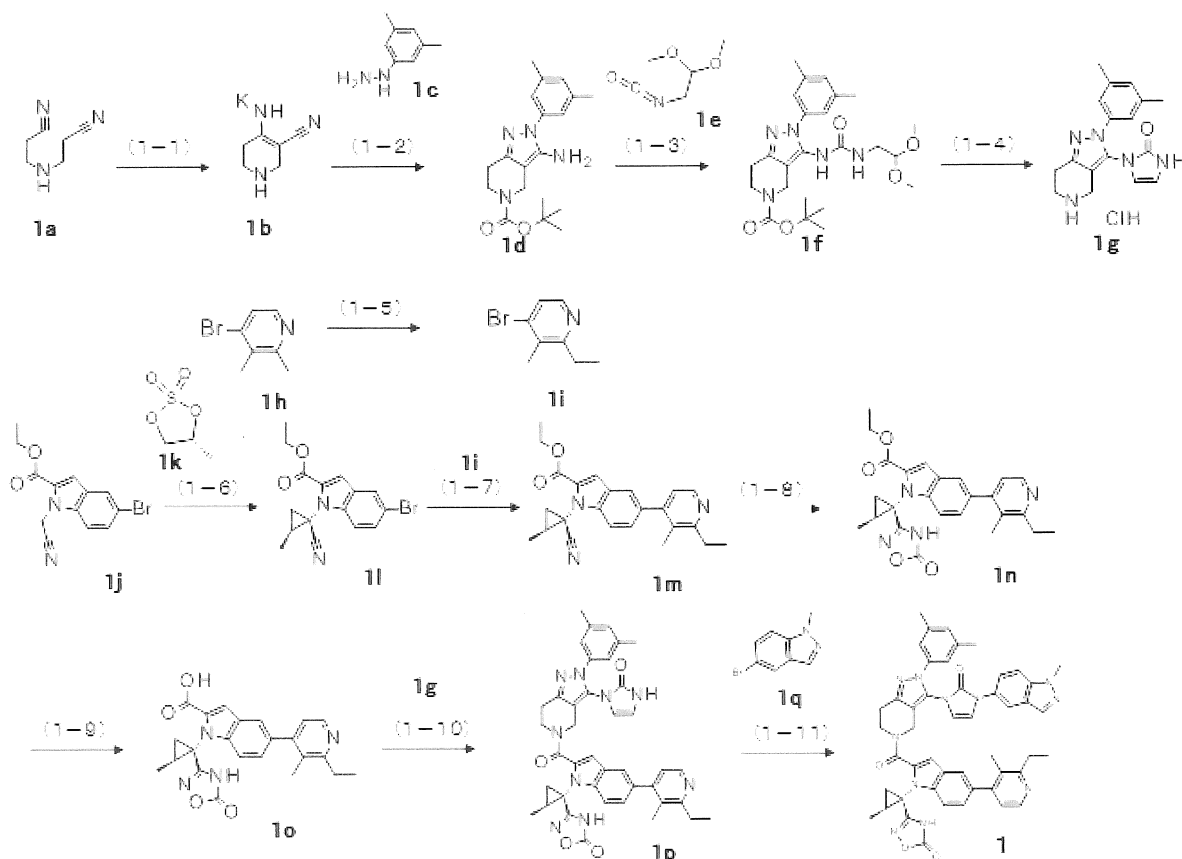
Bảng 1. Thiết bị và điều kiện phân tích được sử dụng cho LC/MS

Điều kiện phân tích LC/MS số	Thiết bị	Cột	Pha động, gradient và lưu lượng
SMD-FA05-1	nexera/2020	Speed Core C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7 μ m	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =95/5→0/100(1,5 phút)→0/100(0,5 phút), 1 mL/phút
SMD-FA05-2	nexera/2020	Metoric Core C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7 μ m	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =95/5→0/100(1,5 phút)→0/100(0,5 phút), 1 mL/phút
SMD-FA05-3	nexera/2020	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7 μ m	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =95/5→0/100(1,5 phút)→0/100(0,7 phút), 1 mL/phút
SMD-FA05-long	nexera/2020	Speed Core C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7 μ m	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =05/95→0/100(4,5 phút)→0/100(0,5 phút), 1 mL/phút
SMD-FA10-1	UFLCX R/2020	Phenomenex kinetex C18 3,0mmI.D.x50mm, 2,6 μ m	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =90/10→0/100(1,2 phút)→0/100(0,5 phút), 1,5 mL/phút
SMD-FA10-2	UFLCX R/2020	Kinetex XB-C18 3,0mmI.D.x50mm, 2,6 μ m	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =90/10→0/100(1,2 phút)→0/100(0,5 phút), 1,5 mL/phút
SMD-FA10-3	UFLCX R/2020	Kinetex XB-C18 3,0mmI.D.x50mm, 2,6 μ m	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =90/10→0/100(1,1 phút)→0/100(0,7 phút), 1,5 mL/phút
SMD-FA10-4	UFLCX R/2020	Acquity BEH C18 2,1mmI.D.x50mm, 1,7 μ m	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =90/10→0/100(1,1 phút)→0/100(0,5 phút), 0,7 mL/phút
SMD-FA10-5	Nexera/2020	Accucore 2,1mmI.D.x50mm, 2,7 μ m	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =90/10→0/100(1,1 phút)→0/100(0,5 phút), 1,0 mL/phút
SMD-FA1060-1	UFLCX R/2020	Kinetex XB-C18 3,0mmI.D.x50mm,2 ,6 μ m	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =90/10→40/60(4,0 phút)→5/95(0,5 phút), 1,5 mL/phút
SMD-FA10-long	UFLCX R/2020	Phenomenex kinetex C18 3,0mmI.D.x50mm,2 ,6 μ m	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =90/10→0/100(4,5 phút)→0/100(1,3 phút), 1,1 mL/phút

SMD-TFA05-1	nexera/2020	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,05%TFA H ₂ O /0,05%TFA MeCN =95/5→0/100(1,5 phút)→0/100(0,5 phút), 1 mL/phút
SMD-TFA05-2	nexera/2020	Metoric Core C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,05%TFA H ₂ O /0,05%TFA MeCN =95/5→0/100(1,5 phút)→0/100(0,5 phút), 1 mL/phút
SMD-TFA05-3	nexera/2020	Kinetex 1,7u C18 2,1mmI.D.x50mm, 1,7µm	0,05%TFA H ₂ O /0,05%TFA MeCN =95/5→0/100(1,5 phút)→0/100(0,5 phút), 1 mL/phút
SMD-TFA05-4	nexera/2020	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,05%TFA H ₂ O /0,05%TFA MeCN =95/5→0/100(1,1 phút)→0/100(0,5 phút), 1 mL/phút
SMD-TFA05-5	UFLCX R/2020	Shim-pack XR-ODS 3,0mmI.D.x50mm, 2,2µm	0,05%TFA H ₂ O/0,05%TFA MeCN =95/5→0/100(1,2 phút)→0/100(1,0 phút), 1 mL/phút
SMD-TFA05-6	UFLCX R/2020	Shim-pack XR-ODS 3,0mmI.D.x50mm,2,2µm	0,05%TFA H ₂ O/0,05%TFA MeCN =95/5→0/100(2,2 phút)→0/100(1,0 phút), 1 mL/phút
SMD-FA05-RP	nexera/2020	Ascentis Express RP-Amide 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =95/5→0/100(1,5 phút)→0/100(0,5 phút), 1 mL/phút
SMD-FA50-RP	nexera/2020	Ascentis Express RP-Amide 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =50/50→0/100(1,0 phút)→0/100(1,0 phút), 1 mL/phút
SMD-TFA05-RP	nexera/2020	Ascentis Express RP-Amide 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,05%TFA H ₂ O/0,05%TFA MeCN =95/5→0/100(1,5 phút)→0/100(0,5 phút), 1 mL/phút
SMD-TFA50-RP	nexera/2020	Ascentis Express RP-Amide 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,05%TFA H ₂ O/0,05%TFA MeCN =50/50→0/100(1 phút)→0/100(1 phút), 1ml/phút
SQD-FA05-1	Aquity UPLC-I-Class/SQD	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =95/5→0/100(1,0 phút)→0/100(0,4 phút), 0,9 mL/phút
SQD-FA05-2	Aquity UPLC-I-Class/SQD	Ascentis Express RP-Amide 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =95/5→0/100(1,0 phút)→0/100(0,4 phút), 1 mL/phút
SQD-FA05-3	Aquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =95/5→0/100(1,0 phút)→0/100(0,4 phút), 1 mL/phút
SQD-FA05-4	Aquity UPLC/SQD2	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =95/5→0/100(1,0 phút)→0/100(0,4 phút), 1 mL/phút
SQD-FA50—1	Aquity UPLC-I-Class/SQD	Ascentis Express RP-Amide 2,1mmI.D.x50mm, 2,7µm	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =50/50→0/100(0,7 phút)→0/100(0,7 phút), 1 mL/phút

SQD-AA05-1	Aquity UPLC-I-Class/SQD	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 5 μ m	10mMAcONH ₄ H ₂ O/MeOH =95/5→0/100(1 phút)→100(0,4 phút), 1 mL/phút
SQD-AA05-2	Aquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7 μ m	10mMAcONH ₄ H ₂ O/MeOH =95/5→0/100(1 phút)→100(0,4 phút), 1 mL/phút
SQD-AA50-1	Aquity UPLC/SQD	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7 μ m	10mMAcONH ₄ H ₂ O/MeOH =50/50→0/100(0,7 phút)→100(0,7 phút), 1 mL/phút
SQD-FA05-long	Aquity UPLC-I-Class/SQD	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7 μ m	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =95/5→0/100(4,5 phút)→0/100(0,5 phút), 1 mL/phút
SQD-FA0550-long	Aquity UPLC-I-Class/SQD	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 2,7 μ m	0,1%FA H ₂ O/0,1%FA MeCN =95/5→5/50(4,5 phút)→0/100(0,01 phút)→0/100(0,49 phút), 1 mL/phút
SQD-AA50-long	Aquity UPLC-I-Class/SQD	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 5 μ m	10mMAcONH ₄ H ₂ O /MeOH =50/50→0/100(4,5 phút)→100(0,5 phút), 1 mL/phút
SQD-AA0550-long	Aquity UPLC-I-Class/SQD	Ascentis Express C18 2,1mmI.D.x50mm, 5 μ m	10mMAcONH ₄ H ₂ O /MeOH =95/5→50/50(4,5 phút)→0/100(0,01 phút)→0/100(0,49 phút), 1 mL/phút

<Ví dụ 1> Tổng hợp 3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(2-ethyl-3-methylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 1)



<Bước 1-1>

Kali [(5-xyano-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)amit] (Hợp chất **1b**)

Bổ sung dung dịch THF (179 mL) chứa kali tert-butoxit 1M vào dung dịch tetrahydrofuran (THF) (179 mL) chứa 3-(2-xyanoethylamino)propannitril (Hợp chất **1a**, 22,0 g, 179 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng này được lọc bằng cách rửa bằng THF (50 mL), và tiếp theo, dịch lọc được sấy dưới áp suất giảm để thu được Hợp chất **1b** nêu ở đề mục này (23,8 g, hiệu suất 83%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

LC/MS phổ khối: m/z 124 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,14 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, MeOH-d_4) δ : 3,33 (2H, t, $J=1,3$ Hz), 2,90 (2H, t, $J=5,9$ Hz), 2,21 (2H, tt, $J=5,9, 1,3$ Hz).

<Bước 1-2>

tert-Butyl 3-amino-2-(3,5-dimethylphenyl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất **1d**)

Bổ sung axit clohydric 2N (23,2 mL, 46,3 mmol) vào dung dịch etanol (57,9

mL) chứa 3,5-dimethylphenylhydrazin hydroclorua (Hợp chất 1c, 5,00 g, 29,0 mmol) và Hợp chất 1b thu được ở Bước 1-1 (4,67 g, 29,0 mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 1 h. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống 0°C, dung dịch nước natri hydroxit 5M (9,27 mL, 46,3 mmol) và di-tert-butyl dicacbonat (6,64 g, 30,4 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 h. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng này và tiến hành chiết bằng cách sử dụng etyl axetat, tiếp theo, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng khan magie sulfat. Sau khi lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và cặn được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan=0:1 đến 1:1) để thu được Hợp chất 1d nêu ở đề mục này (7,82 g, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

LC/MS phổ khối: m/z 343 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,99 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-3).

<Bước 1-3>

tert-Butyl 3-(2,2-dimethoxyethylcarbamoylamino)-2-(3,5-dimethylphenyl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 1f)

Bổ sung 2-isoxyanato-1,1-dimethoxyetan (Hợp chất 1e, 1,94 g, 14,8 mmol) vào dung dịch pyridin (7,39 mL) chứa Hợp chất 1d (2,53 g, 7,39 mmol) thu được ở Bước 1-2, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ và 15 phút, bổ sung diethylamin (1,08 g, 14,8 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, tiếp theo, bổ sung nước (50,6 mL), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng mà đã chuyển thành huyền phù được lọc, và chất rắn thu được được rửa bằng nước (12,7 mL), tiếp theo, sấy dưới áp suất giảm để thu được Hợp chất 1f nêu ở đề mục này (3,20 g, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

LC/MS phổ khối: m/z 474 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,78 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-1).

<Bước 1-4>

3-[2-(3,5-Dimethylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-1H-imidazol-2-on (Hợp chất 1g)

Bổ sung axit formic (3,84 mL, 100 mmol) vào Hợp chất 1f (158 mg, 0,334

mmol) thu được ở Bước 1-3, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 21 h. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, và bổ sung toluen và dung môi này được loại bỏ bằng cách làm bay hơi dưới áp suất giảm. Bổ sung diclometan (1 mL) vào căn để hòa tan căn, và tiếp theo, bổ sung hydro clorua (dung dịch dioxan 4M, 0,835 mL, 3,34 mol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung toluen và dung môi này được loại bỏ bằng cách làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô (176 mg) Hợp chất 1g nêu ở đề mục này.

LC/MS phổ khối: m/z 310 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,39 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-3).

<Bước 1-5>

4-Bromo-2-etyl-3-metylpyridin (Hợp chất 1i)

Dung dịch THF (75,0 mL) chứa 4-bromo-2,3-dimetylpyridin (Hợp chất 1h, 7,05 g, 37,9 mmol) được làm mát xuống -78°C , và tiếp theo, bổ sung từ từ dung dịch lithi diisopropylamit n-hexan-THF 1,11 M (35,8 mL, 39,8 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong 5 phút, và tiếp theo, bổ sung iodometan (2,84 mL, 45,5 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong 5 phút, và làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút và dung môi này được loại bỏ bằng cách làm bay hơi dưới áp suất giảm. Căn được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (diclometan /etyl axetat), và Hợp chất 1i nêu ở đề mục này (6,98 g, hiệu suất 92%) thu được dưới dạng chất dạng dầu màu da cam.

LC/MS phổ khối: m/z 200 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,38 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-3).

<Bước 1-6>

Etyl 5-bromo-1-[(1S, 2S)-1-xyano-2-metylxcyclopropyl]indol-2-carboxylat (Hợp chất 1l)

Dung dịch N,N'-dimetylpropylenure (117 mL) chứa etyl 5-bromo-1-(xyanometyl)indol-2-carboxylat (Hợp chất 1j, 3,60 g, 11,7 mmol) và (4R)-4-metyl-1,3,2-dioxathiolan 2,2-dioxit (Hợp chất 1k, 4,86 g, 35,2 mmol) được loại khí dưới áp suất giảm, tiếp theo, nitor được đưa vào bình phản ứng và hỗn hợp này được làm mát

xuống 0°C. Trong môi trường nitơ, bổ sung nhỏ giọt từ từ dung dịch THF (46,9 mL, 46,9 mmol) chứa 1,0 M kali bis(trimetylsilyl)amit. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 2,5 h, tiếp theo, bổ sung axit formic (5,30 mL, 141 mmol) và tiến hành chiết bằng cách sử dụng hỗn hợp gồm hexan/etyl axetat (1:3). Lớp hữu cơ được rửa ba lần bằng nước, hai lần bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, và một lần bằng nước muối, và tiếp theo, làm khô bằng natri sulfat. Sau khi lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm và cặn được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan = 1:19 đến 1:4) để thu được Hợp chất 11 nêu ở đề mục này (1,70 g, hiệu suất 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC/MS phổ khối: m/z 347 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,69 phút (điều kiện phân tích: SQD-AA50-1).

<Bước 1-7>

Etyl 1-[(1S,2S)-1-xyano-2-metylcyclopropyl]-5-(2-etyl-3-metylpyridin-4-yl)indol-2-carboxylat (Hợp chất 1m)

Huyền phù dioxan (44 mL) chứa Hợp chất 11 (2,70 g, 7,78 mmol) thu được ở Bước 1-6, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (2,17 g, 8,55 mmol) và kali axetat (1,15 g, 11,7 mmol) được loại khí dưới áp suất giảm, và tiếp theo, nitơ được đưa vào bình phản ứng. Trong môi trường nitơ, bổ sung phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi (II) diclorua-diclometan (1,29 g, 1,56 mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 3 h. Sau khi dung dịch được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, 4-bromo-2-etyl-3-metylpyridin (Hợp chất 1i, 2,33 g, 11,7 mmol), natri cacbonat (2,47 g, 23,3 mmol), và nước (7,4 mL) được bổ sung vào dung dịch này, và tiếp theo, dung dịch này được cho loại khí dưới áp suất giảm. Nitơ được đưa vào bình phản ứng, và dung dịch này được khuấy ở 100°C trong 2 h. Dung dịch này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, và tiếp theo, nước (5,4 mL), và N-axetyl xystein (0,635 g, 3,89 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong 0,5 h. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa một lần bằng nước muối, và tiếp theo, làm khô bằng cách sử dụng natri sulfat. Sau khi lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm và cặn được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan = 1:19 đến 2:3) để thu được Hợp chất 1m nêu ở đề mục

này (2,92 g, hiệu suất 97%) dưới dạng sản phẩm dạng gồm màu vàng nhạt.

LC/MS phổ khối: m/z 388 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,06 phút (điều kiện phân tích: SQD-AA05-2).

<Bước 1-8>

Etyl 5-(2-etyl-3-methylpyridin-4-yl)-1-[(1S,2S)-2-methyl-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)xylopropyl]indol-2-carboxylat (Hợp chất 1n)

Bổ sung dung dịch nước hydroxyamin 50% (0,356 mL, 5,81 mmol) vào dung dịch dimethylsulfoxit (DMSO) (2,9 mL) chứa Hợp chất 1m (0,225 g, 0,581 mmol) thu được ở Bước 1-7, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 h. Bổ sung etyl axetat (50 mL), hỗn hợp này được rửa bằng nước (10 mL) và nước muối (10 mL), và tiếp theo, làm khô bằng magie sulfat. Sau khi hỗn hợp này được lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được hòa tan trong DMSO (1,9 mL). Tiếp theo, cacbonyl diimidazol (188 mg, 1,16 mmol) và 1,8-diazabicycloundec-7-en (0,219 mL, 1,45 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 h. Bổ sung axit formic vào hỗn hợp này, mà tiếp theo, nó được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (axetonitril/nước, axit formic 0,1%) để thu được Hợp chất 1n nêu ở đề mục này (169 mg, hiệu suất 65%) dưới dạng bột màu trắng.

LC/MS phổ khối: m/z 447 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,80 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-3).

<Bước 1-9>

Axit 5-(2-Etyl-3-methylpyridin-4-yl)-1-[(1S,2S)-2-methyl-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)xylopropyl]indol-2-carboxylic (Hợp chất 1o)

Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 2M (10,1 mL, 20,2 mmol) vào dung dịch DMSO (40 mL) chứa Hợp chất 1n (3,61 g, 8,08 mmol) thu được ở Bước 1-8, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 h. Bổ sung axit formic vào hỗn hợp này, mà tiếp theo, nó được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (axetonitril/nước, axit formic 0,1%) để thu được Hợp chất 1o nêu ở đề mục này (3,38 g, hiệu suất 100%) dưới dạng bột màu trắng.

LC/MS phổ khối: m/z 419 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,83 phút (điều kiện phân tích: SQD-AA05-2).

<Bước 1-10>

3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(2-ethyl-3-methylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 1p)

Bổ sung diisopropyletylamin (3,15 mL, 18,1 mmol) vào dung dịch N,N'-dimethylformamit (DMF) (24,1 mL) chứa Hợp chất 1g (1,25 g, 3,61 mmol) thu được ở Bước 1-4, Hợp chất 1o (1,59 g, 3,80 mmol) thu được ở Bước 1-9, và [dimethylamino(triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)methyliden]-dimethylazani hexaflorophosphat (1,51 g, 3,98 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký cột pha đảo (axetonitril/nước, axit formic 0,1%) và Hợp chất 1p nêu ở đề mục này (2,44 g, hiệu suất 95%) thu được dưới dạng bột màu nâu nhạt.

LC/MS phổ khối: m/z 710 ([M+H]⁺).

LC/MS thời gian lưu: 0,85 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-3).

<Bước 1-11>

3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-Dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(2-ethyl-3-methylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 1)

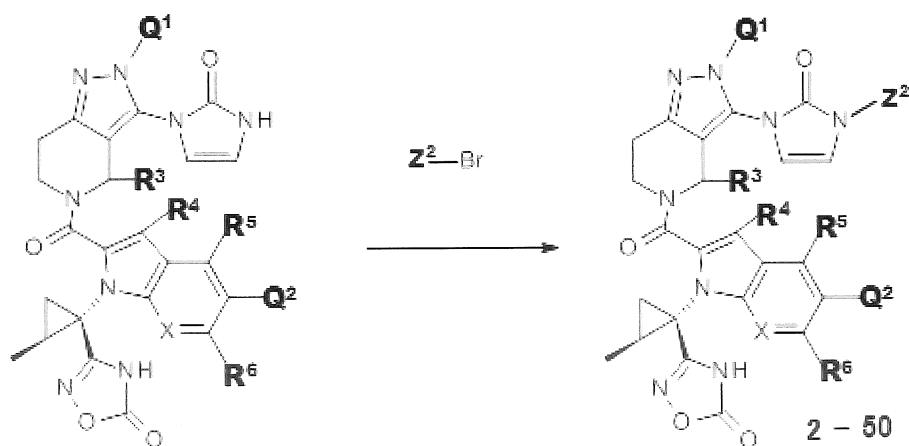
Bổ sung đồng (I) iodua (1,1 mg, 0,0056 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào N-methylpyrrolidon (0,188 mL) huyền phù chứa Hợp chất 1p (20 mg, 0,028 mmol) thu được ở Bước 1-10, 5-bromo-1-methylindazol (Hợp chất 1q, 11,9 mg, 0,056 mmol), (1S,2S)-1-N,2-N-dimethylxyclohexan-1,2-diamin (1,6 mg, 0,011 mmol) và kali cacbonat (11,7 mg, 0,085 mmol), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở 130°C trong 3 h. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng sắc ký silicagel pha đảo (axetonitril/nước, axit formic 0,1%), và Hợp chất 1 nêu ở đề mục này (17,2 mg, hiệu suất 73%) thu được dưới dạng bột màu nâu nhạt.

LC/MS phổ khối: m/z 840 ([M+H]⁺).

LC/MS thời gian lưu: 1,12 phút (điều kiện phân tích: SMD-TFA05-3).

<Ví dụ 2 đến 50>

Thao tác tương tự với Bước 1-11 của Ví dụ 1 được tiến hành bằng cách sử dụng tổ hợp gồm hợp chất 2-oxoimidazol được thể hiện trong Bảng 2-2 và hợp chất halogen được thể hiện trong Bảng 2-3 dưới đây, cũng như dưới dạng phù hợp chất phản ứng, và Hợp chất ví dụ 2 đến 50 được thể hiện trong Bảng 2-1 thu được bằng phản ứng sau.

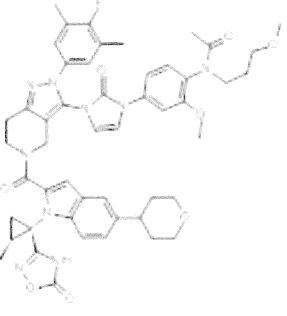
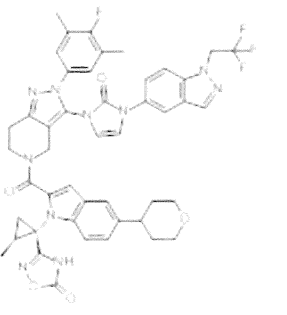
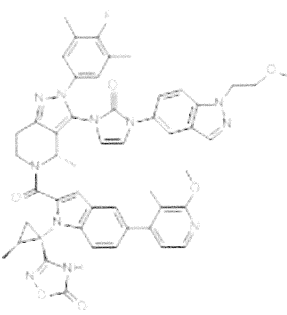
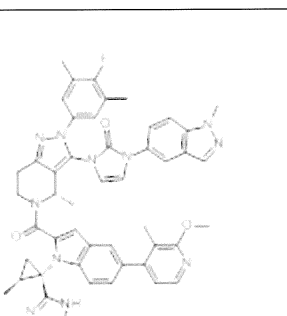
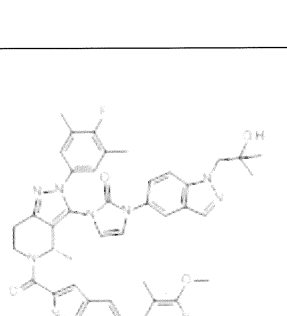


[Bảng 2-1]

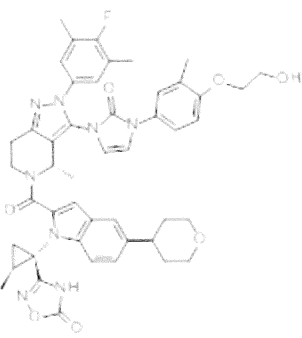
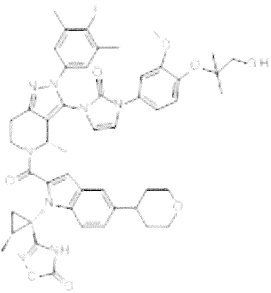
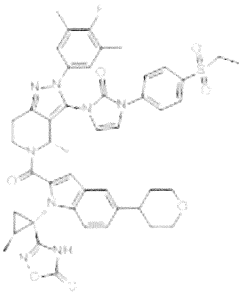
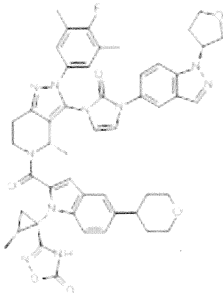
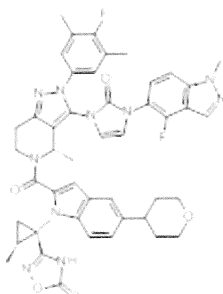
Bảng 2-1. Hợp chất ví dụ 2 đến 50 thu được

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Hợp chất	Điều kiện phân tích	LC/MS thời gian lưu (phút)	LC/MS phổ khối (m/z)
2		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-ethyl-3-methylpyridin-4-yl)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,15	858 ([M+H] ⁺)
3		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-ethyl-3-methylpyridin-4-yl)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(3-methyl-1,2-benzothiazol-6-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,22	875 ([M+H] ⁺)

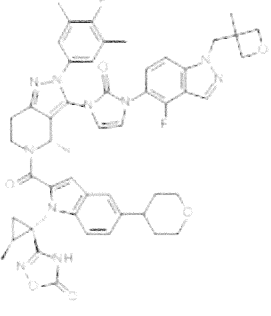
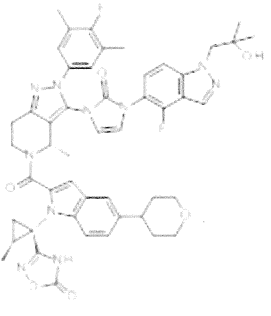
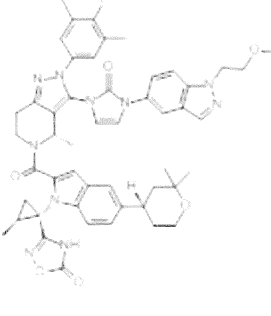
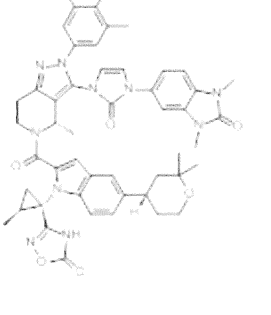
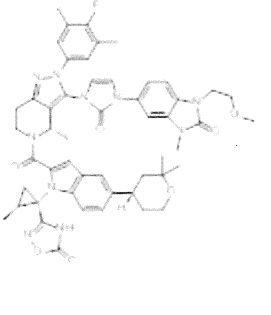
4		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-ethyl-3-methylpyridin-4-yl)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(3-(4-methoxyphenyl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,21	852 ([M+H] ⁺)
5		3-[(1S,2S)-1-[2-[3-[3-(1,3-dimethylindazol-6-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(2-ethyl-3-methylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,18	872 ([M+H] ⁺)
6		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(2-methoxy-3-methylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-2	1,40	919 ([M+H] ⁺)
7		3-[(1S,2S)-1-[5-(2,2-dimethylmorpholin-4-yl)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[1-(2-methoxyethyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,32	896 ([M+H] ⁺)
8		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[2-oxo-3-[1-[(3R)-oxolan-3-yl]indazol-5-yl]imidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-2	1,38	879 ([M+H] ⁺)

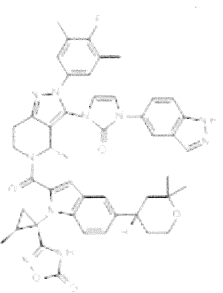
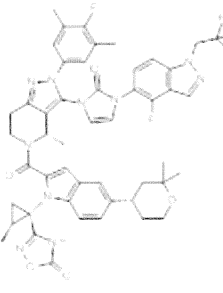
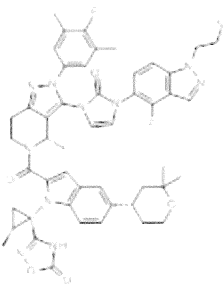
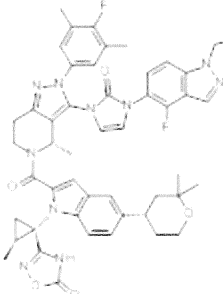
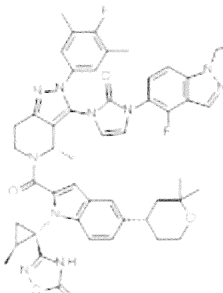
9		N-[4-[3-[2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-5-[1-[(1S,2S)-2-methyl-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)]cyclopropyl]-5-(oxan-4-yl)]indol-2-cacbonyl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-2-metoxyphehyl]-N-(3-metoxypopyl)axetamit	SMD-TFA05-2	1,33	929 ([M+H] ⁺)
10		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[2-oxo-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)indazol-5-yl]imidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-2	1,47	891 ([M+H] ⁺)
11		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[1-(2-metoxyletyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(2-metoxo-3-metylpyridin-4-yl)]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-2	1,49	919 ([M+H] ⁺)
12		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-metyl-3-[3-(1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(2-metoxo-3-metylpyridin-4-yl)]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,45	874 ([M+H] ⁺)
13		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(2-metoxo-3-metylpyridin-4-yl)]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,42	932 ([M+H] ⁺)

14		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-[2-oxo-3-[1-[(3S)-oxolan-3-yl]indazol-5-yl]imidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(3-flo-2-metylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,15	918 ([M+H] ⁺)
15		3-[(1S,2S)-1-[5-[2-(dimetylamino)-3-metylpyridin-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-4-metyl-3-[3-(1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SQD-FA05-1	0,75	887 ([M+H] ⁺)
16		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-3-[3-[1-(2-metoxyetyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-2	1,45	882 ([M+H] ⁺)
17		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-4-metyl-3-[3-[1-[(3-metylloxetan-3-yl)metyl]indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-2	1,45	908 ([M+H] ⁺)
18		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-4-metyl-3-[3-(3-metyl-1,2-benzothiazol-6-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,50	854 ([M+H] ⁺)

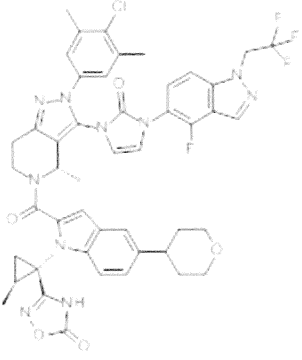
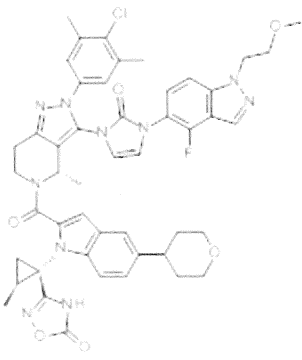
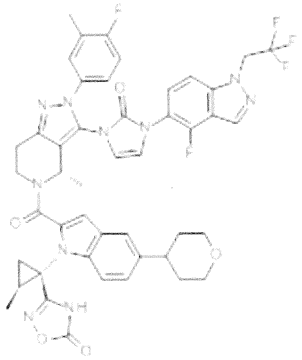
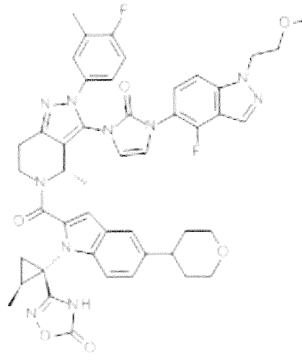
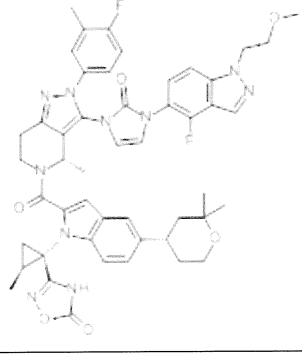
19		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[4-(2-hydroxyethoxy)-3-methylphenyl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,36	857 ([M+H] ⁺)
20		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[4-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)oxy-3-metoxyphephenyl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,40	901 ([M+H] ⁺)
21		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(4-ethylsulfonylphenyl)-2-oxoimidazol-1-yl]-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,37	875 ([M+H] ⁺)
22		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-[2-oxo-3-[1-[(3S)-oxolan-3-yl]indazol-5-yl]imidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,40	893 ([M+H] ⁺)
23		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(4-flo-1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,41	855 ([M+H] ⁺)

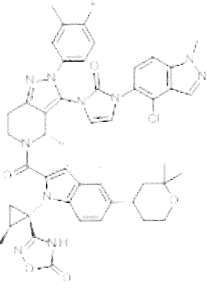
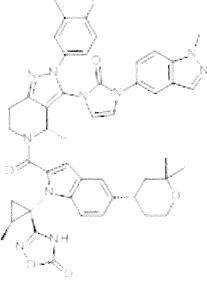
24		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(1,1-dimethyl-3,4-dihydroisocromen-6-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,52	867 ([M+H] ⁺)
25		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-[4-[6-(dimethylamino)pyrimidin-4-yl]-3-methylphenyl]-2-oxoimidazol-1-yl]-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,12	918 ([M+H] ⁺)
26		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[1-(2-floetyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,39	869 ([M+H] ⁺)
27		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(6-flo-1-mety lindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,39	855 ([M+H] ⁺)
28		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[4-flo-1-(2,2,2-trifloetyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,44	923 ([M+H] ⁺)

29		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[4-flo-1-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,40	925 ([M+H] ⁺)
30		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,36	913 ([M+H] ⁺)
31		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetyloxan-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[1-(2-metoxyetyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-2	1,48	909 ([M+H] ⁺)
32		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetyloxan-4-yl]-2-[(4S)-3-[3-(1,3-dimetyl-2-oxobenzoimidazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,39	895 ([M+H] ⁺)
33		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetyloxan-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[1-(2-metoxyetyl)-3-metyl-2-oxobenzoimidazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,41	939 ([M+H] ⁺)

34		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimethyloxan-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1H-indazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,37	851 ([M+H] ⁺)
35		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimethyloxan-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[4-flo-1-(2,2,2-trifloetyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,51	951 ([M+H] ⁺)
36		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimethyloxan-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[4-flo-1-(2-metoxyetyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,46	927 ([M+H] ⁺)
37		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimethyloxan-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[4-flo-1-[(3-metyloxtan-3-yl)metyl]indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,46	953 ([M+H] ⁺)
38		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimethyloxan-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[4-flo-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,42	941 ([M+H] ⁺)

39		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimethyloxan-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(2-methyl-3-oxo-1,4-dihydroisoquinolin-6-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,33	894 ([M+H] ⁺)
40		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimethyloxan-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[4-fluoro-1-[(3S)-oxolan-3-yl]indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,46	939 ([M+H] ⁺)
41		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(4-fluoro-1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-[(2S,4S)-2-methyloxan-4-yl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,44	869 ([M+H] ⁺)
42		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-chloro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoethyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-[(4S)-2,2-dimethyloxan-4-yl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,56	967 ([M+H] ⁺)
43		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-chloro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[4-fluoro-1-(2-methoxyethyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-[(4S)-2,2-dimethyloxan-4-yl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,53	943 ([M+H] ⁺)

44		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-clo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[4-flo-1-(2,2,2-trifloetyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,50	939 ([M+H] ⁺)
45		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-clo-3,5-dimetylphenyl)-3-[3-[4-flo-1-(2-metoxyetyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,46	915 ([M+H] ⁺)
46		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3-metylphenyl)-3-[3-[4-flo-1-(2,2,2-trifloetyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,39	909 ([M+H] ⁺)
47		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-[4-flo-1-(2-metoxyetyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-2-(4-flo-3-metylphenyl)-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,34	885 ([M+H] ⁺)
48		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetyloxan-4-yl]-2-[(4S)-3-[3-[4-flo-1-(2-metoxyetyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-2-(4-flo-3-metylphenyl)-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,41	913 ([M+H] ⁺)

49		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(4-clo-1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-2-(4-flo-3-metylphenyl)-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-[(4S)-2,2-dimetyloxan-4-yl]indol-1-yl]-2-metylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,42	885 ([M+H] ⁺)
50		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetyloxan-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-flo-3-metylphenyl)-4-metyl-3-[3-(1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-metylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,37	851 ([M+H] ⁺)

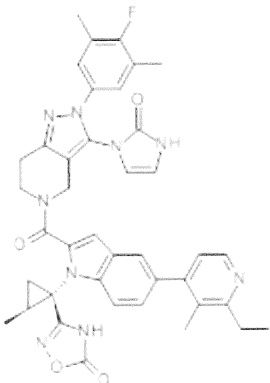
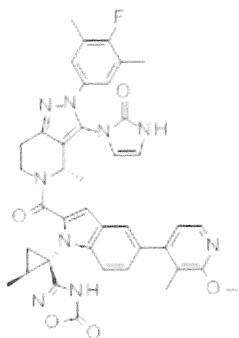
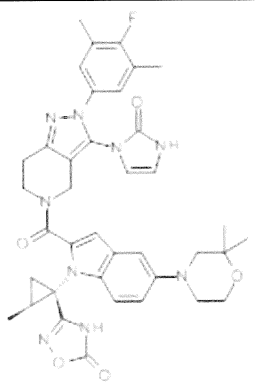
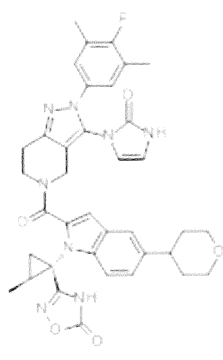
Các hợp chất trong Bảng 2-1 có các chất đồng phân quay, và bằng cách ví dụ, ¹H-NMR của Ví dụ 2 hợp chất được thể hiện dưới đây.

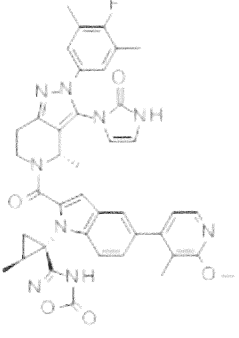
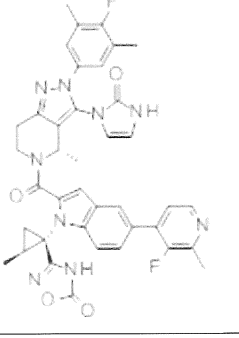
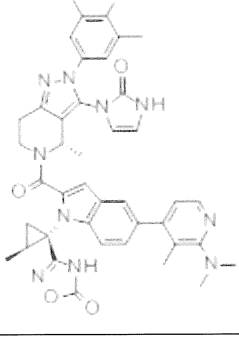
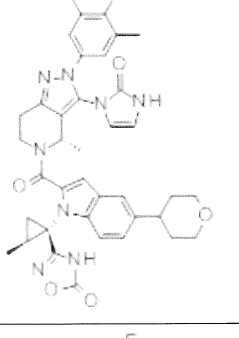
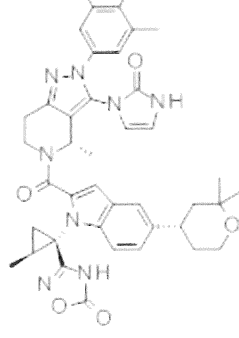
Chất đồng phân quay A: ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 11,29 (1H, s), 8,40 (1H, d, J=5,2 Hz), 7,93 (1H, s), 7,74 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,70 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,56 (1H, s), 7,45 (1H, dd, J=9,0, 1,5 Hz), 7,38 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,28 (1H, m), 7,14 (1H, d, J=5,2 Hz), 7,04 (2H, d, J_{HF}=5,9 Hz), 6,82 (1H, s), 6,59 (1H, d, J=3,0 Hz), 6,08 (1H, d, J=3,0 Hz), 4,96 (1H, d, J=16,0 Hz), 4,92 (1H, d, J=16,0 Hz), 4,69 (1H, ddd, J=13,1, 4,4, 4,4 Hz), 4,06 (3H, s), 3,75 (1H, ddd, J=13,1, 9,5, 5,0 Hz), 3,07 (2H, m), 2,97 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,26 (3H, s), 2,25 (6H, s), 1,88 (1H, s), 1,51 (2H, m), 1,37 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,17 (3H, d, J=5,6 Hz).

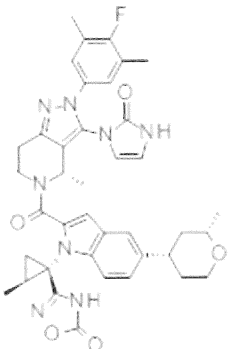
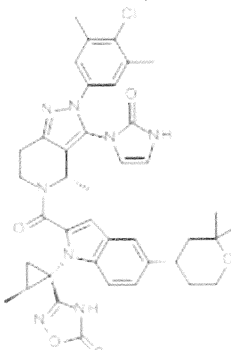
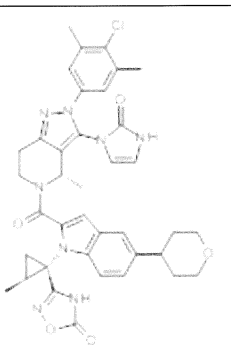
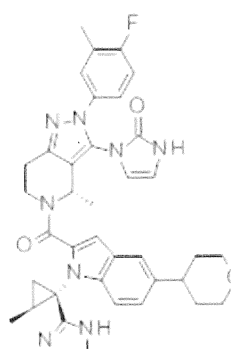
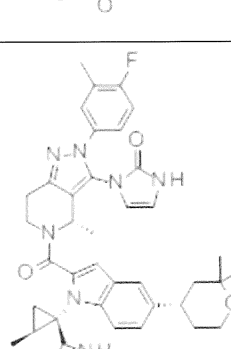
Chất đồng phân quay B: ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 11,29 (1H, s), 8,44 (1H, d, J=5,2 Hz), 8,04 (1H, s), 7,90 (1H, d, J=1,4 Hz), 7,73 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,63 (1H, dd, J=9,0, 1,4 Hz), 7,60 (1H, s), 7,51 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,30 (1H, m), 7,20 (1H, d, J=5,2 Hz), 7,11 (2H, d, J_{HF}=6,0 Hz), 6,81 (1H, s), 6,71 (1H, d, J=3,0 Hz), 6,22 (1H, d, J=3,0 Hz), 5,24 (1H, d, J=16,3 Hz), 4,64 (1H, d, J=16,3 Hz), 4,45 (1H, ddd, J=13,5, 4,6, 4,0 Hz), 4,12 (3H, s), 3,87 (1H, ddd, J=13,5, 10,2, 3,8 Hz), 3,17 (1H, ddd, J=15,5, 10,2, 4,6 Hz), 3,02 (1H, m), 3,00 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,30 (3H, s), 2,28 (6H, s), 1,96 (1H, dd, J=6,0 Hz), 1,64 (1H, m), 1,58 (1H, dd, J=9,4, 6,0 Hz), 1,39 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,19 (3H, d, J=6,1 Hz).

[Bảng 2-2]

Bảng 2-2. Hợp chất 2-oxoimidazol được sử dụng

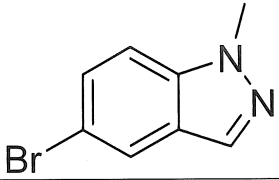
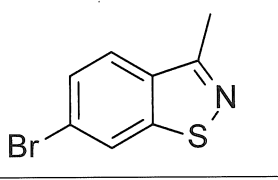
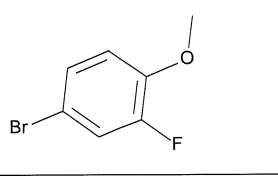
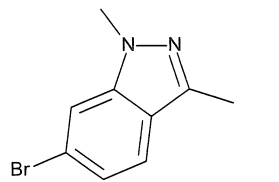
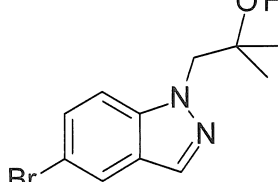
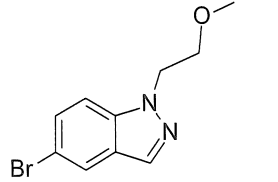
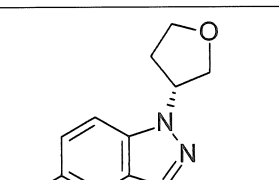
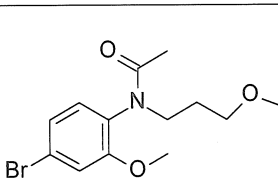
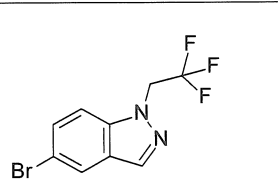
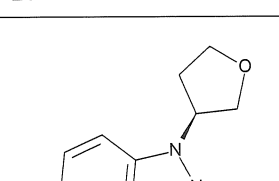
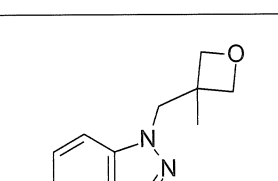
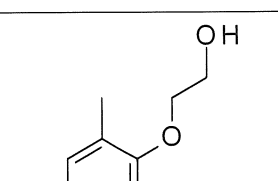
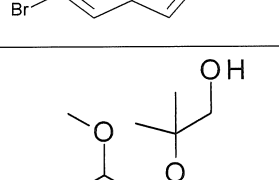
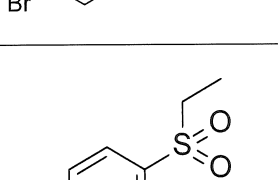
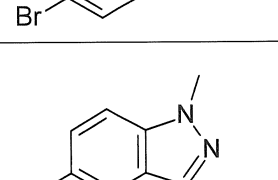
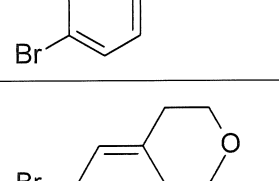
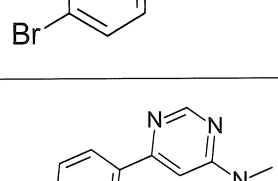
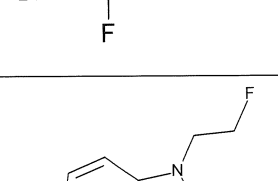
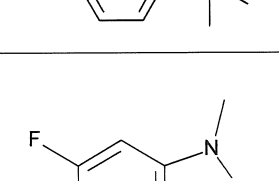
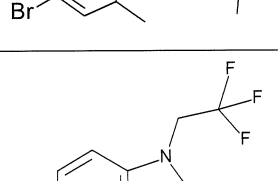
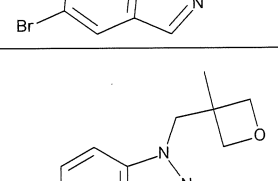
Ví dụ số	Hợp chất 2-oxoimidazol	Hợp chất	Điều kiện phân tích	LC/MS thời gian lưu (phút)	LC/MS phổ khối (m/z)
2-5 (Hợp chất 2g)		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-ethyl-3-methylpyridin-4-yl)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-FA05-3	0,86	728 ([M+H] ⁺)
6 (Hợp chất 6i)		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(2-methoxy-3-methylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-FA05-2	1,33	730 ([M+H] ⁺)
7 (Hợp chất 7c)		3-[(1S,2S)-1-[5-(2,2-dimethylmorpholin-4-yl)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-FA05-3	1,22	722 ([M+H] ⁺)
8-10 (Hợp chất 8c)		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-FA05-1	1,19	693 ([M+H] ⁺)

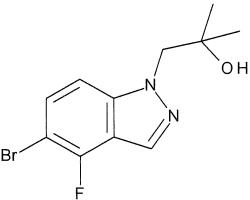
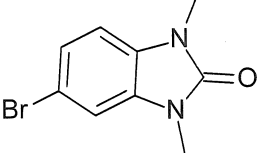
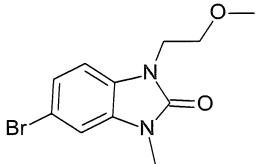
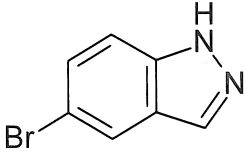
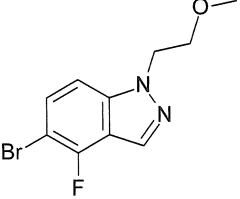
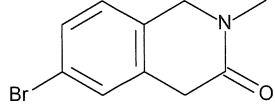
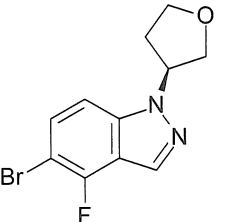
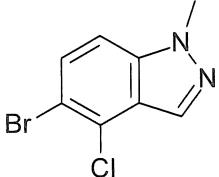
11- 13 (Hợp chất 11m)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(2-methoxy-3-methylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD- FA05-1	1,33	744 ([M+H] ⁺)
14 (Hợp chất 14d)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(3-flo-2-methylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD- FA05-1	1,15	732 ([M+H] ⁺)
15 (Hợp chất 15d)		3-[(1S,2S)-1-[5-[2-(dimethylamino)-3-methylpyridin-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SQD- FA05-1	0,67	757 ([M+H] ⁺)
16- 30 (Hợp chất 16a)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD- FA05-1	1,21	707 ([M+H] ⁺)
31- 40 (Hợp chất 31l)		3-[(1S,2S)-1-[5-[[(4S)-2,2-dimethylloxan-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD- FA05-1	1,29	735 ([M+H] ⁺)

41 (Hợp chất 41f)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-[(2S,4S)-2-methyloxan-4-yl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SQD-FA05-1	0,96	722 ([M+H] ⁺)
42-43 (Hợp chất 42g)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-chloro-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-[(4S)-2,2-dimethyloxan-4-yl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-FA05-1	1,34	751 ([M+H] ⁺)
44-45 (Hợp chất 44a)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-chloro-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-FA05-1	1,27	723 ([M+H] ⁺)
46-47 (Hợp chất 46f)		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3-methylphenyl)-4-methyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-FA05-1	1,16	693 ([M+H] ⁺)
48-50 (Hợp chất 48a)		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimethyloxan-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3-methylphenyl)-4-methyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-FA05-1	1,24	721 ([M+H] ⁺)

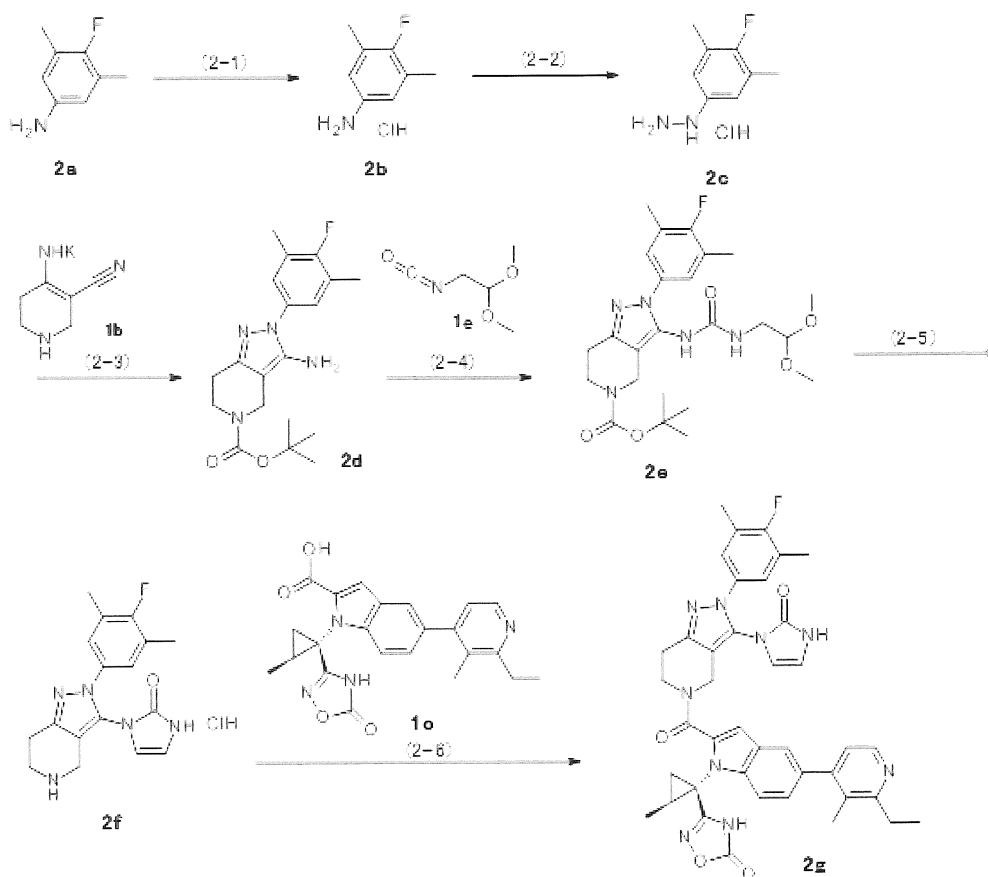
[Bảng 2-3]

Bảng 2-3. Hợp chất halogen được sử dụng

Ví dụ số	Hợp chất halogen	Ví dụ số	Hợp chất halogen	Ví dụ số	Hợp chất halogen
2 12 15 50		3 18		4	
5		6 13		7 11 16 31	
8		9		10	
14 22		17		19	
20		21		23 41 50	
24		25		26	
27		28 35 42 44 46		29 37	

30 38		32		33	
34		36 43 45 47 48		39	
40		49			

Hợp chất 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[5-(2-ethyl-3-methylpyridin-4-yl)-2-[2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on, Hợp chất 2g) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 2 đến 5 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 2-1>

4-flo-3,5-dimetylanilin hydroclorua (Hợp chất 2b)

Bổ sung 4-flo-3,5-dimetylanilin (Hợp chất 2a, 3,97 g, 28,5 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong khi axit clohydric đậm đặc (20 mL) và nước (20 mL) được khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ đó, tiếp theo, chất rắn trong hỗn hợp phản ứng này được gom bằng cách lọc và sấy. Bổ sung metoxyxyclopentan (20 mL) vào chất rắn thu được, và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 1 h, tiếp theo, ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 h. Chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc và rửa bằng metoxyxyclopentan (12 mL). Chất rắn thu được được sấy dưới áp suất giảm để thu được Hợp chất 2b nêu ở đề mục này (4,88 g, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng đục.

Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo, <Bước 2-2>.

<Bước 2-2>

(4-flo-3,5-dimetylphenyl)hydrazin hydroclorua (Hợp chất 2c)

Bổ sung axit clohydric đậm đặc (10 mL) vào Hợp chất 2b (1,00 g, 5,69 mmol) thu được ở Bước 2-1, và bổ sung dung dịch nước (2,4 mL nước) natri nitrit (511 mg, 7,40 mmol) trong thời gian 1 phút trong khi hỗn hợp này được khuấy mạnh ở 0°C, tiếp theo, hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Tiếp theo, bổ sung dung dịch nước (2,4 mL nước) thiếc(II) clorua (2,27 g, 12,0 mmol) trong thời gian 2 phút. Ngoài ra, bổ sung nước (7 mL), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Chất rắn trong hỗn hợp phản ứng này được gom bằng cách lọc và rửa bằng nước (2 mL). Tiếp theo, nó được sấy để thu được Hợp chất 2c nêu ở đề mục này (1,75 g, hiệu suất 77%, hàm lượng 48%) dưới dạng chất rắn màu xám.

LC/MS phổ khối: m/z 155 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,54 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 2-3>

tert-Butyl 3-amino-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 2d)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ Hợp chất 1b thu được ở Bước 1-1 và Hợp chất 2c thu được ở Bước 2-2 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước

1-2 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 361 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,04 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-3).

<Bước 2-4>

tert-Butyl 3-(2,2-dimethoxyethylcarbamoylamino)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 2e)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 2d thu được ở Bước 2-3 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-3 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 492 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,07 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-3).

<Bước 2-5>

3-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-1H-imidazol-2-on hydroclorua (Hợp chất 2f)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 2e thu được ở Bước 2-4 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-4 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 328 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,61 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-3).

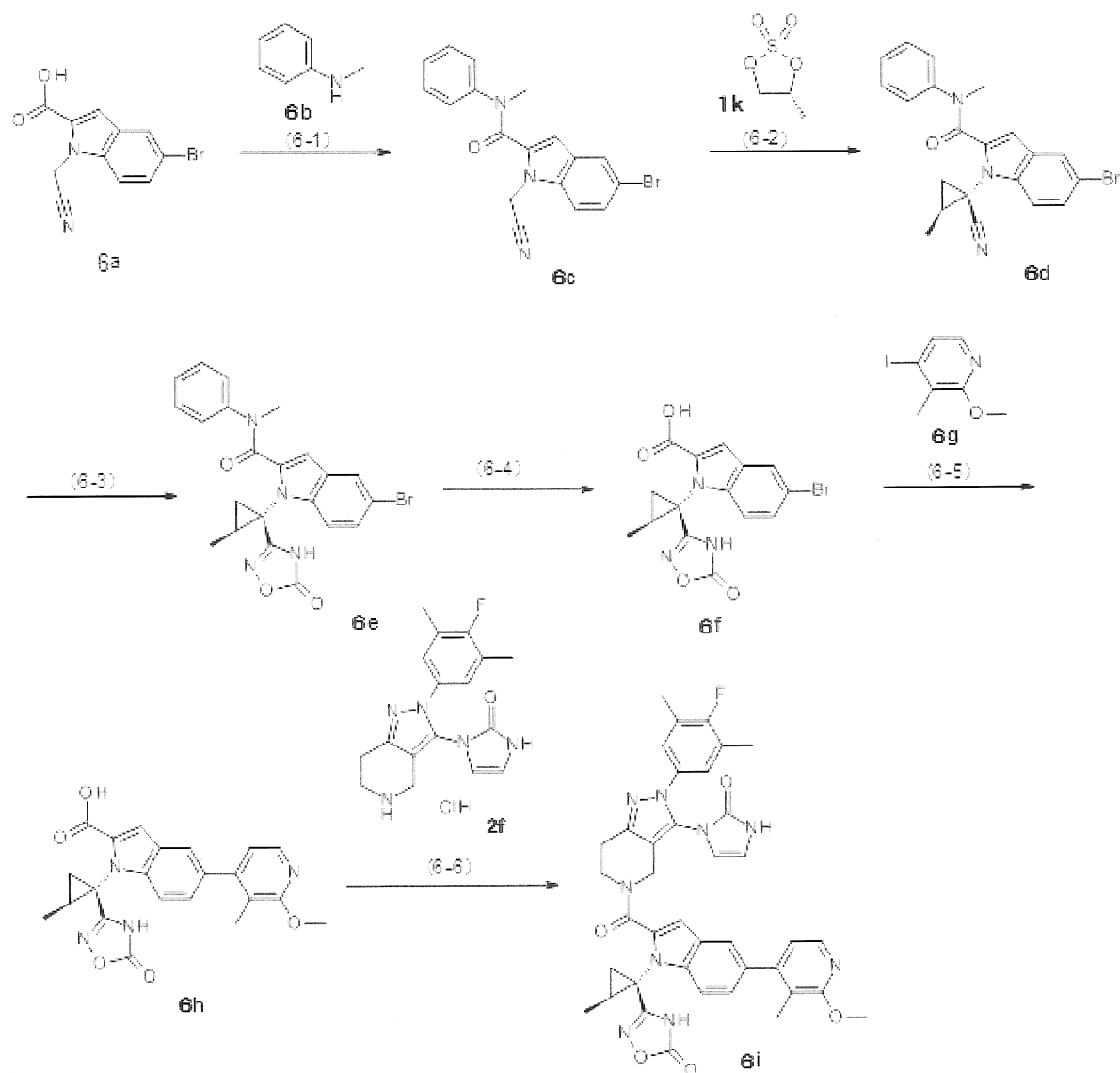
<Bước 2-6>

3-[(1S,2S)-1-[5-(2-Ethyl-3-methylpyridin-4-yl)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 2g)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 2f thu được ở Bước 2-5 và Hợp chất 1o thu được ở Bước 1-9 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-10 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

Hợp chất 2-oxoimidazol 3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(2-methoxy-3-methylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on, Hợp chất 6i) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 6 được tổng hợp bằng quy

trình sau.



<Bước 6-1>

5-Bromo-1-(xyanometyl)-N-metyl-N-phenylindol-2-carboxamit (Hợp chất 6c)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ 5-bromo-1-(xyanometyl)indol-2-carboxylic axit (Hợp chất 6a) và N-metylanilin (Hợp chất 6b) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-10 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 368 ([M+H]⁺).

LC/MS thời gian lưu: 1,25 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-3).

<Bước 6-2>

5-Bromo-1-[(1S,2S)-1-xyano-2-metylcyclopropyl]-N-metyl-N-phenylindol-2-carboxamit (Hợp chất 6d)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 6c thu được ở Bước 6-1 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-6 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS thời gian lưu: 1,37 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,69 (1H, s), 7,65-7,25 (7H, m), 6,02 (1H, brs), 3,44 (3H, s), 3,31 (3H, d, J=9,5 Hz), 2,04-1,74 (3H, m).

<Bước 6-3>

5-Bromo-N-metyl-1-[(1S,2S)-2-metyl-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)xyclopropyl]-N-phenylindol-2-carboxamit (Hợp chất 6e)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 6d thu được ở Bước 6-2 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-8 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 467 ([M+H]⁺).

LC/MS thời gian lưu: 1,33 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-01).

<Bước 6-4>

Axit 5-Bromo-1-[(1S,2S)-2-metyl-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)xyclopropyl]indol-2-carboxylic (Hợp chất 6f)

Hỗn hợp gồm Hợp chất 6e (9,70 g, 20,8 mmol) thu được ở Bước 6-3, kali hydroxit (11,7 g, 208 mmol), và metoxyetanol (41,5 mL) được khuấy ở 100°C trong 4 h. Bổ sung axit clohydric 6N (51,9 mL) trong điều kiện làm lạnh bằng đá, và huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Chất rắn được gom bằng cách lọc và rửa bằng nước (29,1 mL), tiếp theo, sấy dưới áp suất giảm để thu được Hợp chất 6f nêu ở đề mục này (7,42 g, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

LC/MS phổ khối: m/z 376 ([M-H]⁻).

LC/MS thời gian lưu: 1,10 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-2).

<Bước 6-5>

Axit 5-(2-Metoxi-3-metylpyridin-4-yl)-1-[(1S,2S)-2-metyl-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)xyclopropyl]indol-2-carboxylic (Hợp chất 6h)

Huyền phù DMSO (34,7 mL) chứa Hợp chất 6f (3,00 g, 7,93 mmol) thu được ở

Bước 6-4, paladi(II) axetat (0,178 g, 0,793 mmol), dicyclohexyl (2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphan (0,756 g, 1,587 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (3,02 g, 11,9 mmol), kali phosphat (10,1 g, 47,6 mmol) được loại khí ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất giảm, tiếp theo, nito được đưa vào bình phản ứng. Trong môi trường nito, huyền phù được khuấy ở 100°C trong 0,5 h, tiếp theo, làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. 4-Iodo-2-metoxi-3-metylpyridin (Hợp chất 6g, 1,98 g, 7,93 mmol), nước (4,96 mL) được bổ sung vào dung dịch này, và dung dịch này được cho loại khí dưới áp suất giảm. Nito được đưa vào bình phản ứng, và dung dịch này được khuấy ở 100°C trong 0,5 h. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước (12,4 mL) và axit formic (6 mL) được bổ sung vào dung dịch này. Sau khi lọc, dịch lọc được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký pha đảo (axetonitril/nước, axit formic 0,1%) để thu được Hợp chất 6h nêu ở đề mục này (1,83 g, hiệu suất 55%).

LC/MS phổ khối: m/z 421 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,10 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 6-6>

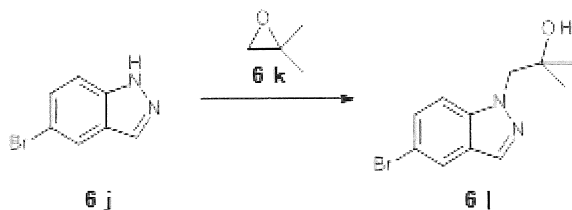
3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(2-metoxi-3-metylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 6i)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 2f thu được ở Bước 2-5 và Hợp chất 6h thu được ở Bước 6-5 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-10 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

Hợp chất halogen (1-(5-bromoindazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol, Hợp chất 6l) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 6 được tổng hợp bằng quy trình sau.

<Bước 6-7>

1-(5-Bromoindazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol (Hợp chất 6k)



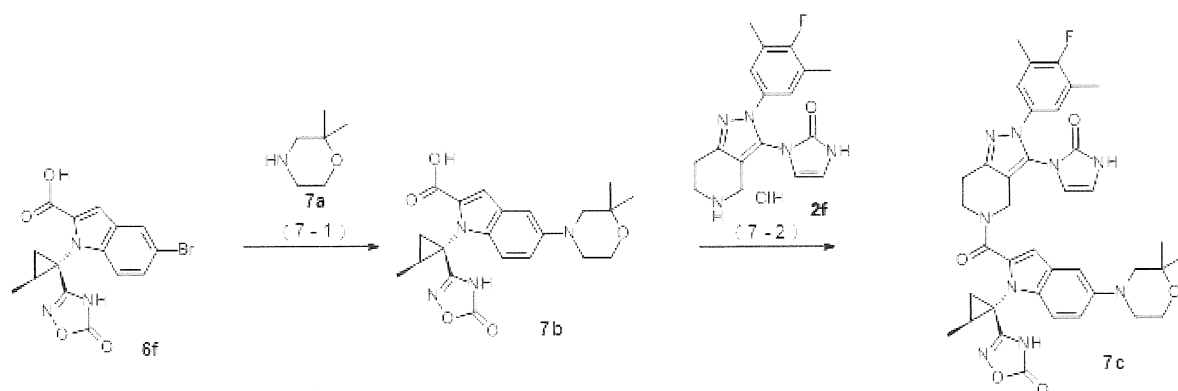
5-Bromoindazol (Hợp chất 6j, 150 mg, 0,761 mmol) và 2,2-dimetyloxiran

(Hợp chất 6k, 274 mg, 3,81 mmol) được hòa tan trong 1-methylpyrrolidin-2-on (NMP) (1,52 mL), mà vào đó kali cacbonat (526 mg, 3,81 mmol) được bổ sung. Dung dịch này được khuấy trong điều kiện vi sóng ở 180°C trong 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng này, và tiến hành chiết bằng cách sử dụng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, và dung môi này được loại bỏ bằng cách làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (ethyl axetat/hexan=1:1) để thu được Hợp chất 6l nêu ở đề mục này (115 mg, hiệu suất 56%).

LC/MS phổ khối: m/z 269 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,00 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-2).

Chất phản ứng 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[5-(2,2-dimethylmorpholin-4-yl)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on, Hợp chất 7c) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 7 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 7-1>

Axit 5-(2,2-Dimethylmorpholin-4-yl)-1-[(1S,2S)-2-methyl-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)cyclopropyl]indol-2-carboxylic (Hợp chất 7b)

Huyền phù NMP (44 mL) chứa 2,2-dimethylmorpholin (Hợp chất 7a, 1,98 g, 17,2 mmol), tris (dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,121 g, 0,132 mmol), 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-di-*i*-propoxy-1,1'-biphenyl (0,123 g, 0,264 mmol), natri tert-butoxit (5,08 g, 529 mmol) được loại khí ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất giảm, tiếp theo, nitơ được đưa vào bình phản ứng. Trong môi trường nitơ, bổ sung Hợp chất 6f (5,0 g, 13,2 mmol) thu được ở Bước 6-4 vào huyền phù này, và hỗn hợp

này được khuấy ở 100°C trong 0,5 h. Tiếp theo, làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung axit formic vào hỗn hợp này, và sản phẩm thu được được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký pha đảo (axetonitril/nước, axit formic 0,1%) để thu được Hợp chất 7b nêu ở đề mục này (5,26 g, hiệu suất 96%).

LC/MS phổ khối: m/z 413 ($[M+H]^+$).

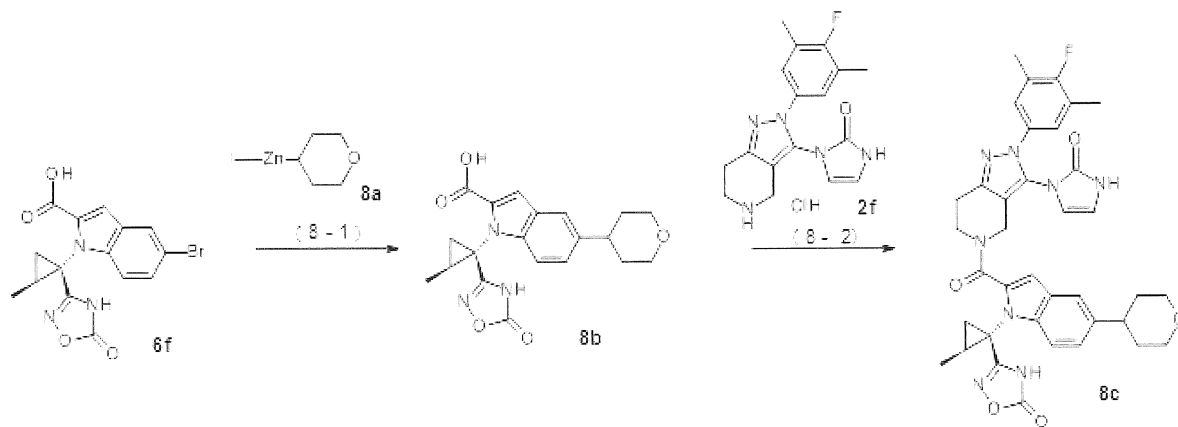
LC/MS thời gian lưu: 1,00 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 7-2>

3-[(1S,2S)-1-[5-(2,2-Dimethylmorpholin-4-yl)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 7c)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 7b thu được ở Bước 7-1 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-10 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

Chất phản ứng 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on, Hợp chất 8c) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 8 đến 10 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 8-1>

Axit 1-[(1S,2S)-2-Metyl-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)xyclopropyl]-5-(oxan-4-yl)indol-2-carboxylic (Hợp chất 8b)

Huyền phù N,N-dimethylaxetamit (DMA) (2,64 mL) chứa Hợp chất 6f (0,30 g, 0,793 mmol) thu được ở Bước 6-4, paladi(II) axetat (35,6 mg, 0,159 mmol), 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl (0,148 g, 0,317 mmol) được loại

khí dưới áp suất giảm, tiếp theo, nitor được đưa vào bình phản ứng và huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Trong môi trường nitor, bổ sung dung dịch DMA (7,9 mL, 7,93 mmol) chứa (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)kẽm (II) iodua 1M (Hợp chất 8a), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 15 phút, và tiếp theo, hỗn hợp này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung axit formic vào hỗn hợp này, và sản phẩm thu được được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký pha đảo (metanol/nước) để thu được Hợp chất 8b nêu ở đề mục này (0,19 g, hiệu suất 61%).

LC/MS phổ khối: m/z 382 ([M-H]⁻).

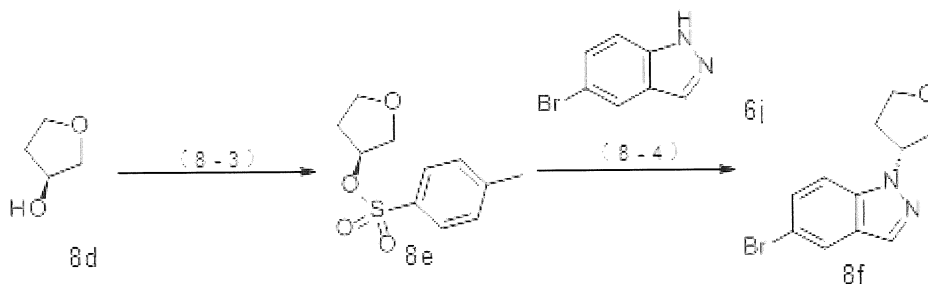
LC/MS thời gian lưu: 1,00 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-2).

<Bước 8-2>

3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 8c)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 8b thu được ở Bước 8-1 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-10 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

Hợp chất halogen (5-bromo-1-[(3R)-oxolan-3-yl]indazol, Hợp chất 8f) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 8 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 8-3>

Axit 4-Metylbenzensulfonic [(3S)-oxolan-3-yl] (Hợp chất 8e)

Bổ sung pyridin (1,28 mL, 15,9 mmol) và 4-metylbenzensulfonyl clorua (1,51 g, 7,95 mmol) ở 0°C vào dung dịch diclometan (3,78 mL) of (3S)-oxolan-3-ol (Hợp chất 8d, 500 mg, 5,68 mmol). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo, 15 h. Sau đó, nước và axit clohydric 1N được bổ sung vào để tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa, và nước

muối. Dung môi được loại bỏ bằng cách làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được Hợp chất 8e nêu ở đề mục này (1,36 g, hiệu suất 99%).

LC/MS thời gian lưu: 0,96 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,79 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,35 (2H, d, $J=8$ Hz), 5,12 (1H, m), 3,93-3,76 (4H, m), 2,46 (3H, s), 2,13-2,05 (2H, m).

<Bước 8-4>

5-Bromo-1-[(3R)-oxolan-3-yl]indazol (Hợp chất 8f)

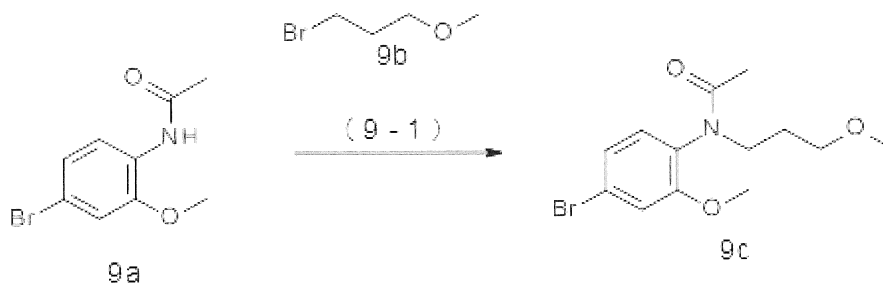
Bổ sung xesi cacbonat (992 mg, 3,05 mmol) và Hợp chất 8e (369 mg, 1,52 mmol) thu được ở Bước 8-3 vào dung dịch DMF (3,8 mL) chứa 5-bromo-1H-indazol (Hợp chất 6j, 300 mg, 1,52 mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 2 h. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước vào dung dịch phản ứng và tiến hành chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, và dung môi này được loại bỏ bằng cách làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan=1:1) để thu được Hợp chất 8f nêu ở đề mục này (198 mg, hiệu suất 49%) dưới dạng sản phẩm dạng dầu không màu.

LC/MS phổ khối: m/z 267 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,07 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

Hợp chất halogen (N-(4-bromo-2-metoxyphenyl)-N-(3-metoxypropyl) axetamit, Hợp chất 9c) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 9 được tổng hợp bằng quy trình sau.

<Bước 9-1>



Bổ sung liên tiếp natri hydrua (50 % phân tán trong dầu) (18,9 mg, 0,39 mmol) và 1-bromo-3-metoxypropan (75 mg, 0,49 mmol) vào dung dịch DMF (0,8 mL) chứa N-(4-bromo-2-metoxyphenyl)axetamit (Hợp chất 9a, 80 mg, 0,33 mmol),

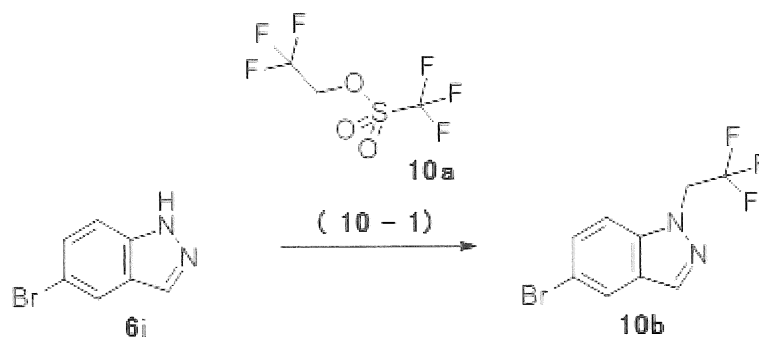
và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 h. Bổ sung axit formic vào dung dịch phản ứng này, và sản phẩm thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel pha đảo (axetonitril/nước, axit formic 0,1%) để thu được Hợp chất 9c nêu ở đề mục này (103 mg, hiệu suất 99%) dưới dạng sản phẩm dạng gồm không màu.

LC/MS phổ khối: m/z 316 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,02 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

Hợp chất halogen (5-bromo-1-(2,2,2-trifloetyl)indazol, Hợp chất 10b) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 10 được tổng hợp bằng quy trình sau.

<Bước 10-1>

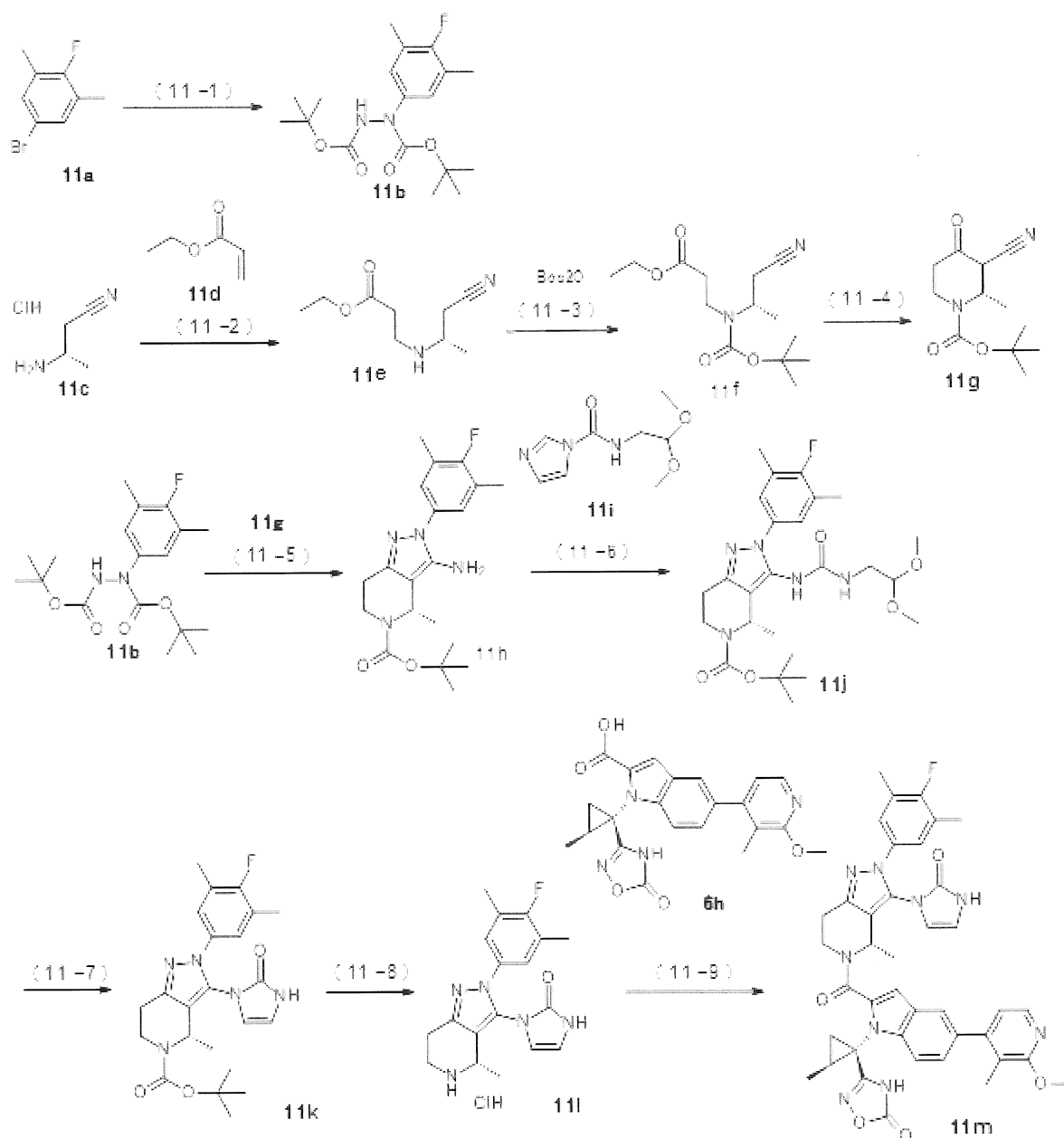


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (Hợp chất 10a) và 5-bromo-1H-indazol (Hợp chất 6j) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 8-4 của Ví dụ 8 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 279 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,17 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

Chất phản ứng 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(2-methoxy-3-methylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-methylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on, Hợp chất 11m) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 11 đến 13 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 11-1>

tert-Butyl N-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-N-[(2-methylpropan-2-yl)oxycarbonylamino]carbamate (Hợp chất 11b)

5-Bromo-2-fluoro-1,3-dimethylbenzen (Compound 11a, 4,66 g, 22,6 mmol) được hòa tan trong THF (47,6 mL) và làm mát trong điều kiện nhiệt độ bên ngoài là -70°C. Bổ sung nhỏ giọt 1,55M n-Butyl lithi (13,1 mL, 20,4 mmol) ở nhiệt độ -70°C hoặc thấp hơn và khuấy trong 1 h. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch toluen (25,0 g, 21,7 mmol) chứa 20 % trọng lượng di-tert-butyl azodicarboxylat ở nhiệt độ bên trong là -40°C hoặc thấp hơn, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Tiếp theo, hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 h, và heptan (23,8 mL) và 20% dung

dịch amoni clorua (47,6 mL) được bổ sung vào để tiến hành chiết. Lớp hữu cơ được cô và bổ sung heptan (7,14 mL) vào lớp hữu cơ đã cô, và hỗn hợp này được đun nóng đến nhiệt độ bên ngoài là 70°C để thúc đẩy việc hòa tan. Tiếp theo, dung dịch này được làm mát trong thời gian 1 h để gây ra việc kết tủa các tinh thể. Các tinh thể này được gom bằng cách lọc và rửa bằng heptan (2,38 mL). Các tinh thể này được sấy để thu được sản phẩm thô (3,53 g, hiệu suất 44%) Hợp chất 11b nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 9,64-9,51 (0,8H, m), 9,24-9,07 (0,2H, m), 7,09-6,91 (2H, m), 2,29-2,09 (6H, m), 1,53-1,32 (18H, m).

LC/MS thời gian lưu: 1,40 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-3).

<Bước 11-2, 3, và 4>

tert-Butyl (2S)-3-xyano-2-metyl-4-oxopiperidin-1-carboxylat (Hợp chất 11g)

(3S)-3-Aminobutannitril hydroclorua (Hợp chất 11c, 10,0 g, 82,9 mmol) được hòa tan trong etanol (50,0 mL), và trietyl amin (13,9 mL, 99,5 mmol) và, vào hỗn hợp này, etyl acrylat (10,8 mL, 99,5 mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 70°C trong 3 h, tiếp theo, làm mát xuống nhiệt độ trong phòng để thu được hỗn hợp chứa etyl 3-[[(2S)-1-xyanopropan-2-yl]amino]propanoat (Hợp chất 11e).

Bổ sung di-tert-butyl dicacbonat (21,7 mL, 99,5 mmol) vào dung dịch phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 h, tiếp theo, bổ sung N-metylpiperazin (2,76 mL, 24,9 mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 4 h. Tiếp theo, bổ sung axit clohydric 1N (50 mL) và tiến hành chiết bằng cách sử dụng toluen (50 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 15% (50,0 mL). Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp chứa etyl 3-[[(2S)-1-xyanopropan-2-yl]-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonyl]amino]propanoat (Hợp chất 11f).

Bổ sung THF (50,0 mL) vào hỗn hợp này, tiếp theo, bổ sung kali tert-butoxit (10,2 g, 91,2 mmol) ở nhiệt độ bên trong là 30°C hoặc thấp hơn. Tiếp theo, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Ở nhiệt độ bên trong là 15°C, bổ sung axit clohydric 2N (82,9 mL, 99,5 mmol) và tiến hành chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô sau khi nó được rửa hai lần bằng dung dịch nước natri

clorua 15% (50,0 mL) để thu được Hợp chất 11g nêu ở đề mục này (15,8 g, hiệu suất 80%).

LC/MS phổ khối: m/z 237 ($[M-H]^-$).

LC/MS thời gian lưu: 0,92 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 11-5>

tert-Butyl (4S)-3-amino-2-(4-flu-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 11h)

Hợp chất 11b (2,13 g, 6,01 mmol) thu được ở Bước 11-1 được hòa tan trong NMP (6,39 mL), mà vào đó axit metansulfonic (1,30 g, 13,2 mmol) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 80°C trong 7 h. Sau khi dung dịch phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, toluen (12,8 mL), kali cacbonat (0,914 g), và nước (12,8 g) được bổ sung vào đó, và dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau khi loại bỏ lớp nước, dung dịch toluen (6,3 mL) chứa Hợp chất 11g (1,43 g, 6,01 mmol) thu được ở Bước 11-4, pyridin hydroclorua (71,0 mg, 0,60 mmol) và toluen (4,2 mL) được bổ sung vào và dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 90°C trong 1 h. Dung dịch phản ứng này được làm mát, tiếp theo, rửa bằng dung dịch nước natri hydroxit 1M (12,6 mL). Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để tổng hợp Hợp chất 11h nêu ở đề mục này (1,68 g, hiệu suất 75%).

LC/MS phổ khối: m/z 375 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,08 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 11-6>

tert-Butyl (4S)-3-(2,2-dimethoxyethylcarbamoylamino)-2-(4-flu-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 11j)

Bổ sung N-(2,2-dimethoxyethyl)imidazol-1-carboxamid (Hợp chất 11i, 62,0 mg, 0,311 mol) vào dung dịch DMA (0,53 mL) chứa Hợp chất 11h (106 mg, 0,283 mmol) thu được ở Bước 11-5, tiếp theo, kali tert-butoxit (95,0 mg, 0,849 mol) được bổ sung trong môi trường nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 25°C trong 4 h. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng này và tiến hành chiết bằng cách sử dụng

etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước, và dung môi này được loại bỏ bằng cách làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan=3:2) để thu được Hợp chất 11j nêu ở đề mục này (105 mg, hiệu suất 73%).

LC/MS phổ khối: m/z 506 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,09 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 11-7>

tert-Butyl (4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-metyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 11k)

Hợp chất 11j (4,45 g, 8,79 mmol) thu được ở Bước 11-6 được tạo huyền phù bằng cách bổ sung THF (44,5 mL), tiếp theo, axit metylsulfonic (0,676 g, 7,03 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 60°C trong 2 h. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung dung dịch chứa trikali phosphat (1,87 g, 8,79 mmol) trong nước (17,8 mL), bổ sung di-tert-butyl dicacbonat (0,768 g, 3,52 mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng này và tiến hành chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, tiếp theo, sấy bằng cách sử dụng magie sulfat. Sau khi lọc, lóp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm, và tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan=3:7) để thu được Hợp chất 11k nêu ở đề mục này (3,43 g, hiệu suất 88%).

LC/MS phổ khối: m/z 442 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,09 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 11-8>

3-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-1H-imidazol-2-on hydroclorua (Hợp chất 11l)

Bổ sung dung dịch hydro clorua dioxan 4M (10,5 mL, 41,9 mmol) vào diclometan (8,38 ml) dung dịch chứa Hợp chất 11k (1,85 g, 4,19 mmol) thu được ở Bước 11-7. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1h, và hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô (1,63 g) chứa Hợp chất 11l nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu.

LC/MS phổ khối: m/z 342 ($[M+H]^+$).

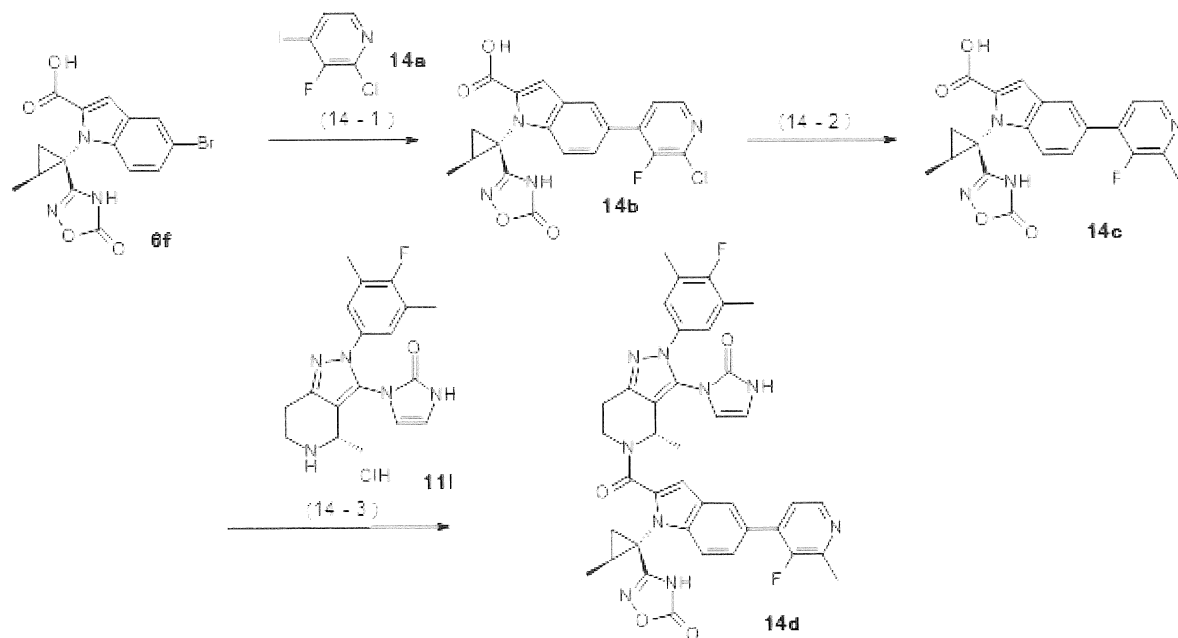
LC/MS thời gian lưu: 0,63 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 11-9>

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-metyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(2-metoxo-3-metylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 11m)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 11l thu được ở Bước 11-8 và Hợp chất 6h thu được ở Bước 6-5 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-10 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

Chất phản ứng 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-metyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(3-flo-2-metylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on, Hợp chất 14d) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 14 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 14-1>

Axit 5-(2-clo-3-flopyridin-4-yl)-1-[(1S,2S)-2-metyl-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)xcyclopropyl]indol-2-carboxylic (Hợp chất 14b)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 6f thu được ở Bước 6-4

và 2-clo-3-flo-4-iodopyridin (Hợp chất 14a) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 6-5 của Ví dụ 6 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 429 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,14 phút (điều kiện phân tích: SMD-TFA05-3).

<Bước 14-2>

Axit 5-(3-flo-2-metylpyridin-4-yl)-1-[(1S,2S)-2-metyl-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)xcyclopropyl]indol-2-carboxylic (Hợp chất 14c)

Vào hỗn hợp huyền phù chứa DMSO/nước với tỷ lệ 7:1 (13,2 mL) chứa Hợp chất 14b (810 mg, 1,32 mmol) thu được ở Bước 14-1, 1,1'-bis (diphenylphosphino)-feroxen-paladi(II) diclorua (48 mg, 0,066 mmol), kali cacbonat (2,74 g, 19,8 mmol), axit metylboronic (792 mg, 13,2 mmol) được loại khí dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo, nitơ được đưa vào bình phản ứng. Trong môi trường nitơ, hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 0,5 h, tiếp theo, làm mát xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung axit formic vào hỗn hợp này, mà nó được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký pha đảo (axetonitril/nước, axit formic 0,1%) để thu được Hợp chất 14c nêu ở đề mục này (124 mg, hiệu suất 23%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

LC/MS phổ khối: m/z 409 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,85 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-3).

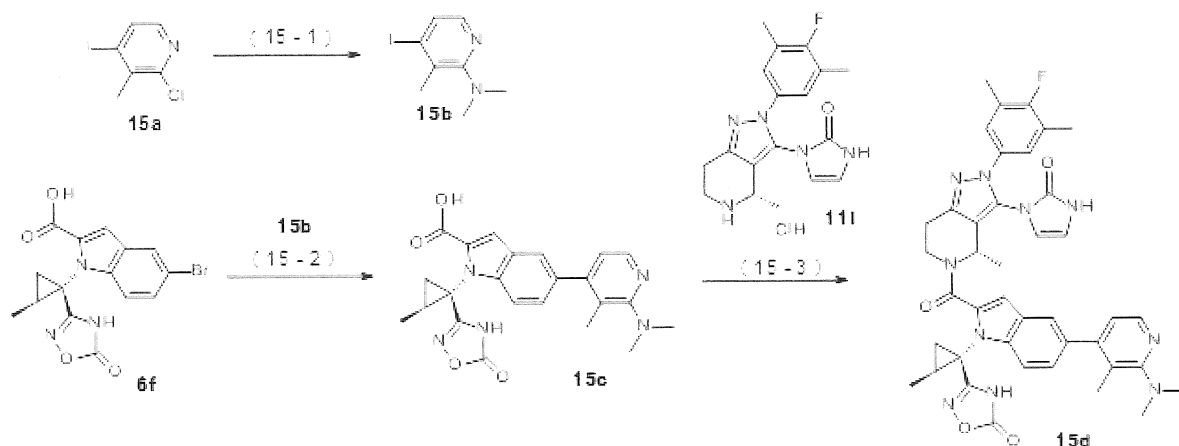
<Bước 14-3>

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-4-metyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(3-flo-2-metylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 14d)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 11l thu được ở Bước 11-8 và Hợp chất 14c thu được ở Bước 14-2 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-10 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

Chất phản ứng 2-oxoimidazol 3-[(1S,2S)-1-[5-[2-(dimetylamino)-3-metylpyridin-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-4-metyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on, Hợp chất 15d) được sử dụng để tổng

hợp Hợp chất ví dụ 15 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 15-1>

4-Iodo-N,N,3-trimethylpyridin-2-amin (Hợp chất 15b)

Dung dịch DMF (7,9 mL) chứa 2-clo-4-iodo-3-metylpyridin (Hợp chất 15a, 500 mg, 1,97 mmol), N-etyl-N-propan-2-ylpropan-2-amin (0,515 mL, 2,96 mmol), và dung dịch THF (2,96 mL, 5,92 mmol) chứa dimetylamin 2M được khuấy ở 130°C trong 17 h, tiếp theo, dung dịch này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và bổ sung axit formic (0,4 mL). Dung dịch này được được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (axetonitril/nước, axit formic 0,1%) để thu được Hợp chất 15b nêu ở đề mục này (258 mg, hiệu suất 50%) dưới dạng dung dịch màu nâu nhạt.

LC/MS phổ khối: m/z 263 ([M+H]⁺).

LC/MS thời gian lưu: 0,52 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-1).

<Bước 15-2>

Axit 5-[2-(Dimethylamino)-3-metylpyridin-4-yl]-1-[(1S,2S)-2-metyl-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)xylopropyl]indol-2-carboxylic (Hợp chất 15c)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ Hợp chất 6f thu được ở Bước 6-4 và Hợp chất 15b thu được ở Bước 15-1 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 6-5 của Ví dụ 6 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 432 ([M-H]⁻).

LC/MS thời gian lưu: 0,51 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-1).

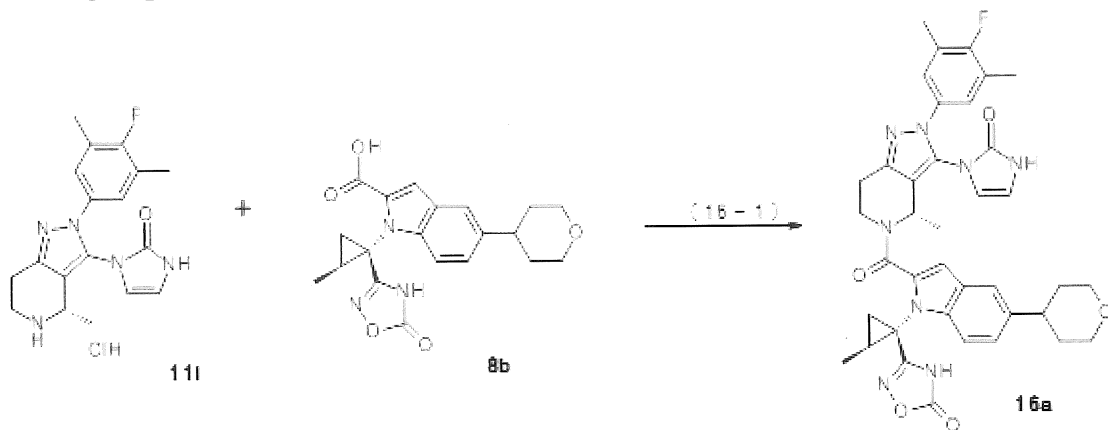
<Bước 15-3>

3-[(1S,2S)-1-[5-[2-(Dimethylamino)-3-metylpyridin-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-

dimethylphenyl)-4-metyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 15d)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 15c thu được ở Bước 15-2 và Hợp chất 11l thu được ở Bước 11-8 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-10 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

Chất phản ứng 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-metyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on, Hợp chất 16a) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 16 đến 30 được tổng hợp bằng quy trình sau.



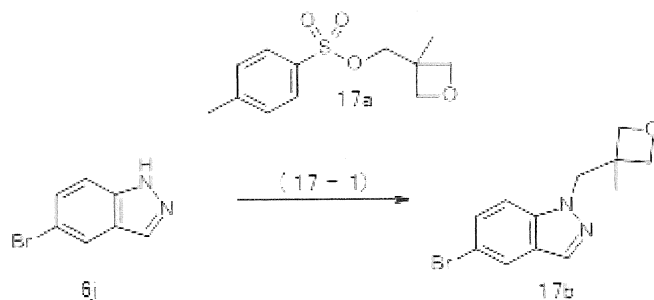
<Bước 16-1>

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-metyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 16a)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ Hợp chất 11l thu được ở Bước 11-8 và Hợp chất 8b thu được ở Bước 8-1 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-10 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

Hợp chất halogen (5-bromo-1-[(3-metyloxtan-3-yl)metyl]indazol, Hợp chất 17b) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 17 được tổng hợp bằng quy trình sau.

<Bước 17-1>



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ 3-metyl-3-[(4-metylphenyl)sulfonylmetyl]oxetan (Hợp chất 17a) và 5-bromo-1H-indazol (Hợp chất 6j) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 9-1 của Ví dụ 9 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

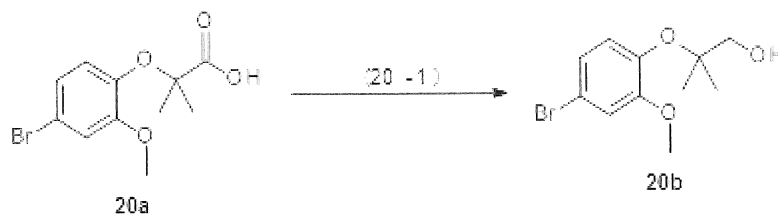
LC/MS phổ khối: m/z 281 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,10 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-2).

Hợp chất halogen (2-(4-bromo-2-metoxypheoxy)-2-metylpropan-1-ol, Hợp chất 20b) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 20 được tổng hợp bằng quy trình sau.

<Bước 20-1>

2-(4-Bromo-2-metoxypheoxy)-2-metylpropan-1-ol (Hợp chất 20b)



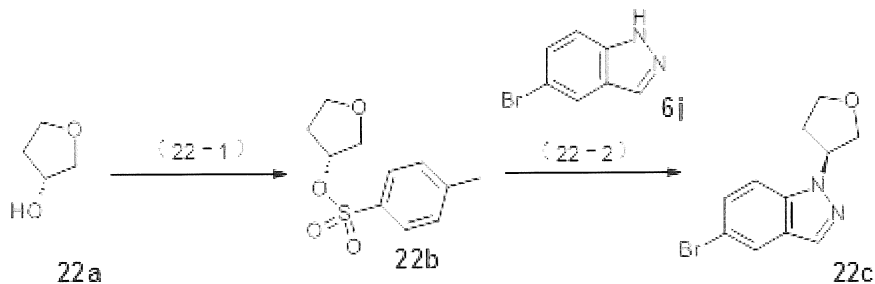
Trong môi trường nitor, bổ sung nhỏ giọt dung dịch THF (0,95M, 4,37 mL, 4,15 mmol) chứa boran ở 0°C vào dung dịch THF (1,38 mL) chứa axit 2-(4-bromo-2-metoxypheoxy)-2-metylpropan carboxylic (Hợp chất 20a, 400 mg, 1,38 mmol) và hỗn hợp thu được được khuấy trong 24 h. Sau khi bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1M vào hỗn hợp này và hỗn hợp này được khuấy, bổ sung axit clohydric 1N để trung hòa. Tiếp theo, bổ sung etyl axetat để tiến hành chiết. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung môi này được loại bỏ bằng cách làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được Hợp chất 20b nêu ở đề mục này (339 mg, hiệu suất 89%).

LC/MS thời gian lưu: 1,04 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,04-7,01 (2H, m), 6,90-6,86 (1H, m), 3,85 (3H,

s), 3,44 (2H, m), 3,34 (1H, m), 1,28 (6H, s).

Hợp chất halogen (5-bromo-1-[(3S)-oxolan-3-yl]indazol, Hợp chất 22c) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 22 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 22-1>

(3R)-Oxolan-3-yl 4-methylbenzenesulfonat (Hợp chất 22b)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 8-3 của Ví dụ 8 bằng cách sử dụng (3R)-oxolan-3-ol và chất phản ứng phù hợp.

LC/MS thời gian lưu: 0,95 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-3).

<Bước 22-2>

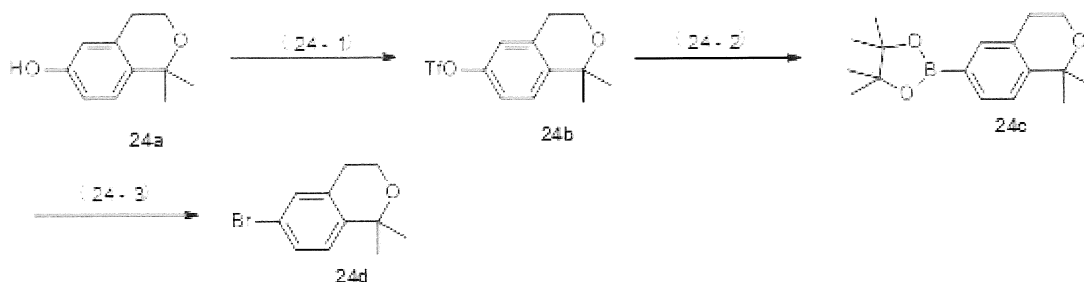
5-Bromo-1-[(3S)-oxolan-3-yl]indazol (Hợp chất 22c)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 22b thu được ở Bước 22-1 và 5-bromo-1H-indazol bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 8-4 của Ví dụ 8 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 267 ([M+H]⁺).

LC/MS thời gian lưu: 1,06 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-3).

Hợp chất halogen (6-bromo-1,1-dimethyl-3,4-dihydroisocromen, Hợp chất 24d) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 24 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 24-1>

(1,1-Dimethyl-3,4-dihydroisocromen-6-yl) trifluoromethanesulfonat (Hợp chất 24b)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ 1,1-dimetyl-3,4-dihydroisocromen-6-ol (Hợp chất 24a) và triflometylsulfonyl triflometansulfonat (triflat anhydrit) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 8-3 của Ví dụ 8 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS thời gian lưu: 0,96 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-01).

<Bước 24-2>

2-(1,1-Dimetyl-3,4-dihydroisocromen-6-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (Hợp chất 24c)

Sau khi 1,4-dioxan (2,58 mL) dung dịch chứa Hợp chất 24b (120 mg, 0,387 mmol) thu được ở Bước 24-1, 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (147 mg, 0,580 mmol), trietyl amin (0,162 mL, 1,16 mmol), [1,1'-bis (diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (14,2 mg, 0,019 mmol) được loại khí dưới áp suất giảm, nito được đưa vào bình phản ứng và dung dịch này được khuấy ở 100°C trong 14 h. Dung dịch này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, tiếp theo, bổ sung axit formic và sản phẩm thu được được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (axetonitril/nước, axit formic 0,1%) để thu được hỗn hợp (134 mg) chứa Hợp chất 24c nêu ở đề mục này dưới dạng chất lỏng màu nâu nhạt.

LC/MS phổ khối: m/z 289 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,03 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-1).

<Bước 24-3>

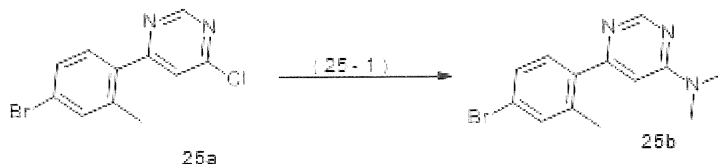
6-Bromo-1,1-dimetyl-3,4-dihydroisocromen (Hợp chất 24d)

vào metanol (1,9 mL) dung dịch chứa Hợp chất 24c (111 mg, 0,385 mmol) thu được ở Bước 24-2, bổ sung dung dịch nước (1,9 mL) chứa đồng(II) bromua (258 mg, 1,16 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 6 h. Sau khi hỗn hợp này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa, tiếp theo, chiết bằng cách sử dụng diclometan được tiến hành hai lần, và tiếp theo, lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat. Sau khi lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm và cặn được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan=1:4) để thu được Hợp chất 24d nêu ở đề mục này (47,7 mg, hiệu suất 51%) dưới dạng chất lỏng không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,29 (1H, dd, $J=2,0, 8,4$ Hz), 7,24-7,22 (1H, m), 6,97 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 3,92 (2H, t, $J=5,6$ Hz), 2,80 (2H, t, $J=5,6$ Hz), 1,50 (6H, s).

LC/MS thời gian lưu: 0,96 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-1).

Hợp chất halogen (6-(4-bromo-2-metylphenyl)-N,N-dimethylpyrimidin-4-amin, Hợp chất 25b) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 25 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 25-1>

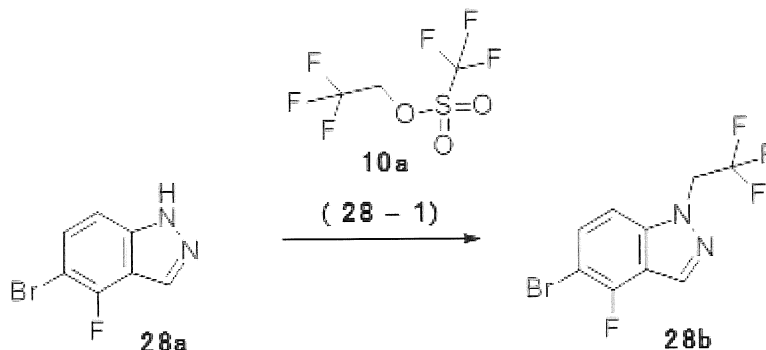
6-(4-Bromo-2-metylphenyl)-N,N-dimethylpyrimidin-4-amin (Hợp chất 25b)

Bổ sung dung dịch THF chứa dimethylamin 2M (0,227 mL, 0,455 mmol) vào metanol (0,2 mL) dung dịch chứa 4-(4-bromo-2-metylphenyl)-6-clopyrimidin (Hợp chất 25a, 12,9 mg, 0,045 mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h. Hỗn hợp phản ứng này được được tinh chế bằng sắc ký pha đảo cột silicagel (axetonitril/nước, axit formic 0,1%) để tổng hợp Hợp chất 25b nêu ở đề mục này (9,2 mg, hiệu suất 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng đục.

LC/MS phổ khối: m/z 292 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,67 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-3).

Hợp chất halogen (5-bromo-4-flo-1-(2,2,2-trifloetyl)indazol, Hợp chất 28b) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 28 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 28-1>

5-Bromo-4-flo-1-(2,2,2-trifloetyl)indazol (Hợp chất 28b)

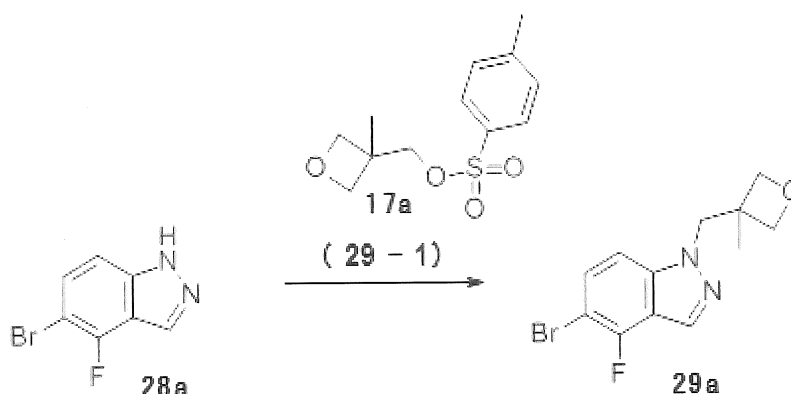
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ 2,2,2-trifloetyl

triflometansulfonat (Hợp chất 10a) và 5-bromo-4-flo-1H-indazol (Hợp chất 28a) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 8-4 của Ví dụ 8 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 297 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,20 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

Hợp chất halogen (5-bromo-4-flo-1-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]indazol, Hợp chất 29a) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 29 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 29-1>

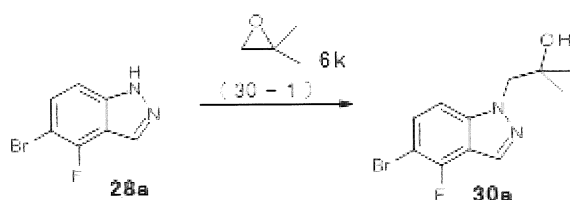
5-Bromo-4-flo-1-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]indazol (Hợp chất 29a)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ 3-metyl-3-[(4-metylphenyl)sulfonylmetyl]oxetan (Hợp chất 17a) và 5-bromo-4-flo-1H-indazol (Hợp chất 28a) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 8-4 của Ví dụ 8 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 299 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,11 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

Hợp chất halogen (1-(5-bromo-4-floindazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol, Hợp chất 30a) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 30 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 30-1>

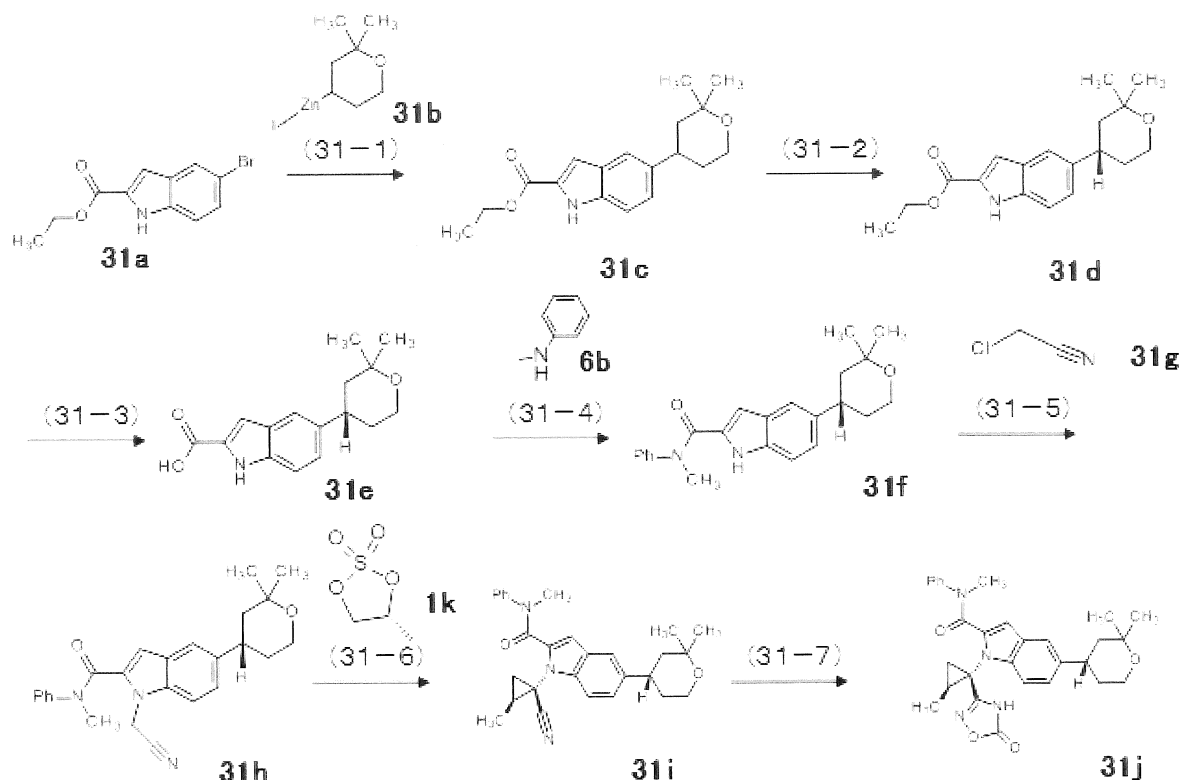
1-(5-Bromo-4-floindazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol (Hợp chất 30a)

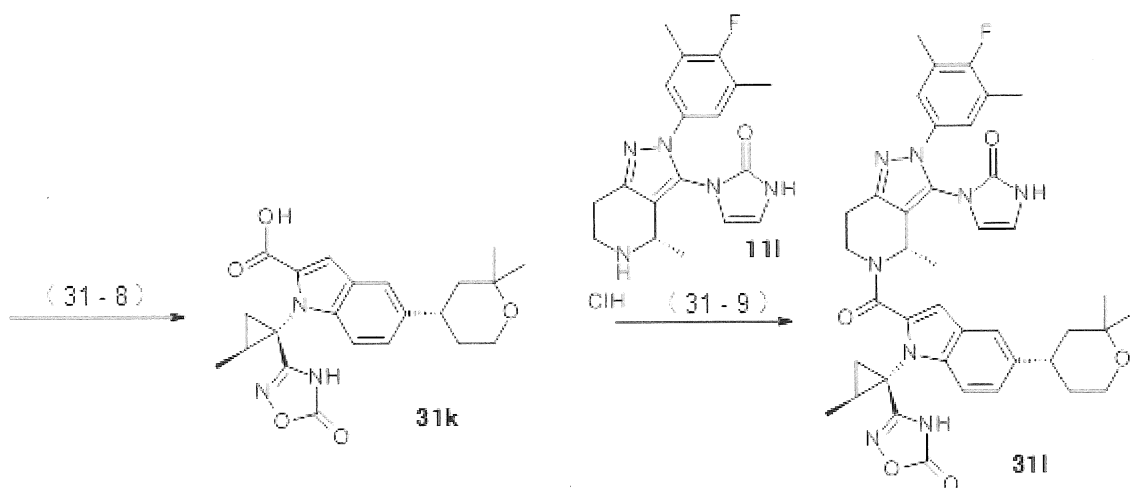
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ 5-bromo-4-flo-1H-indazol (Hợp chất 28a) và 2,2-dimetyloxiran (Hợp chất 6k) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 6-7 của Ví dụ 6 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 287 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,01 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

Chất phản ứng 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetyloxan-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-4-metyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on, Hợp chất 31i) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 31 đến 40 được tổng hợp bằng quy trình sau.





<Bước 31-1>

Etyl 5-(2,2-dimetyloxan-4-yl)-1H-indol-2-carboxylat (Hợp chất 31c)

Bột kẽm (1,95 g, 29,8 mmol) được tạo huyền phù trong DMF (6 mL), và huyền phù này được cho thay thế nitor. Clotrimetylsilan (0,417 mL, 3,28 mmol), và 1,2-dibromoetan (0,284 mL, 3,28 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch DMF (9 mL) chứa 4-iodo-2,2-dimetyltetrahydropyran (5,37 g, 22,4 mmol) vào hỗn hợp này, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Bổ sung vào paladi(II) axetat (0,084 g, 0,373 mmol), và 4-(N,N-dimetylamino)phenyl]di-tert-butylphosphin (0,198 g, 0,746 mol), etyl 5-bromoindol-2-carboxylat (2,0 g, 7,46 mmol) vào dung dịch này, và nitor được đưa vào bình phản ứng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 50°C trong 1 h, tiếp theo, nhiệt độ bên ngoài được làm mát xuống 0°C, và Bổ sung axit clohydric 5N (6 mL) để trung hòa. Dung dịch nước natri clorua 30% (50 mL) và etyl axetat (100 mL) được bổ sung vào và các chất không hòa tan được loại bỏ bằng cerite. Dịch lọc được chiết bằng cách sử dụng etyl axetat và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 30%. Tiếp theo, nó được làm khô bằng magie sulfat và cho chạy qua phễu lọc, và dung môi này được loại bỏ bằng cách làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tổng hợp Hợp chất 31c nêu ở đề mục này (1,86 g, hiệu suất 83%) dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt.

LC/MS phổ khối: m/z 302 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,90 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-4).

<Bước 31-2>

Etyl 5-[(4S)-2,2-dimetyloxan-4-yl]-1H-indol-2-carboxylat (Hợp chất 31d)

Chất đồng phân lập thể có mặt trong Hợp chất 31c (900 mg) thu được bằng Bước 31-1 được tách bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này 31d (423 mg, hiệu suất 47%).

Điều kiện tách

Thiết bị: SFC15 (Waters)

Cột: CHIRALPAK-IE/SFC, 10×250 mm, 5 μm (Daicel)

Nhiệt độ cột: 40°C

Dung môi: cacbon dioxit siêu tới hạn/metanol: etyl axetat (1:1)=60/40 (hệ đồng nhất)

Lưu lượng: 15 mL/phút, 140 bar

Điều kiện phân tích

Thiết bị: Nexera (Shimadzu)

Cột: CHIRALPAK-IE, 4,6×250 mm, 5 μm (Daicel)

Nhiệt độ cột: 25°C

Dung môi: hexan/etanol=30/70 (hệ đồng nhất)

Lưu lượng: 1 mL/phút, nhiệt độ trong phòng

Hợp chất nêu ở đề mục này thời gian lưu: 9,98 phút, chất đồng phân thời gian lưu: 6,86 phút

Lưu ý rằng hợp chất nêu ở đề mục này được xác định là chất đồng phân S bằng tinh thể học tia X của Hợp chất 31j.

<Bước 31-3>

Axit 5-[(4S)-2,2-Dimetyloxan-4-yl]-1H-indol-2-carboxylic (Hợp chất 31e)

Hợp chất 31d (993 mg, 3,29 mmol) thu được ở Bước 31-2 được hòa tan trong metanol (14,9 mL), và bổ sung nhỏ giọt dung dịch nước natri hydroxit 2M (3,62 mL, 7,25 mmol) vào hỗn hợp này và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là 65°C trong 1 h. Dung dịch phản ứng này được làm mát ở nhiệt độ bên ngoài là 15°C, và bổ sung nhỏ giọt axit clohydric 5N (1,52 mL, 7,58 mmol) vào dung dịch phản ứng này. Bổ sung nhỏ giọt nước (7,45 mL), và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc. Chất

rắn thu được được rửa bằng nước (5,0 mL) và sấy dưới áp suất giảm để thu được Hợp chất 31e nêu ở đề mục này (827 mg, hiệu suất 96%).

LC/MS phổ khối: m/z 274 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,65 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-4).

<Bước 31-4>

5-[(4S)-2,2-Dimetyloxan-4-yl]-N-metyl-N-phenyl-1H-indol-2-carboxamit (Hợp chất 31f)

Hợp chất 31e (805 mg, 2,95 mmol) thu được ở Bước 31-3 được hòa tan trong DMA (8,0 mL), và bổ sung nhỏ giọt thionyl clorua (0,256 mL, 3,53 mmol) vào dung dịch này ở nhiệt độ bên trong là 10°C hoặc thấp hơn. Sau khi dung dịch được khuấy trong một giờ, N-metylanilin (0,384 mL, 3,53 mmol) và trietyl amin (0,985 mL, 7,07 mmol) được bổ sung vào nhỏ giọt ở 10°C hoặc thấp hơn, và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Bổ sung nhỏ giọt nước (4,0 mL) vào dung dịch này, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc. Chất rắn thu được được rửa bằng nước (8,0 mL) và sấy dưới áp suất giảm để thu được Hợp chất 31f nêu ở đề mục này (995 mg, hiệu suất 93%).

LC/MS phổ khối: m/z 363 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,20 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 31-5>

1-(xyanometyl)-5-[(4S)-2,2-dimetyloxan-4-yl]-N-metyl-N-phenylindol-2-carboxamit (Hợp chất 31h)

Hợp chất 31f (101 mg, 0,276 mmol) thu được ở Bước 31-4 được hòa tan trong 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon (DMI) (1,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng, và dung dịch nước kali hydroxit 8M (0,103 mL, 0,828 mmol) và nước (0,10 mL) được bổ sung vào dung dịch này. Bổ sung 2-cloaxetonitril (0,026 mL, 0,414 mmol) vào dung dịch thu được ở nhiệt độ bên ngoài là 10°C, và dung dịch này được khuấy trong 2,5 h. Axit clohydric 5N (0,193 mL), nước (0,10 mL), và xyclopentylmetyl ete (1,0 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng để tiến hành chiết, và lớp nước được cho chiết lần hai bằng cách sử dụng xyclopentylmetyl ete (1,0 mL). Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch natri clorua 15% (1,0 mL), tiếp theo, Hợp chất 31h nêu ở đề mục này thu

được dưới dạng sản phẩm dạng dầu màu nâu nhạt bằng cách cô ở điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ bên ngoài là 40°C và được sử dụng ở Bước 31-6 tiếp theo mà không cần tinh chế.

LC/MS phổ khối: m/z 402 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,93 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 31-6>

1-[(1S,2S)-1-xyano-2-metylxyclopropyl]-5-[(4S)-2,2-dimetyloxan-4-yl]-N-metyl-N-phenylindol-2-carboxamit (Hợp chất 31i)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 31h thu được ở Bước 31-5 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-6 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 442 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,95 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-1).

<Bước 31-7>

5-[(4S)-2,2-Dimetyloxan-4-yl]-N-metyl-1-[(1S,2S)-2-metyl-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)xyclopropyl]-N-phenylindol-2-carboxamit (Hợp chất 31j)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 31i thu được ở Bước 31-6 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-6 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 501 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,99 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-1).

<Bước 31-8>

5-[(4S)-2,2-Dimetyloxan-4-yl]-1-[(1S,2S)-2-metyl-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)xyclopropyl]indol-2-carboxylic axit (Hợp chất 31k)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 31j thu được ở Bước 31-7 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 6-4 của Ví dụ 6 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 401 ($[M-H]^-$).

LC/MS thời gian lưu: 1,05 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

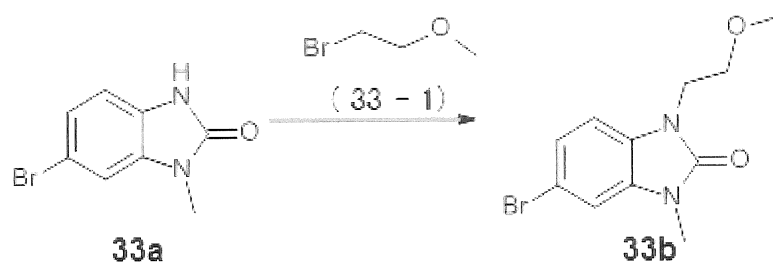
<Bước 31-9>

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-Dimethyloxan-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 31l)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 11l thu được ở Bước 11-8 và Hợp chất 31k thu được ở Bước 31-8 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-10 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

Hợp chất halogen 5-bromo-1-(2-methoxyetyl)-3-methylbenzoimidazol-2-on (Hợp chất 33b) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 33 được tổng hợp bằng quy trình sau.

<Bước 33-1>



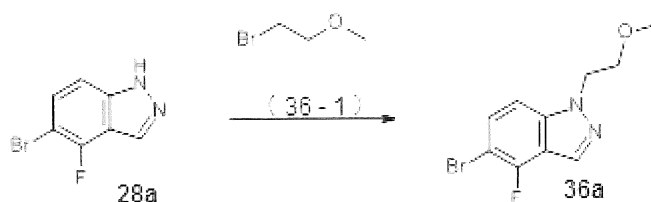
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ 5-bromo-3-methyl-1H-benzimidazol-2-on (Hợp chất 33a) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 8-4 của Ví dụ 8 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 285 ([M+H]⁺).

LC/MS thời gian lưu: 0,95 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

Hợp chất halogen (5-bromo-4-flo-1-(2-methoxyetyl)indazol, Hợp chất 36a) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 36 được tổng hợp bằng quy trình sau.

<Bước 36-1>



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ 5-bromo-4-flo-1H-indazol (Hợp chất 28a) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 8-4 của Ví dụ 8 bằng

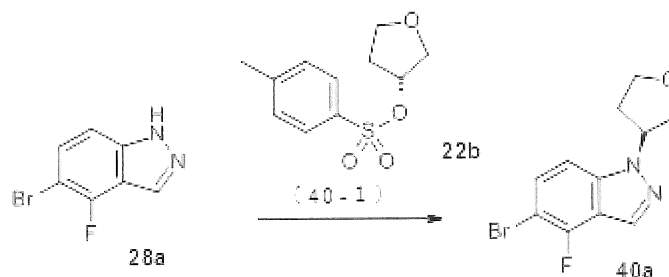
cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 273 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,10 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

Hợp chất halogen (5-bromo-4-fluor-1-[(3S)-oxolan-3-yl]indazol, Hợp chất 40a) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 40 được tổng hợp bằng quy trình sau.

<Bước 40-1>

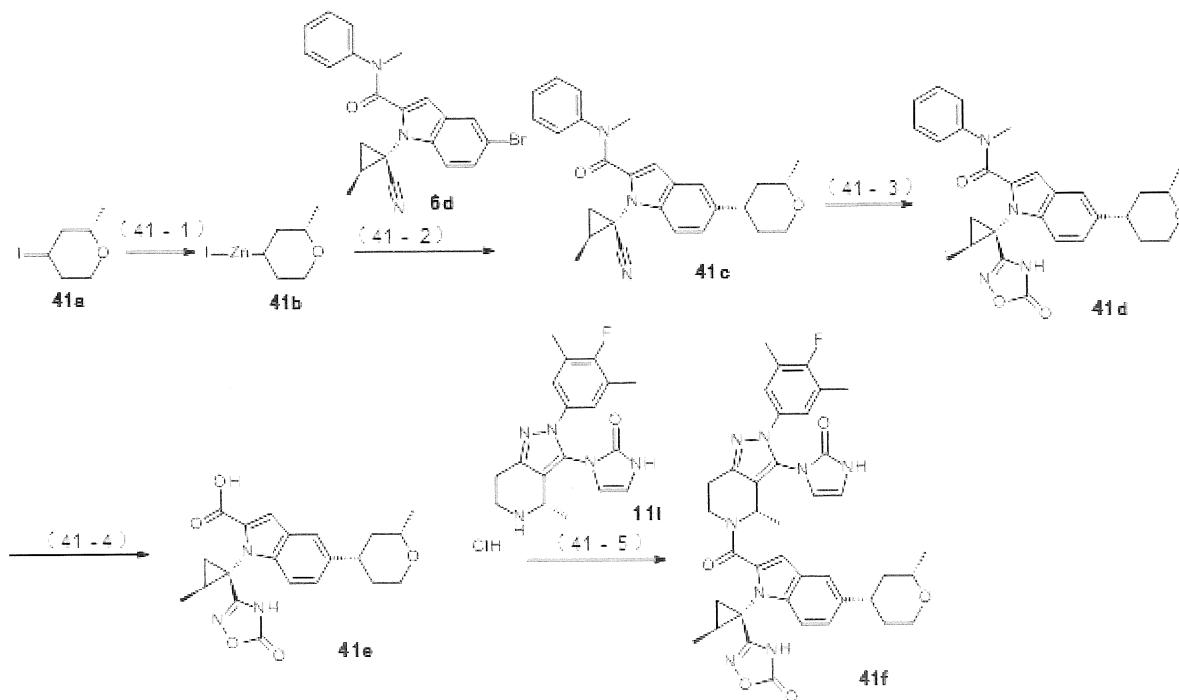


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ 5-bromo-4-fluor-1H-indazol (Hợp chất 28a) và (3R)-oxolan-3-yl 4-methylbenzenesulfonat (Hợp chất 22b) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 8-4 của Ví dụ 8 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 285 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,10 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

Chất phản ứng 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluor-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-[(2S,4S)-2-methyl-oxan-4-yl]indol-1-yl]-2-methylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on, Hợp chất 41f) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 41 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 41-1 và 2>

1-[(1S,2S)-1-xyano-2-metylxyclopropyl]-N-metyl-5-[(2S,4S)-2-metyloxan-4-yl]-N-phenylindol-2-carboxamit (Hợp chất 41c)

Sau khi huyền phù DMA (0,12 mL) chứa kẽm (29 mg, 0,44 mmol) được loại khí ở nhiệt độ trong phòng, nitơ được đưa vào bình phản ứng. Trong môi trường nitơ, bổ sung hỗn hợp dung dịch chứa clotrimetylsilan/1,2-dibromoetan với tỷ lệ 7:5 (0,0083 mL, 0,039 mmol clotrimetylsilan), và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút, tiếp theo, bổ sung nhỏ giọt (2S)-4-iodo-2-metyltetrahydro-2H-pyran (80 mg, 0,35 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút để thu được hỗn hợp chứa iodo-[(2S)-2-metyloxan-4-yl] kẽm (Hợp chất 41b). Paladi(II) axetat (6,4 mg, 0,028 mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl (26 mg, 0,057 mmol), 5-bromo-1-[(1S,2S)-1-xyano-2-metylxyclopropyl]-N-metyl-N-phenylindol-2-carboxamit (58 mg, 0,14 mmol), và DMA (0,123 mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được loại khí dưới áp suất giảm, tiếp theo, nitơ được đưa vào bình phản ứng và hỗn hợp này được khuấy trong một giờ ở 80°C. Hỗn hợp này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, mà vào đó etyl axetat và axit clohydric 1N được bổ sung vào, và hỗn hợp này được lọc. Tiếp theo, dịch lọc được chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa một lần bằng nước muối và cô dưới áp suất

giảm, tiếp theo, cần được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan=1:1) để thu được Hợp chất 41c nêu ở đề mục này (31 mg, hiệu suất 51%).

LC/MS phổ khối: m/z 428 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,01 phút (điều kiện phân tích: SQD-AA05-1).

<Bước 41-3>

N-Metyl-5-[(2S,4S)-2-metyloxan-4-yl]-1-[(1S,2S)-2-metyl-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)xyclopropyl]-N-phenylindol-2-carboxamit (Hợp chất 41d)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 41c thu được ở Bước 41-2 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-8 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 487 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,30 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 41-4>

Axit 5-[(2S,4S)-2-Metyloxan-4-yl]-1-[(1S,2S)-2-metyl-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)xyclopropyl]indol-2-carboxylic (Hợp chất 41e)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 41d thu được ở Bước 41-3 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 6-4 của Ví dụ 6 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 396 ($[M-H]^-$).

LC/MS thời gian lưu: 1,02 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

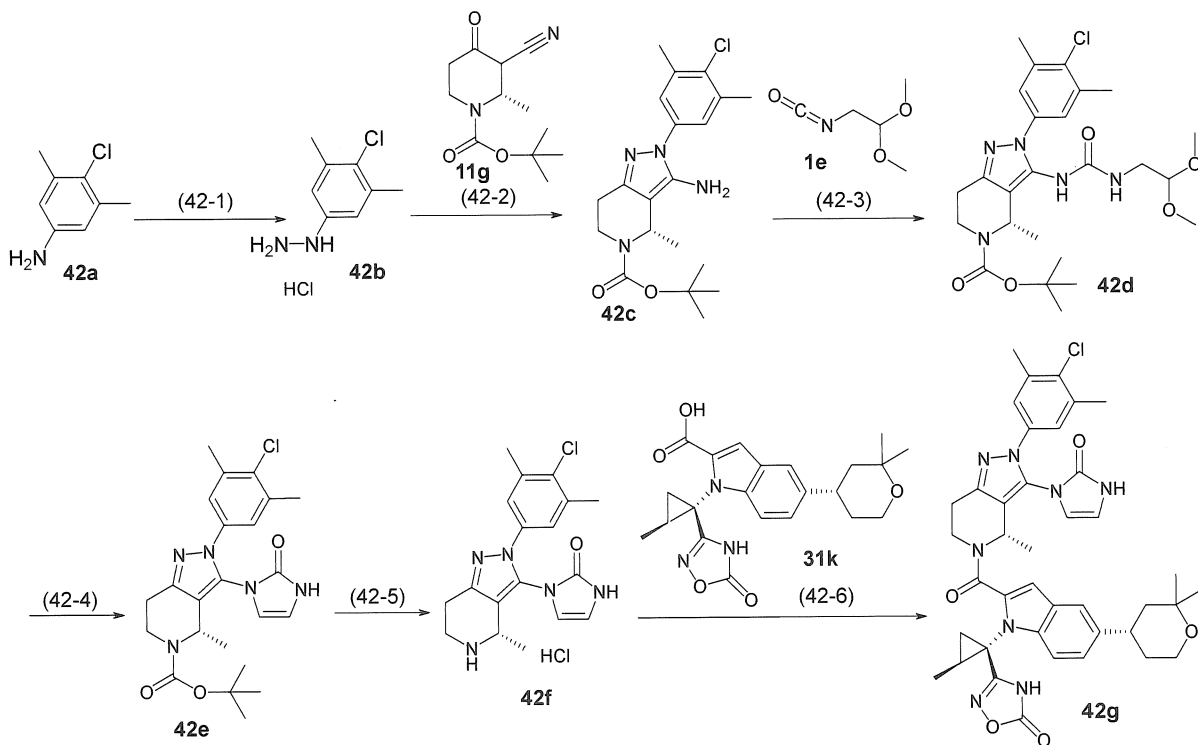
<Bước 41-5>

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-4-metyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-[(2S,4S)-2-metyloxan-4-yl]indol-1-yl]-2-metylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 41f)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 41e thu được ở Bước 41-4 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-10 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

Chất phản ứng 2-oxoimidazol 3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-clo-3,5-

dimethylphenyl)-4-metyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat]-5-[(4S)-2,2-dimetyloxan-4-yl]indol-1-yl]-2-metylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on, Hợp chất 42g) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 42 và 43 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 42-1, 2>

tert-Butyl (4S)-3-amino-2-(4-clo-3,5-dimetylphenyl)-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 42c)

Sau khi (4-clo-3,5-dimetylphenyl)hydrazin hydroclorua (Hợp chất 42b) thu được từ 4-clo-3,5-dimetylanilin (Hợp chất 42a) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 2-2 của Ví dụ 2 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp, Hợp chất 11g thu được ở Bước 11-4 và chất phản ứng phù hợp được sử dụng để tổng hợp Hợp chất 42c bằng các thao tác tương tự với Bước 1-2 của Ví dụ 1.

LC/MS phổ khối: m/z 391 ([M+H]⁺).

LC/MS thời gian lưu: 1,22 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA10-4).

<Bước 42-3>

tert-Butyl (4S)-2-(4-clo-3,5-dimetylphenyl)-3-(2,2-dimetoxyetylcarbamoylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 42d)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 42c thu được ở Bước 42-2 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-3 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 522 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,55 phút (điều kiện phân tích: SMD-TFA05-5).

<Bước 42-4>

tert-Butyl (4S)-2-(4-clo-3,5-dimethylphenyl)-4-metyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 42e)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 42d thu được ở Bước 42-3 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 11-8 của Ví dụ 11 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 458 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,16 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 42-5>

3-[(4S)-2-(4-clo-3,5-dimethylphenyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-1H-imidazol-2-on hydroclorua (Hợp chất 42f)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 42e thu được ở Bước 42-4 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 11-8 của Ví dụ 11 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 358 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,69 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

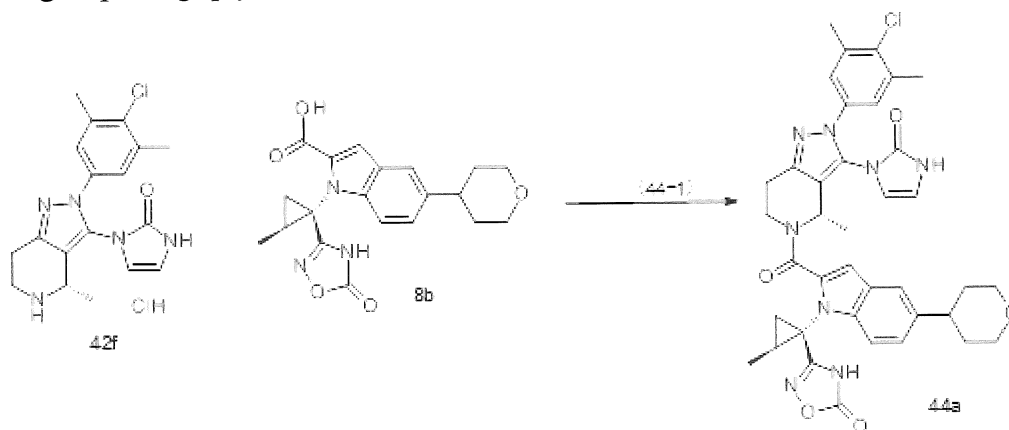
<Bước 42-6>

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-clo-3,5-dimethylphenyl)-4-metyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-[(4S)-2,2-dimetyloxan-4-yl]indol-1-yl]-2-metylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 42g)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 42f thu được ở Bước 42-5 và Hợp chất 31k thu được ở Bước 31-8 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-10 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

Chất phản ứng 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-clo-3,5-

dimethylphenyl)-4-metyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on, Hợp chất 44a) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 44 và 45 được tổng hợp bằng quy trình sau.

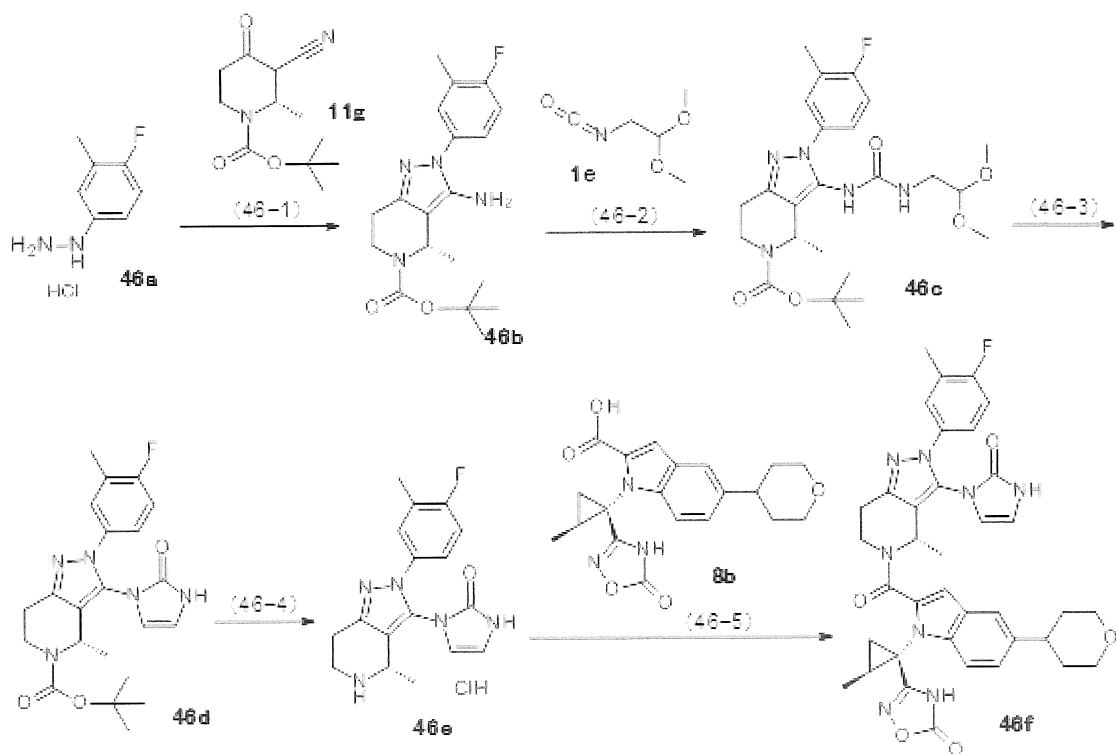


<Bước 44-1>

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-clo-3,5-dimethylphenyl)-4-metyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 44a)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 42f thu được ở Bước 42-5 và Hợp chất 8b thu được ở Bước 8-1 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-10 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

Chất phản ứng 2-oxoimidazol (3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3-methylphenyl)-4-metyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on, Hợp chất 46f) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 46 và 47 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 46-1>

tert-Butyl (4S)-3-amino-2-(4-fluoro-3-methylphenyl)-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 46b)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ (4-fluoro-3-methylphenyl)hydrazin hydroclorua (Hợp chất 46a) và Hợp chất 11g thu được ở Bước 11-4 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-2 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 361 ([M+H]⁺).

LC/MS thời gian lưu: 1,02 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 46-2>

tert-Butyl (4S)-3-(2,2-dimethoxyethylcarbamoylamino)-2-(4-fluoro-3-methylphenyl)-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 46c)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 46b thu được ở Bước 46-1 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-3 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 492 ([M+H]⁺).

LC/MS thời gian lưu: 1,03 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 46-3>

tert-Butyl (4S)-2-(4-flo-3-metylphenyl)-4-metyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 46d)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 46c thu được ở Bước 46-2 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 11-7 của Ví dụ 11 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 428 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 2,11 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-long).

<Bước 46-4>

3-[(4S)-2-(4-flo-3-metylphenyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-1H-imidazol-2-on hydroclorua (Hợp chất 46e)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 46d thu được ở Bước 46-3 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 11-8 của Ví dụ 11 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 328 ($[M+H]^+$).

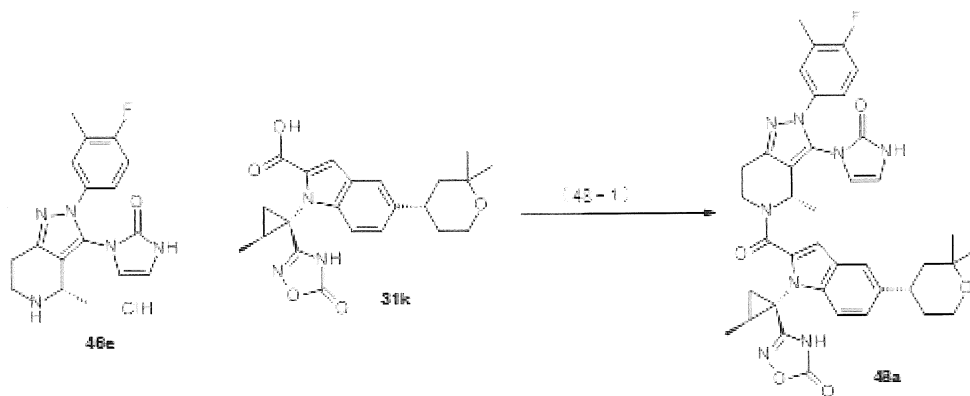
LC/MS thời gian lưu: 0,59 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-3).

<Bước 46-5>

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3-metylphenyl)-4-metyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 46f)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 46e thu được ở Bước 46-4 và Hợp chất 8b thu được ở Bước 8-1 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-10 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

Chất phản ứng 2-oxoimidazol 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetyloxan-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-flo-3-metylphenyl)-4-metyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on, Hợp chất 48a) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 48 đến 50 được tổng hợp bằng quy trình sau.



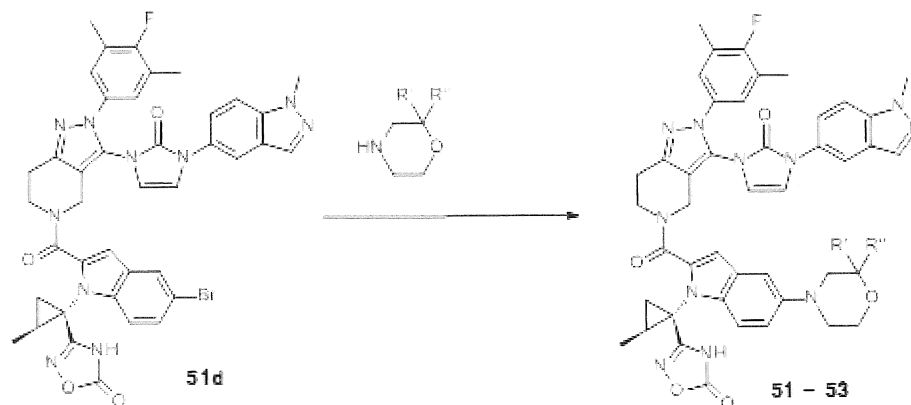
<Bước 48-1>

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetyloxan-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-flo-3-metylphenyl)-4-metyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 48a)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 46e thu được ở Bước 46-5 và Hợp chất 31k thu được ở Bước 31-8 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-10 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

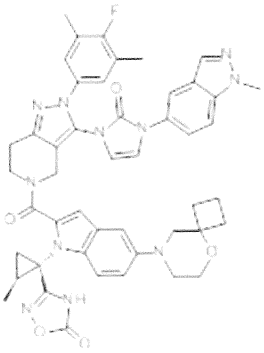
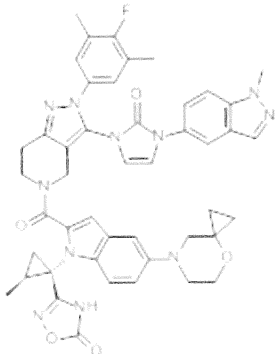
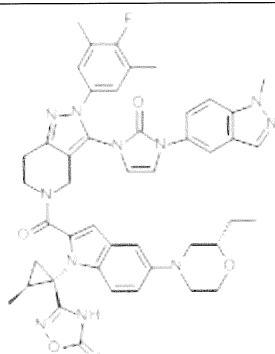
<Ví dụ 51 đến 53>

Thao tác tương tự với Bước 7-1 của Ví dụ 7 được tiến hành bằng cách sử dụng 3-[(1S,2S)-1-[5-bromo-2-[2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-3-[3-(1-metylinbazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 51d), morpholin đã thế và chất phản ứng phù hợp để thu được Hợp chất ví dụ 51 đến 53 được thể hiện trong Bảng 2-4 bằng phản ứng sau.

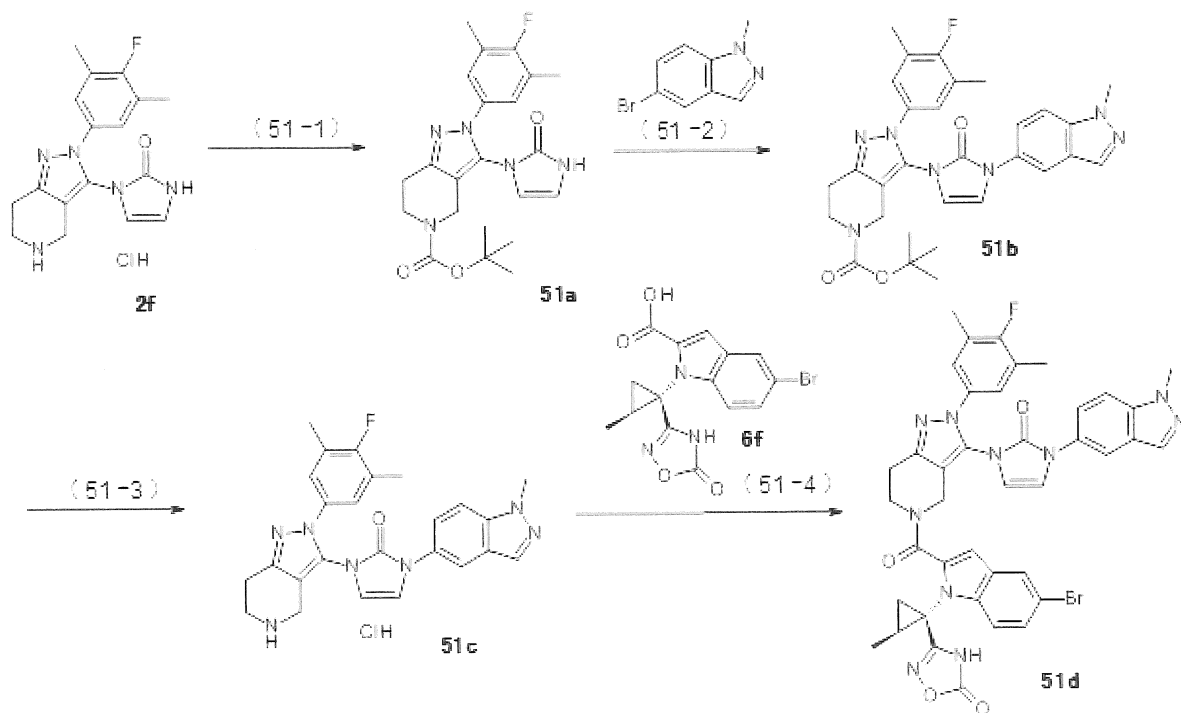


[Bảng 2-4]

Bảng 2-4. Hợp chất ví dụ 51 đến 53 thu được

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Hợp chất	Điều kiện phân tích	LC/MS thời gian lưu (phút)	LC/MS phổ khối (m/z)
51		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(5-oxa-8-azaspiro[3,5]nonan-8-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,31	864 ([M+H] ⁺)
52		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(4-oxa-7-azaspiro[2,5]octan-7-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,16	850 ([M+H] ⁺)
53		3-[(1S,2S)-1-[5-[(2S)-2-ethylmorpholin-4-yl]-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,21	852 ([M+H] ⁺)

Hợp chất 51d được được tổng hợp như sau.



<Bước 51-1>

tert-Butyl 2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 51a)

Bổ sung triethyl amin (0,936 mL, 6,72 mmol), di-tert-butyl dicacbonat (0,425 mL, 1,85 mmol) vào huyền phù diclometan (16,8 mL) chứa Hợp chất 2f (0,611 g, 1,68 mmol) thu được ở Bước 2-5, và huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Nước (20,0 mL) và dung dịch nước kali hydro sulfat 5% (20,0 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp theo, tiến hành chiết bằng cách sử dụng diclometan, và sản phẩm thu được được làm khô bằng cách sử dụng magie sulfat. Sau khi lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm và cặn được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan=0:1 đến 1:0) để thu được Hợp chất 51a nêu ở đề mục này (0,360 g, hiệu suất 50%).

LC/MS phổ khối: m/z 428 ([M+H]⁺).

LC/MS thời gian lưu: 1,06 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-3).

<Bước 51-2>

tert-Butyl 2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 51b)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 51a thu được ở Bước 51-1 và 5-bromo-1-metylindazol bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-11 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 558 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,25 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 51-3>

1-[2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-3-(1-metylindazol-5-yl)imidazol-2-on hydroclorua (Hợp chất 51c)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 51b thu được ở Bước 51-2 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 11-9 của Ví dụ 11 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 458 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,78 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 51-4>

3-[(1S,2S)-1-[5-Bromo-2-[2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-3-[3-(1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 51d)

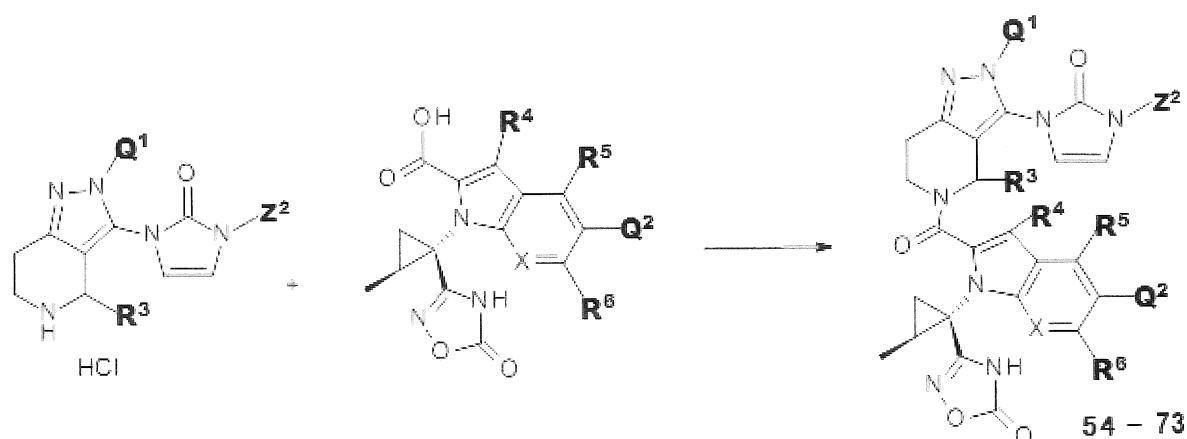
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 51c thu được ở Bước 51-3 và Hợp chất 6f thu được ở Bước 6-4 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-10 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 817 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,41 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Ví dụ 54 đến 73>

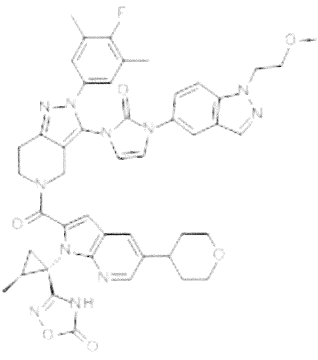
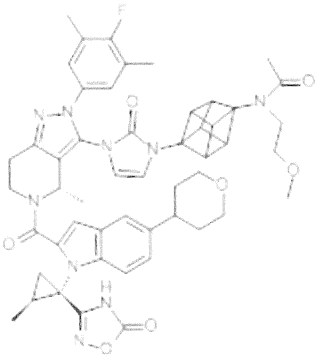
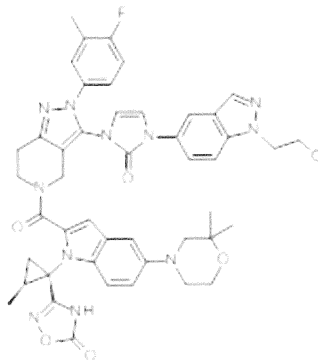
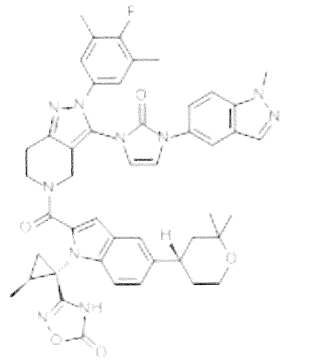
Thao tác tương tự với Bước 1-10 của Ví dụ 1 được tiến hành bằng cách sử dụng dẫn xuất amin và dẫn xuất axit carboxylic để thu được Hợp chất ví dụ 54 đến 72 được thể hiện trong Bảng 2-5 và Hợp chất ví dụ 73 bằng phản ứng sau.

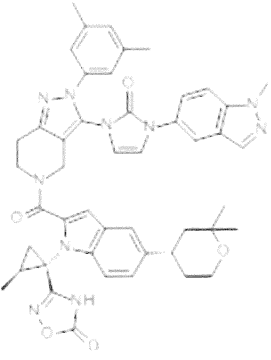
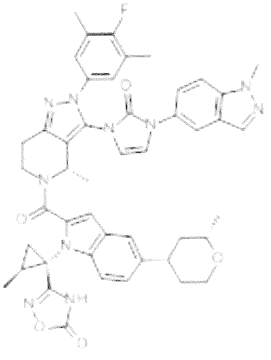
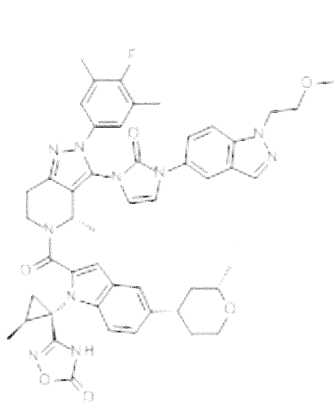
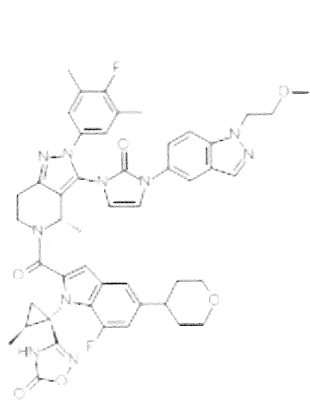


[Bảng 2-5]

Bảng 2-5. Hợp chất ví dụ 54 đến 72 thu được

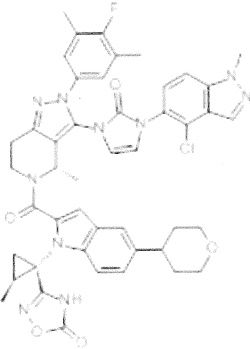
Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Hợp chất	Điều kiện phân tích	LC/MS thời gian lưu (phút)	LC/MS phổ khối (m/z)
54		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]indol-1-yl]-2-methylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,41	823
55		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-chloro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]indol-1-yl]-2-methylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-2	1,43	839

56		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[1-(2-methoxyethyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-2	1,23	868
57		N-[4-[3-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-5-[1-[(1S,2S)-2-methyl-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)xyclopropyl]-5-(oxan-4-yl)indol-2-cacbonyl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]cuban-1-yl]-N-(2-methoxyethyl)axetamit	SMD-TFA05-1	1,34	924
58		3-[(1S,2S)-1-[5-(2,2-dimethylmorpholin-4-yl)-2-[2-(4-flo-3-methylphenyl)-3-[3-[1-(2-methoxyethyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,29	883
59		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimethylloxan-4-yl]-2-[2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-2	1,44	851

60		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetyloxan-4-yl]-2-[2-(3,5-dimetylphenyl)-3-[3-(1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,41	833
61		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-4-metyl-3-[3-(1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-[(2S,4S)-2-metyloxan-4-yl]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,45	851
62		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-3-[3-[1-(2-metoxymetyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-[(2S,4S)-2-metyloxan-4-yl]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,45	895
63		3-[(1S,2S)-1-[7-flo-2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-3-[3-[1-(2-metoxymetyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,38	899

64		3-[(1S,2S)-1-[7-fluoro-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-[1-[(3R)-oxolan-3-yl]indazol-5-yl]imidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,38	911
65		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-chloro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(4-fluoro-1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-[(4S)-2,2-dimethyloxan-4-yl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,53	899
66		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimethyloxan-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-2	1,47	866
67		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimethyloxan-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(4-fluoro-1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,46	883

68		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(4-clo-1-mety lindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-[(4S)-2,2-dimetylloxan-4-yl]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,47	899
69		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetylloxan-4-yl]-2-[(4S)-3-[3-(4-flo-1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-2-(4-flo-3-metylphenyl)-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,40	869
70		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetylloxan-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-3-[3-(6-flo-1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,43	883
71		3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetylloxan-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-3-[3-[6-flo-1-(2-metoxyetyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,44	927

72		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(4-clo-1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-2-(4-flu-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,40	871
----	---	---	-------------	------	-----

Lưu ý rằng các hợp chất trong Bảng 2-5 có các chất đồng phân quay, và bằng cách ví dụ, $^1\text{H-NMR}$ của Hợp chất ví dụ 66 và 67 được thể hiện dưới đây.

<Hợp chất ví dụ 66>

Chất đồng phân quay chính

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3) δ : 11,32 (1H, s), 8,04 (1H, d, $J=0,4$ Hz), 7,86 (1H, d, $J=1,4$ Hz), 7,61 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,50 (H, d, $J=9,0$ Hz), 7,27 (1H, m), 7,15 (2H, d, $J_{\text{HF}}=6,0$ Hz), 6,74 (1H, d, $J=3,1$ Hz), 6,70 (1H, s), 6,32 (1H, d, $J=3,1$ Hz), 5,79 (1H, q, $J=6,6$ Hz), 4,47 (1H, dd, $J=13,6, 5,0$ Hz), 4,12 (3H, s), 3,89-3,81 (2H, m), 3,60 (1H, ddd, $J=13,6, 13,1, 3,6$ Hz), 3,15 (1H, ddd, $J=16,0, 13,1, 5,0$ Hz), 3,09-2,98 (2H, m), 2,27 (6H, d, $J_{\text{HF}}=1,4$ Hz), 1,91 (1H, dd, $J=6,0$ Hz), 1,82-1,60 (4H, m), 1,60-1,50 (2H, m), 1,55 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 1,34 (3H, s), 1,28 (3H, s), 1,19 (3H, d, $J=5,9$ Hz).

Chất đồng phân quay phụ

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 11,26 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,57 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,49 (1H, m), 7,34 (2H, s), 7,25 (1H, m), 7,05 (2H, d, $J_{\text{HF}}=6,0$ Hz), 6,69 (1H, s), 6,59 (1H, d, $J=3,1$ Hz), 6,09 (1H, d, $J=3,1$ Hz), 5,26 (1H, q, $J=6,6$ Hz), 4,87 (1H, dd, $J=12,8, 5,1$ Hz), 4,07 (3H, s), 3,90-3,78 (2H, m), 3,40 (1H, ddd, $J=12,8, 12,6, 4,5$ Hz), 3,10-2,98 (3H, m), 2,23 (6H, s), 1,82-1,37 (10H, m), 1,33 (3H, s), 1,25 (3H, s), 1,06 (3H, d, $J=6,2$ Hz).

<Hợp chất ví dụ 67>

Chất đồng phân quay chính

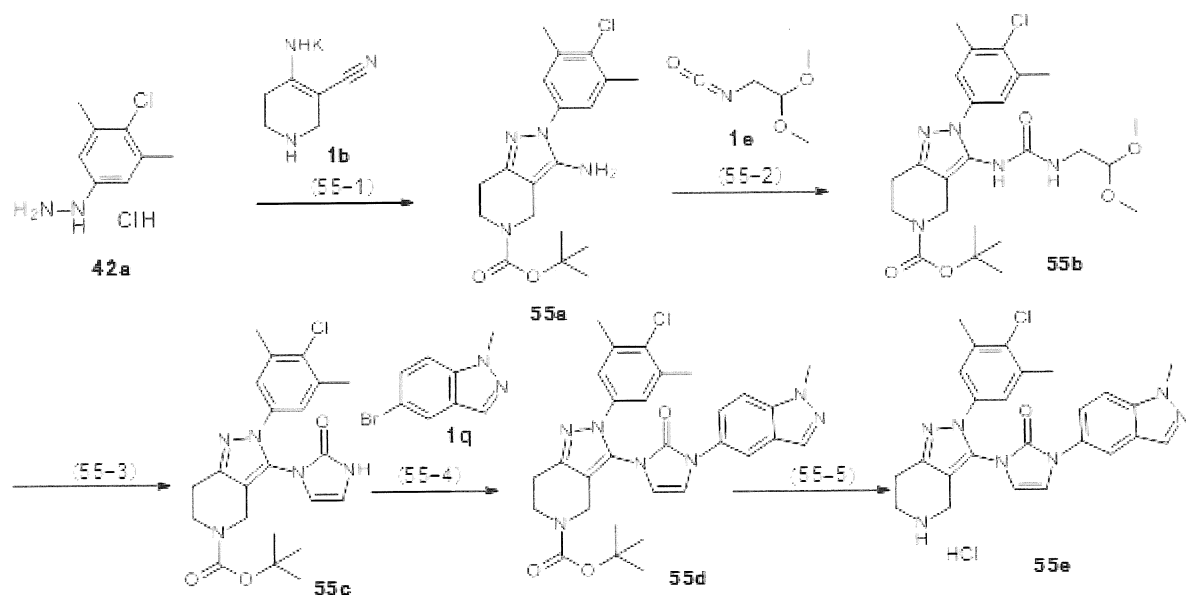
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 11,32 (1H, s), 8,13 (1H, d, $J_{\text{HF}}=0,7$ Hz), 7,59 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,52 (1H, s), 7,48 (1H, dd, $J=8,9$ Hz, $J_{\text{HF}}=6,9$ Hz), 7,28 (1H, d,

$J=8,9$ Hz), 7,26 (1H, dd, $J=8,6$, 1,7 Hz), 7,16 (2H, d, $J_{\text{HF}}=6,1$ Hz), 6,70 (1H, s), 6,61 (1H, dd, $J=3,0$ Hz, $J_{\text{HF}}=1,1$ Hz), 6,31 (1H, d, $J=3,0$ Hz), 5,79 (1H, q, $J=6,7$ Hz), 4,47 (1H, dd, $J=13,5$, 5,2 Hz), 4,12 (3H, s), 3,88 (1H, m), 3,83 (1H, m), 3,60 (1H, ddd, $J=13,5$, 12,9, 3,6 Hz), 3,15 (1H, ddd, $J=15,8$, 12,9, 5,2 Hz), 3,04 (1H, m), 3,00 (1H, m), 2,29 (6H, d, $J_{\text{HF}}=1,1$ Hz), 1,91 (1H, dd, $J=6,1$, 5,8 Hz), 1,79-1,76 (2H, m), 1,74 (1H, m), 1,65 (1H, m), 1,57 (3H, d, $J=6,7$ Hz), 1,60-1,55 (1H, m), 1,52 (1H, dd, $J=9,5$, 5,8 Hz), 1,34 (3H, s), 1,28 (3H, s), 1,20 (3H, d, $J=6,0$ Hz).

Chất đồng phân quay phụ

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 11,27 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,55 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 7,52 (1H, s), 7,25-7,22 (2H, m), 7,12 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 7,06 (2H, d, $J_{\text{HF}}=6,0$ Hz), 6,71 (1H, s), 6,47 (1H, m), 6,08 (1H, d, $J=3,0$ Hz), 5,26 (1H, q, $J=6,6$ Hz), 4,87 (1H, dd, $J=13,1$, 4,8 Hz), 4,07 (3H, s), 3,90-3,80 (2H, m), 3,39 (1H, ddd, $J=13,1$, 12,2, 4,6 Hz), 3,08-2,97 (3H, m), 2,25 (6H, s), 1,79-1,73 (3H, m), 1,67 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 1,64 (1H, m), 1,45-1,37 (2H, m), 1,34 (3H, s), 1,28 (3H, s), 1,06 (3H, d, $J=6,0$ Hz).

Hợp chất 55e được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 55 được tổng hợp như sau.



<Bước 55-1>

tert-Butyl 3-amino-2-(4-chloro-3,5-dimethylphenyl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 55a)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 42a thu được ở Bước

42-1 và Hợp chất 1b thu được ở Bước 1-1 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-2 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 377 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,87 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-1).

<Bước 55-2>

tert-Butyl 2-(4-clo-3,5-dimethylphenyl)-3-(2,2-dimetoxyethylcarbamoylamino)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 55b)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 55a thu được ở Bước 55-1 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-3 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 508 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,83 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-1).

<Bước 55-3>

tert-Butyl 2-(4-clo-3,5-dimethylphenyl)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 55c)

Huyền phù DMF (7,11 mL) chứa Hợp chất 55b (903 mg, 1,78 mmol) thu được ở Bước 55-2 và monohydrat axit p-toluensulfonic (338 mg, 1,78 mmol) được khuấy ở 80°C trong 1 h. Sau khi huyền phù được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, kali phosphat (377 mg, 1,78 mmol), nước (3,5 mL), và di-tert-butyl dicacbonat (388 mg, 1,78 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng này, và tiến hành chiết bằng cách sử dụng etyl axetat, tiếp theo, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sản phẩm thu được được làm khô bằng magie sulfat anhydrit. Sau khi lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm và cặn được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan=1:4 đến 1:0) để thu được Hợp chất 55c nêu ở đề mục này (799 mg, hiệu suất 100%) dưới dạng bột màu vàng nhạt.

LC/MS phổ khối: m/z 444 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,82 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-1).

<Bước 55-4>

tert-Butyl 2-(4-clo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-metylindazol-5-yl)-2-

oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 55d)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 55c thu được ở Bước 55-3 và 5-bromo-1-metylindazol (Hợp chất 1q) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-11 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 574 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,34 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 55-5>

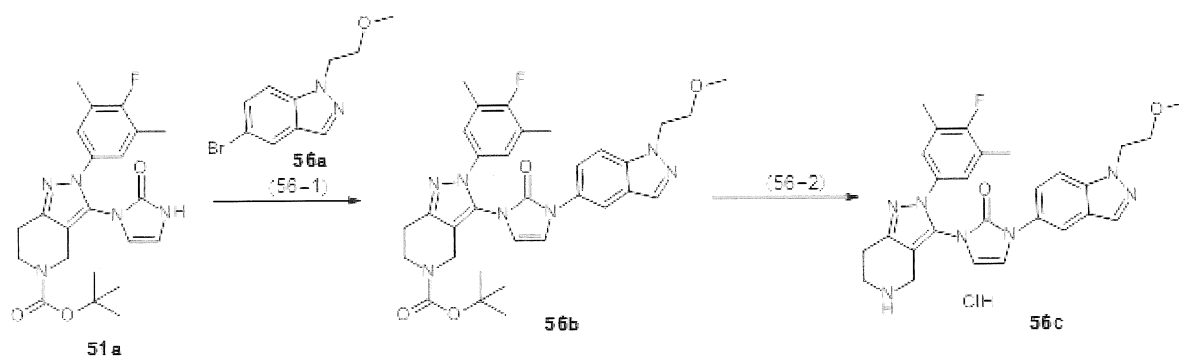
1-[2-(4-clo-3,5-dimetylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-3-(1-metylindazol-5-yl)imidazol-2-on hydroclorua (Hợp chất 55e)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 55d thu được ở Bước 55-4 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 11-8 của Ví dụ 11 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 474 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,81 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

Hợp chất 56c được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 56 được tổng hợp như sau.



<Bước 56-1>

tert-Butyl 2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-3-[3-[1-(2-metoxetyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 56b)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 51a thu được ở Bước 51-1 và 5-bromo-1-(2-metoxetyl)indazol (Hợp chất 56a) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-11 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù

hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 602 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,30 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-2).

<Bước 56-2>

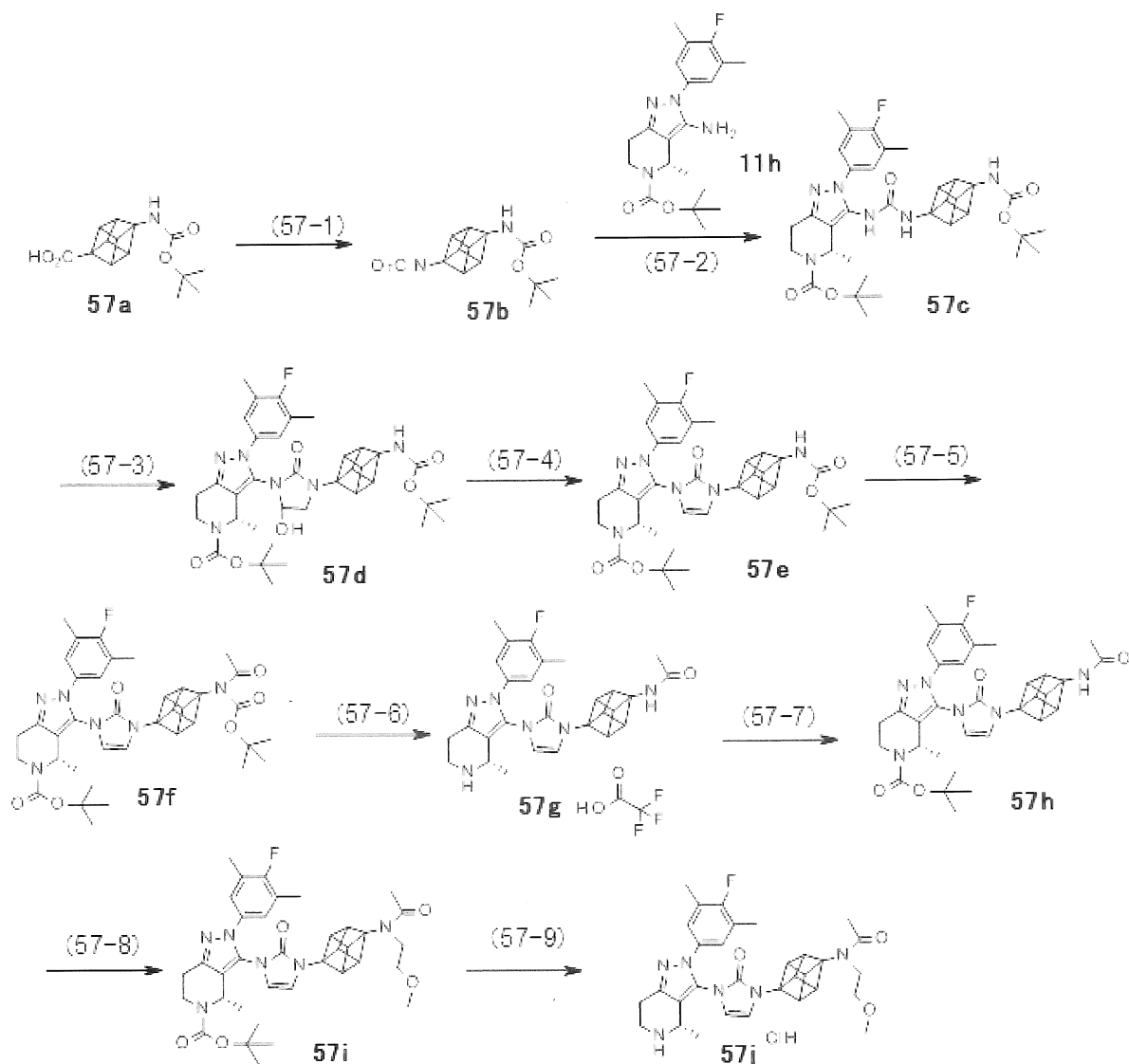
1-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-3-[1-(2-methoxyethyl)indazol-5-yl]imidazol-2-on hydrochlorua (Hợp chất 56c)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 56b thu được ở Bước 56-1 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 11-8 của Ví dụ 11 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 502 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,54 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-1).

Dẫn xuất amin (Hợp chất 57j) được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 57 được tổng hợp như sau.



<Bước 57-1>

tert-Butyl N-(4-isoxyanatocuban-1-yl) carbamat (Hợp chất 57b)

Bổ sung ở nhiệt độ trong phòng triethyl amin (0,0676 mL, 0,487 mmol) và diphenylphosphoryl azit (0,10 mL, 0,465 mmol) vào toluen (2,1 mL) dung dịch chứa axit 4-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonylamino]cuban-1-carboxylic (Hợp chất 57a, 111 mg, 0,423 mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 100 phút, tiếp theo, [r 85°C trong 3,5 h. Dung môi trong hỗn hợp phản ứng này được loại bỏ bằng cách làm bay hơi dưới áp suất giảm, và Hợp chất 57b nêu ở đề mục này thu được dưới dạng sản phẩm thu.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 12,3 (1H, brs), 3,95 (6H, brs), 1,45 (9H, s).

<Bước 57-2>

tert-Butyl (4S)-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-4-metyl-3-[[4-[(2-metylpropan-2-

yl)oxycarbonylamino]cuban-1-yl]carbamoylamino]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 57c)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 57b thu được ở Bước 57-1 và Hợp chất 11h thu được bằng Bước 11-5 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-3 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 636 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,93 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-1).

<Bước 57-3>

tert-Butyl (4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[5-hydroxy3-[4-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonylamino]cuban-1-yl]-2-oxoimidazolidin-1-yl]-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 57d)

Bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng 1,2-diclo-1-etoxyetan (0,0155 mL, 0,127 mmol) vào huyền phù DMA (0,25 mL) chứa Hợp chất 57c (31,6 mg, 0,050 mmol) thu được ở Bước 57-2 và xesi cacbonat (82,8 mg, 0,254 mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 170 phút. Xesi cacbonat (104 mg, 0,32 mmol) tiếp theo là 1,2-diclo-1-etoxyetan (0,0184 mL, 0,162 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với etyl axetat và nước, tiếp theo, bổ sung axit clohydric 1N (0,54 mL) để điều chỉnh độ pH đến 7, và tiếp theo, tiến hành chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô bằng cách sử dụng magie sulfat, tiếp theo, dung môi này được loại bỏ bằng cách làm bay hơi dưới áp suất giảm, và tiếp theo, bổ sung toluen và dung môi này được loại bỏ bằng cách làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được Hợp chất 57d nêu ở đề mục này dưới dạng sản phẩm phụ.

LC/MS phổ khối: m/z 678 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,98 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-1).

<Bước 57-4>

tert-Butyl (4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-metyl-3-[3-[4-[(2-metylpropan-2-yl)oxycarbonylamino]cuban-1-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 57e)

vào dung dịch THF (1,1 mL) chứa Hợp chất 57d (115 mg, 0,17 mmol) thu được ở Bước 57-3 ở nhiệt độ trong phòng Bổ sung metylsulfonic axit (0,011 mL, 0,17 mmol), tiếp theo, hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 90 phút Kali phosphat (36,5 mg, 0,172 mmol), nước (0,45 mL) và (2-metylpropan-2-yl)oxycacbonyl tert-butyl cacbonat (0,012 mL, 0,052 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 h. Tiếp theo, sau khi hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với diclometan, nó được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng cách sử dụng magie sulfat, và dung môi này được loại bỏ bằng cách làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan=1:2 đến 1:1) để thu được Hợp chất 57e nêu ở đề mục này (48,5 mg, hiệu suất 43%).

LC/MS phổ khối: m/z 660 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,04 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-1).

<Bước 57-5>

tert-Butyl (4S)-3-[3-[4-[axetyl-[(2-metylpropan-2-yl)oxycacbonyl]amino]-cuban-1-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 57f)

Bổ sung dung dịch chứa Hợp chất 57e (16,1 mg, 0,024 mmol) thu được ở Bước 57-4 ở -26°C vào THF (0,22 mL), dung dịch toluen chứa kali pentoxit 1,7M (0,024 mL, 0,041 mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở -30°C trong 3 phút. Bổ sung axetic anhydrit (8 μ L, 0,085 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này ở -30°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ bằng -30°C đến -25°C trong 5 phút và ở nhiệt độ -25°C đến nhiệt độ trong phòng trong 3 phút. Sau khi bổ sung nước (0,5 mL) vào hỗn hợp phản ứng này, hỗn hợp này được pha loãng bằng cách sử dụng etyl axetat, và bổ sung thêm nước và tiến hành chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng cách sử dụng magie sulfat, và dung môi này được loại bỏ bằng cách chưng cất dưới áp suất giảm, tiếp theo, sản phẩm thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan=1:3 đến 2:3) để thu được Hợp chất 57f nêu ở đề mục này (9,2 mg, hiệu suất 54%).

LC/MS phổ khối: m/z 701 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,12 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-1).

<Bước 57-6>

N-[4-[3-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]cuban-1-yl]axetamit 2,2,2-trifloaxetat (Hợp chất 57g)

Bổ sung TFA (0,019 mL) vào dung dịch diclometan (0,097 mL) chứa Hợp chất 57f (8,5 mg, 0,012 mmol) thu được ở Bước 57-5 ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h. Sau khi dung môi trong hỗn hợp phản ứng này được loại bỏ bằng cách làm bay hơi dưới áp suất giảm, bổ sung toluen và dung môi này được loại bỏ bằng cách làm bay hơi, và bổ sung hexan-diclometan và dung môi này được loại bỏ bằng cách làm bay hơi để thu được Hợp chất 57g nêu ở đề mục này (9,4 mg) dưới dạng sản phẩm thu.

LC/MS phổ khối: m/z 501 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,49 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-1).

<Bước 57-7>

tert-Butyl (4S)-3-[3-(4-axetamitcuban-1-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 57h)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 57g thu được ở Bước 57-6 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 51-1 của Ví dụ 51 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 602 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,85 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-1).

<Bước 57-8>

tert-Butyl (4S)-3-[3-[4-[axetyl(2-metoxetyl)amino]cuban-1-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 57i)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 57h thu được ở Bước 57-7 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 57-5 của Ví dụ 57 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 660 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,93 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-1).

<Bước 57-9>

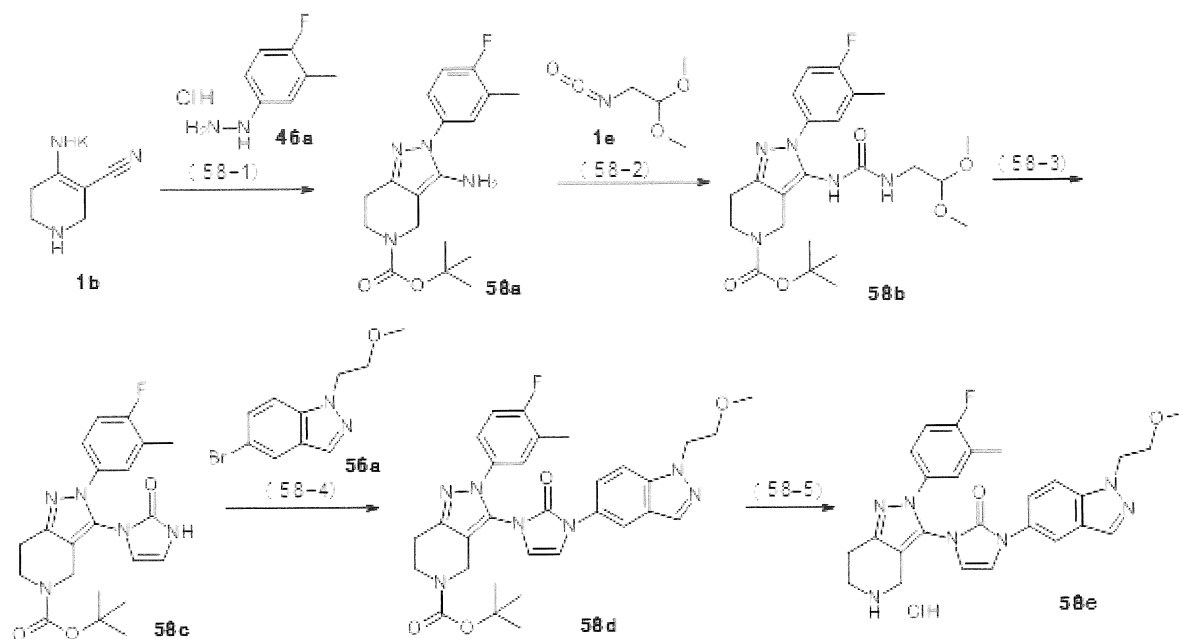
N-[4-[3-[(4S)-2-(4-flu-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]cuban-1-yl]-N-(2-metoxyetyl)axetamit; hydroclorua (Hợp chất 57j)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 57i thu được ở Bước 57-8 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 11-8 của Ví dụ 11 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 560 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,53 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-1).

Hợp chất 58e được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 58 được tổng hợp như sau.



<Bước 58-1>

tert-Butyl 3-amino-2-(4-flu-3-methylphenyl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 58a)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 1b thu được ở Bước 1-1 và Hợp chất 46a thu được ở Bước 46-1 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-2 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 347 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,98 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-3).

<Bước 58-2>

tert-Butyl 3-(2,2-dimethoxyethylcarbamoylamino)-2-(4-fluorophenyl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 58b)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 58a thu được ở Bước 58-1 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-3 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 478 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,03 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-3).

<Bước 58-3>

tert-Butyl 2-(4-fluorophenyl)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 58c)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 58b thu được ở Bước 58-2 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 11-7 của Ví dụ 11 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 414 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,72 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-1).

<Bước 58-4>

tert-Butyl 2-(4-fluorophenyl)-3-[3-[1-(2-methoxyethyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 58d)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 58c thu được ở Bước 58-3 và 5-bromo-1-(2-methoxyethyl)indazol (Hợp chất 56a) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-11 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 588 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,88 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-1).

<Bước 58-5>

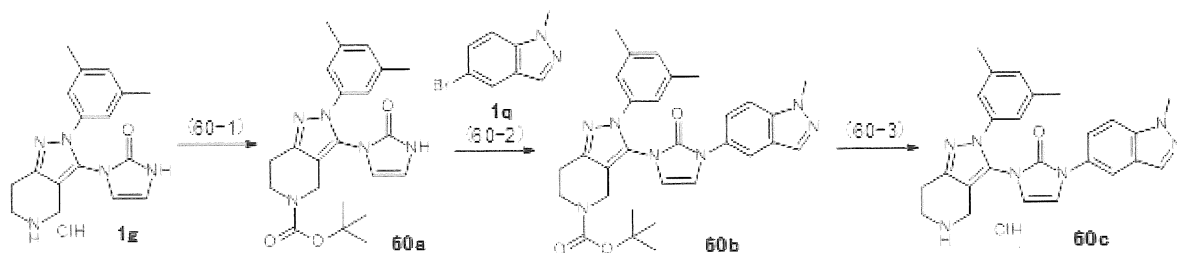
1-[2-(4-fluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-3-[1-(2-methoxyethyl)indazol-5-yl]imidazol-2-on hydroclorua (Hợp chất 58e)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 58d thu được ở Bước 58-4 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 11-9 của Ví dụ 11 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 488 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,50 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-1).

Hợp chất 60c được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 60 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 60-1>

tert-Butyl 2-(3,5-dimethylphenyl)-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 60a)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 1g thu được ở Bước 1-4 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 51-1 của Ví dụ 51 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 410 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,77 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-1).

<Bước 60-2>

tert-Butyl 2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 60b)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 60a thu được ở Bước 60-1 và 5-bromo-1-metylindazol (Hợp chất 1q) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-11 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 540 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,24 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-3).

<Bước 60-3>

1-[2-(3,5-Dimetylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-3-

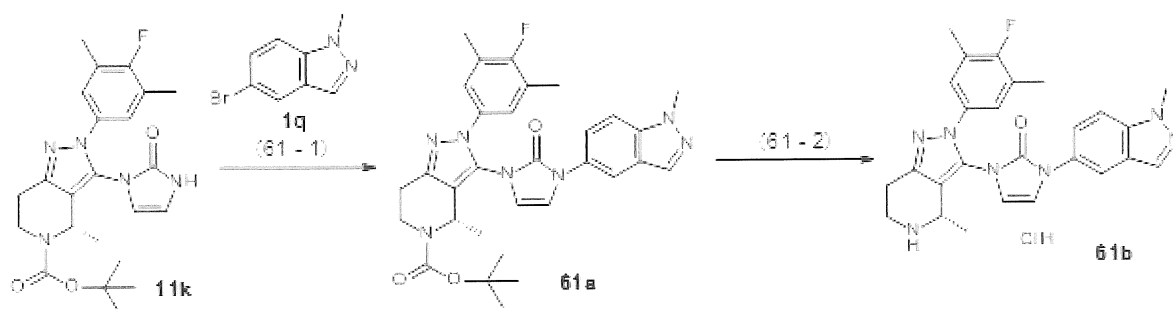
(1-metylindazol-5-yl)imidazol-2-on hydroclorua (Hợp chất 60c)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 60b thu được ở Bước 60-2 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 11-8 của Ví dụ 11 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 440 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,74 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-2).

Hợp chất 61b được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 61 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 61-1>

tert-Butyl (4S)-2-(4-flu-3,5-dimetylphenyl)-4-metyl-3-[3-(1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 61a)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 11k thu được ở Bước 11-7 và 5-bromo-1-metylindazol (Hợp chất 1q) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-11 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 572 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,30 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 61-2>

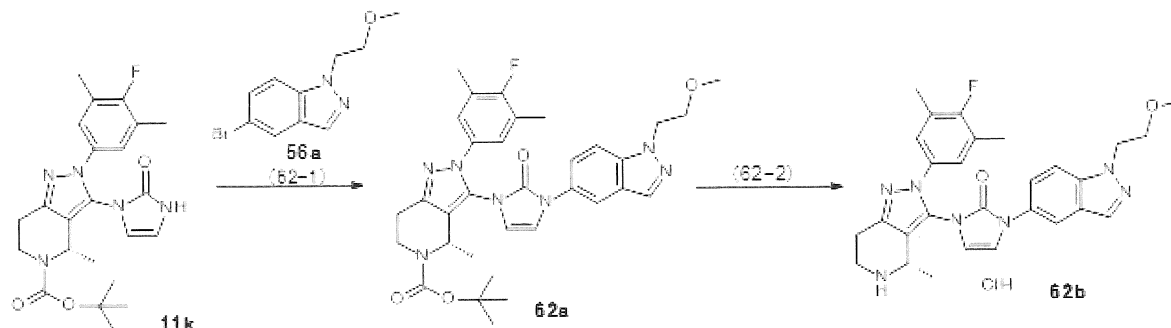
1-[(4S)-2-(4-flu-3,5-dimetylphenyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-3-(1-metylindazol-5-yl)imidazol-2-on hydroclorua (Hợp chất 61b)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 61a thu được ở Bước 61-1 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 11-8 của Ví dụ 11 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 472 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,79 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

Hợp chất 62b được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 62 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 62-1>

tert-Butyl (4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[1-(2-methoxyethyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 62a)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 11k thu được ở Bước 11-7 và 5-bromo-1-(2-methoxyethyl)indazol (Hợp chất 56a) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-11 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 616 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,29 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 62-2>

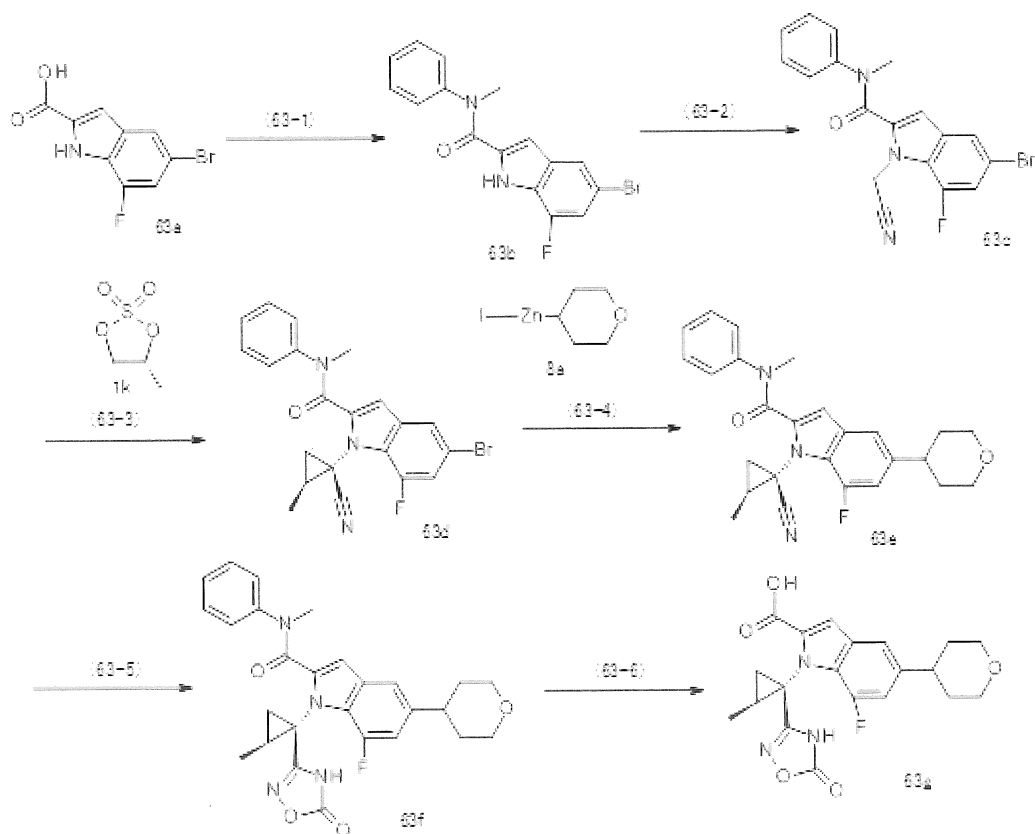
1-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-3-[1-(2-methoxyethyl)indazol-5-yl]imidazol-2-on hydrochlorua (Hợp chất 62b)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 62a thu được ở Bước 62-1 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 11-8 của Ví dụ 11 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 516 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,76 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

Hợp chất 63g được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 63 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 63-1>

5-Bromo-7-fluoro-N-methyl-N-phenyl-1H-indol-2-carboxamide (Hợp chất 63b)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ 5-bromo-7-fluoro-1H-indol-2-carboxylic acid (Hợp chất 63a) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-10 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

<Bước 63-2>

5-Bromo-1-(xyanometyl)-7-fluoro-N-metyl-N-phenylindol-2-carboxamit (Hợp chất 63c)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 63b thu được ở Bước 63-1 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 9-1 của Ví dụ 9 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 386 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 3,17 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA10-long).

<Bước 63-3>

5-Bromo-1-[(1S,2S)-1-xyano-2-metylcyclopropyl]-7-fluoro-N-metyl-N-phenylindol-2-carboxamit (Hợp chất 63d)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 63c thu được ở Bước 63-2 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-6 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 426 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,36 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,75 (1H, s), 7,43-7,30 (6H, m), 6,08 (1H, brs), 3,44 (3H, s), 2,11-1,69 (3H, m), 1,40-1,35 (3H, m).

<Bước 63-4>

1-[(1S,2S)-1-xyano-2-metylcyclopropyl]-7-flo-N-metyl-5-(oxan-4-yl)-N-phenylindol-2-carboxamit (Hợp chất 63e)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 63d thu được ở Bước 63-3 và (tetrahydro-2H- pyran-4-yl)kẽm (II) iodua (Hợp chất 8a) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 8-1 của Ví dụ 8 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 432 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,22 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 63-5>

7-flo-N-metyl-1-[(1S,2S)-2-metyl-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)cyclopropyl]-5-(oxan-4-yl)-N-phenylindol-2-carboxamit (Hợp chất 63f)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 63e thu được ở Bước 63-4 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-8 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 491 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,21 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-01).

<Bước 63-6>

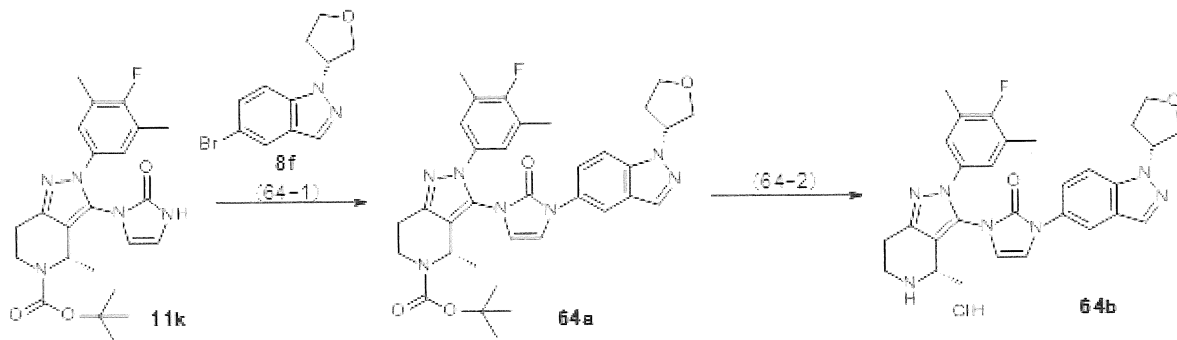
7-flo-1-[(1S,2S)-2-metyl-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)cyclopropyl]-5-(oxan-4-yl)indol-2-carboxylic axit (Hợp chất 63g)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 63f thu được ở Bước 63-5 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 6-4 của Ví dụ 6 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 402 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,97 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

Hợp chất 64b được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 64 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 64-1>

tert-Butyl (4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-[2-oxo-3-[1-[(3R)-oxolan-3-yl]indazol-5-yl]imidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 64a)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 11k thu được ở Bước 11-7 và Hợp chất 8f thu được ở Bước 8-4 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-11 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 628 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,32 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 64-2>

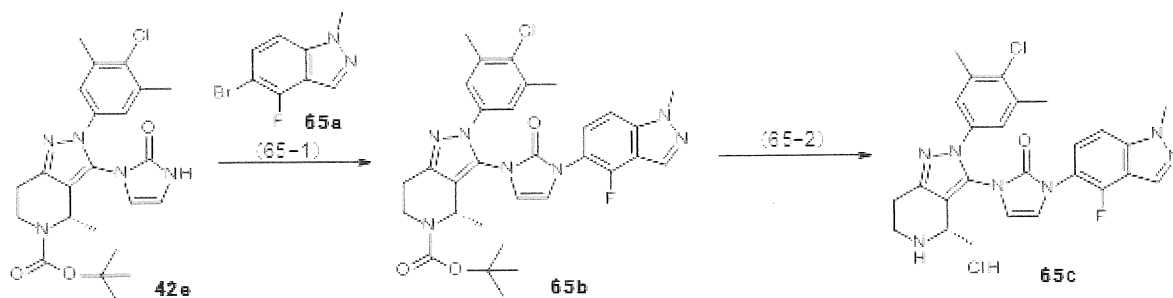
1-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-3-[1-[(3R)-oxolan-3-yl]indazol-5-yl]imidazol-2-on hydrochlorua (Hợp chất 64b)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 64a thu được ở Bước 64-1 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 11-8 của Ví dụ 11 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 528 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,78 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

Hợp chất 65c được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 65 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 65-1>

tert-Butyl (4S)-2-(4-clo-3,5-dimetylphenyl)-3-[3-(4-flo-1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 65b)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 42e thu được ở Bước 42-4 và 5-bromo-4-flo-1-metylindazol (Hợp chất 65a) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-11 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 606 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,38 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 65-2>

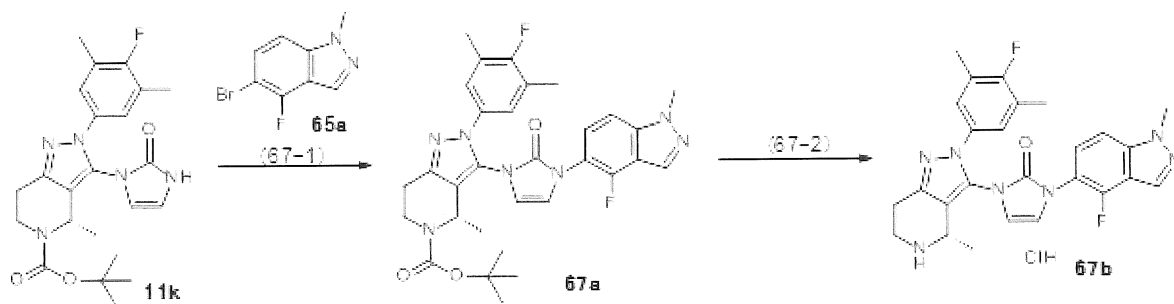
1-[(4S)-2-(4-clo-3,5-dimetylphenyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-3-(4-flo-1-metylindazol-5-yl)imidazol-2-on hydroclorua (Hợp chất 65c)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 65b thu được ở Bước 65-1 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 11-8 của Ví dụ 11 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 506 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,86 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

Hợp chất 67b được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 67 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 67-1>

tert-Butyl (4S)-2-(4-flu-3,5-dimetylphenyl)-3-[3-(4-flo-1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 67a)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 11k thu được ở Bước 11-7 và 5-bromo-4-flo-1-metylindazol (Hợp chất 65a) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-11 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 590 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,31 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 67-2>

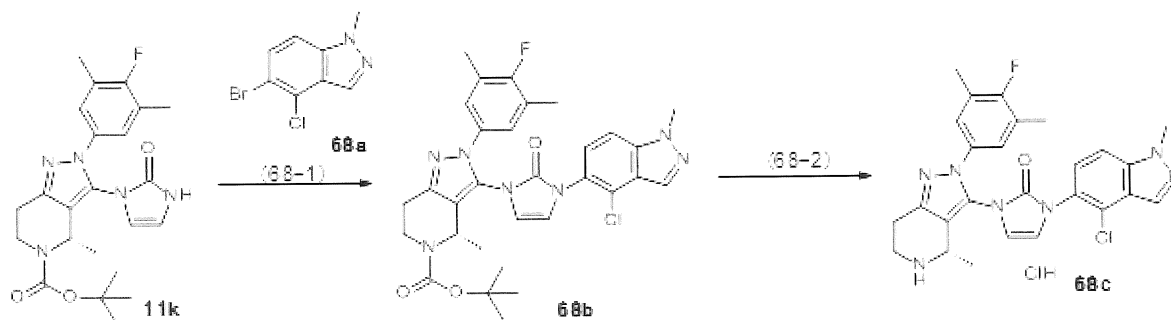
1-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-3-(4-flo-1-metylindazol-5-yl)imidazol-2-on hydroclorua (Hợp chất 67b)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 67a thu được ở Bước 67-1 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 11-8 của Ví dụ 11 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 490 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,80 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-1).

Hợp chất 68c được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 68 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 68-1>

tert-Butyl (4S)-3-[3-(4-clo-1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 68b)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 11k thu được ở Bước 11-7 và 5-bromo-4-clo-1-metylindazol (Hợp chất 68a) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-11 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 606 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,34 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 68-2>

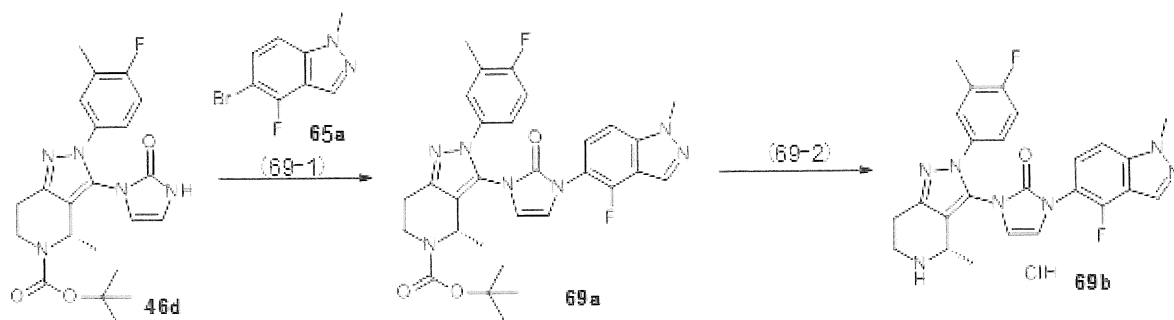
1-(4-clo-1-metylindazol-5-yl)-3-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]imidazol-2-on hydroclorua (Hợp chất 68c)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 68b thu được ở Bước 68-1 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 11-8 của Ví dụ 11 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 506 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,83 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

Hợp chất 69b được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 69 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 69-1>

tert-Butyl (4S)-3-[3-(4-fluoro-1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-2-(4-fluoro-3-metylphenyl)-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 69a)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 46d thu được ở Bước 46-3 và 5-bromo-4-flo-1-metylindazol (Hợp chất 65a) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-11 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 576 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,25 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 69-2>

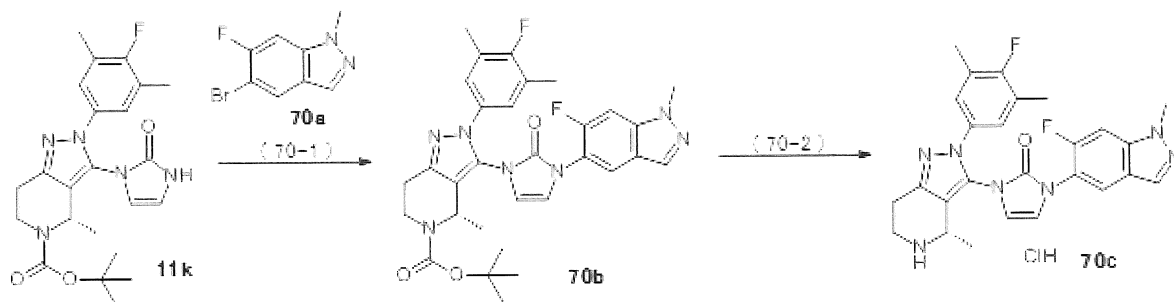
1-(4-flo-1-metylindazol-5-yl)-3-[(4S)-2-(4-flo-3-metylphenyl)-4-metyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]imidazol-2-on hydroclorua (Hợp chất 69b)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 69a thu được ở Bước 69-1 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 11-8 của Ví dụ 11 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 476 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,77 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

Hợp chất 70c được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 70 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 70-1>

tert-Butyl (4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(6-fluoro-1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 70b)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 11k thu được ở Bước 11-7 và 5-bromo-6-fluoro-1-methylindazol (Hợp chất 70a) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-11 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 590 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,28 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 70-2>

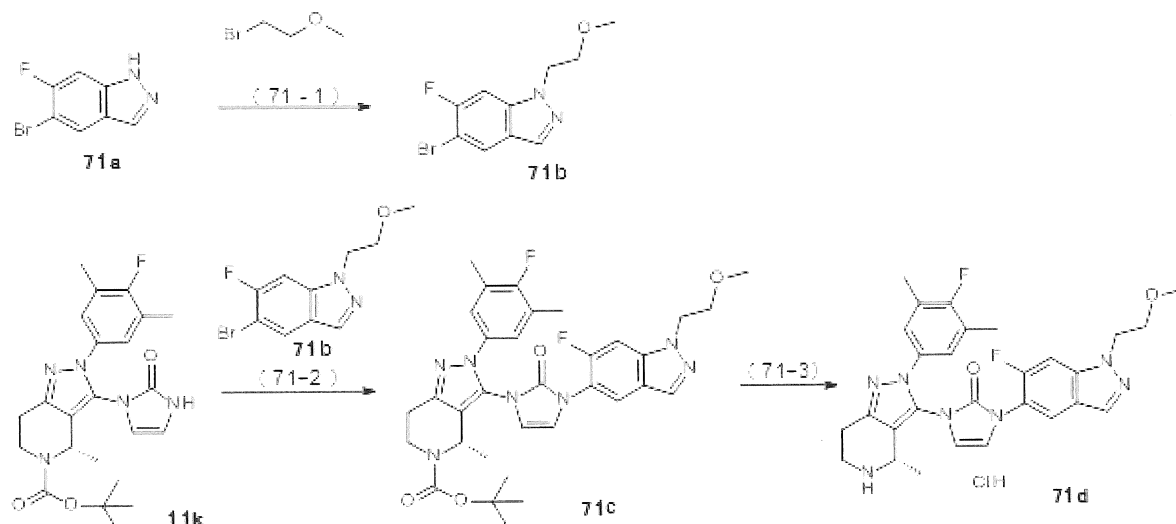
1-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-3-(6-fluoro-1-methylindazol-5-yl)imidazol-2-on hydroclorua (Hợp chất 70c)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 70b thu được ở Bước 70-1 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 11-8 của Ví dụ 11 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 490 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,81 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

Hợp chất 71b được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 71 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 71-1>

5-Bromo-6-fluoro-1-(2-methoxyethyl)indazol (Hợp chất 71b)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ 5-bromo-6-fluoro-1H-indazol (Hợp chất 71a) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 8-4 của Ví dụ 8 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 273 ([M+H]⁺).

LC/MS thời gian lưu: 1,06 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 71-2>

tert-Butyl (4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[6-fluoro-1-(2-methoxyethyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carboxylat (Hợp chất 71c)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 11k thu được ở Bước 11-7 và Hợp chất 71b thu được ở Bước 71-1 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-11 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 634 ([M+H]⁺).

LC/MS thời gian lưu: 1,30 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 71-3>

1-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-3-[6-fluoro-1-(2-methoxyethyl)indazol-5-yl]imidazol-2-on hydroclorua (Hợp chất 71d)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 71c thu được ở Bước

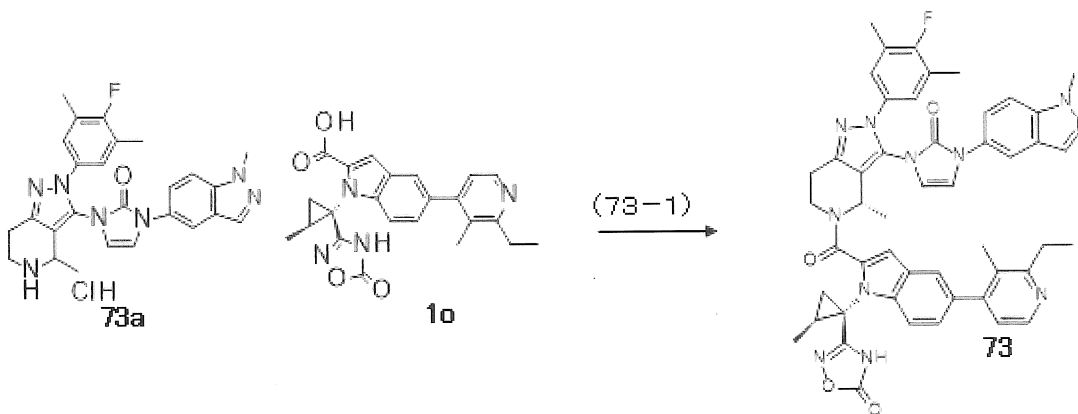
71-2 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 11-8 của Ví dụ 11 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 534 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,83 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Ví dụ 73> Tổng hợp 3-[(1S,2S)-1-[5-(2-etyl-3-methylpyridin-4-yl)-2-[(4S)-2-(4-fluor-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 73)

<Bước 73-1>



Bổ sung HATU (26,6 mg, 0,070 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (18,1 mg, 0,14 mmol) vào dung dịch DMF (1,5 mL) chứa dạng racemic (Hợp chất 73a, 29,6 mg, 0,058 mmol) được tổng hợp bằng phương pháp tương tự với Hợp chất thu được ở Bước 61-2 và Hợp chất 1o (26,8 mg, 0,064 mmol) thu được ở Bước 1-9 được, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong một giờ. Dung dịch phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, và rửa bằng nước cất. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được cặn mà là hỗn hợp gồm chất đồng phân lập thể. Các chất đồng phân lập thể được tách bằng HPLC pha đảo để thu được Thực thể A (14,5 mg, hiệu suất 29%) và Thực thể B (15,5 mg, hiệu suất 31%), mà là Hợp chất 73 nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn màu trắng.

Điều kiện tách

Cột: YMC Actus ODS-A, 20×100 mm, 5 μ m

Dung môi: dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axit formic 0,1%

axetonitril=40/60 (hệ đồng nhất)

Lưu lượng: 20 mL/phút, nhiệt độ trong phòng

Thực thể A

LC/MS phổ khối: m/z 872 ($[M+H]^+$).

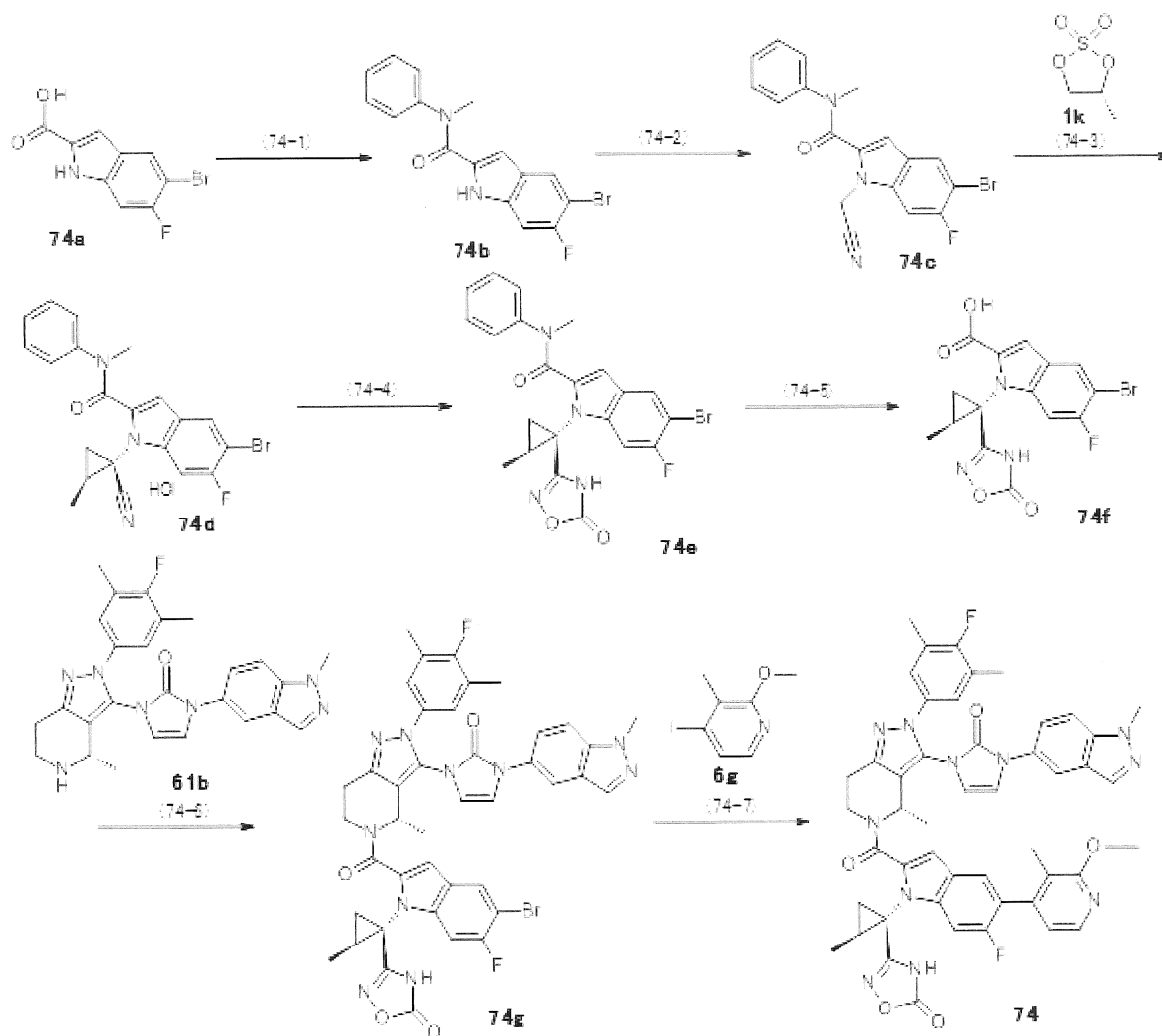
LC/MS thời gian lưu: 0,99 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-3).

Thực thể B (Hợp chất 73)

LC/MS phổ khối: m/z 872 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,01 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-3).

<Ví dụ 74> Tổng hợp 3-[(1S,2S)-1-[6-flo-2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-metyl-3-[3-(1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(2-metoxi-3-metylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 74)



<Bước 74-1>

5-Bromo-6-flo-N-metyl-N-phenyl-1H-indol-2-carboxamit (Hợp chất 74b)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ 5-bromo-6-flo-1H-indol-2-carboxylic axit (Hợp chất 74a) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-10 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 347 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,06 phút (điều kiện phân tích: SMD-TFA05-4).

<Bước 74-2>

5-Bromo-1-(xyanometyl)-6-flo-N-metyl-N-phenylindol-2-carboxamit (Hợp chất 74c)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 74b thu được ở Bước 74-1 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 9-1 của Ví dụ 9 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 386 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,06 phút (điều kiện phân tích: SMD-TFA50-4).

<Bước 74-3>

5-Bromo-1-[(1S,2S)-1-xyano-2-metylcyclopropyl]-6-flo-N-metyl-N-phenylindol-2-carboxamit (Hợp chất 74d)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 74c thu được ở Bước 74-2 và (4R)-4-metyl-1,3,2-dioxathiolan 2,2-dioxit (Hợp chất 1k) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-6 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 426 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,04 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA10-5).

<Bước 74-4>

5-Bromo-6-flo-N-metyl-1-[(1S,2S)-2-metyl-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)cyclopropyl]-N-phenylindol-2-carboxamit (Hợp chất 74e)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 74d thu được ở Bước 74-3 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-8 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 485 ($^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,33 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 74-5>

5-Bromo-6-fluor-1-[(1S,2S)-2-methyl-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)cyclopropyl]indol-2-carboxylic acid (Hợp chất 74f)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 74e thu được ở Bước 74-4 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 6-4 của Ví dụ 6 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 396 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,80 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-1).

<Bước 74-6>

3-[(1S,2S)-1-[5-Bromo-6-fluor-2-[(4S)-2-(4-fluor-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one (Hợp chất 74g)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 74f thu được ở Bước 74-5 và Hợp chất 61b thu được ở Bước 61-2 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-10 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 849 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,42 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 74-7>

3-[(1S,2S)-1-[6-fluor-2-[(4S)-2-(4-fluor-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(2-methoxy-3-methylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-methylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one (Hợp chất 74)

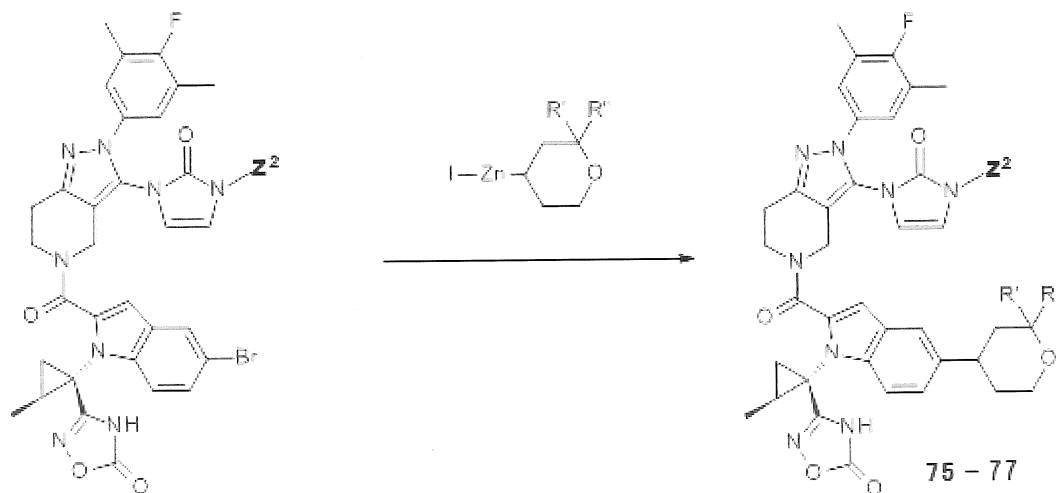
Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 6-5 của Ví dụ 6 bằng cách sử dụng Hợp chất 74g thu được ở Bước 74-6 và 4-iodo-2-methoxy-3-methylpyridin (Hợp chất 6g), và chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 892 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,48 phút (điều kiện phân tích: SMD-TFA05-1).

<Ví dụ 75-77>

Thao tác tương tự với Bước 8-1 của Ví dụ 8 được tiến hành bằng cách sử dụng hợp chất indol bromua và dẫn xuất iodo (oxan-4-yl) kẽm, và chất phản ứng phù hợp để thu được Hợp chất ví dụ 75 đến 77 được thể hiện trong Bảng 2-6 bằng phản ứng sau.



[Bảng 2-6]

Bảng 2-6. Hợp chất ví dụ 75 đến 77 thu được

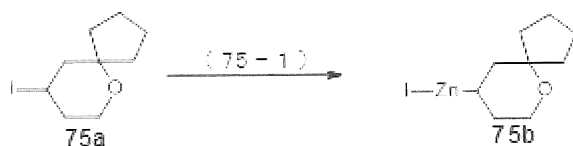
Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Hợp chất	Điều kiện phân tích	LC/MS thời gian lưu (phút)	Phổ khối LC/MS (m/z)
75		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(6-oxaspiro[4,5]decan-9-yl)indol-1-yl]-2-methylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-2	1,57	878 ([M+H] ⁺)
76		3-[(1S,2S)-1-[5-(2,2-dimethyloxan-4-yl)-2-[2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[1-(2-methoxyetyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-methylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-2	1,44	895 ([M+H] ⁺)

77		3-[(1S,2S)-1-[5-[(2S,4S)-(2-ethyloxan-4-yl)-2-[2-(4-fluorophenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-2	1,51	851 ([M+H] ⁺)
----	--	---	-------------	------	---------------------------

Hợp chất 75b được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 75 được tổng hợp bằng quy trình sau.

<Bước 75-1>

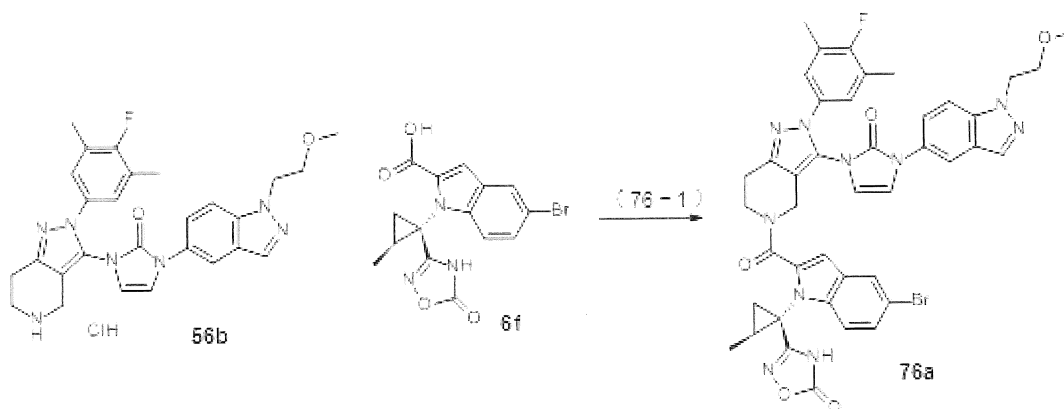
Iodo(6-oxaspiro[4,5]decan-9-yl) kẽm (Hợp chất 75b)



Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ 9-iodo-6-oxaspiro[4,5]decan (Hợp chất 75a) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 41-1 của Ví dụ 41 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Hợp chất 76a được sử dụng để tổng hợp Hợp chất ví dụ 76 được tổng hợp bằng quy trình sau.



<Bước 76-1>

3-[(1S,2S)-1-[5-Bromo-2-[2-(4-fluorophenyl)-3-[3-[1-(2-methoxyethyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp

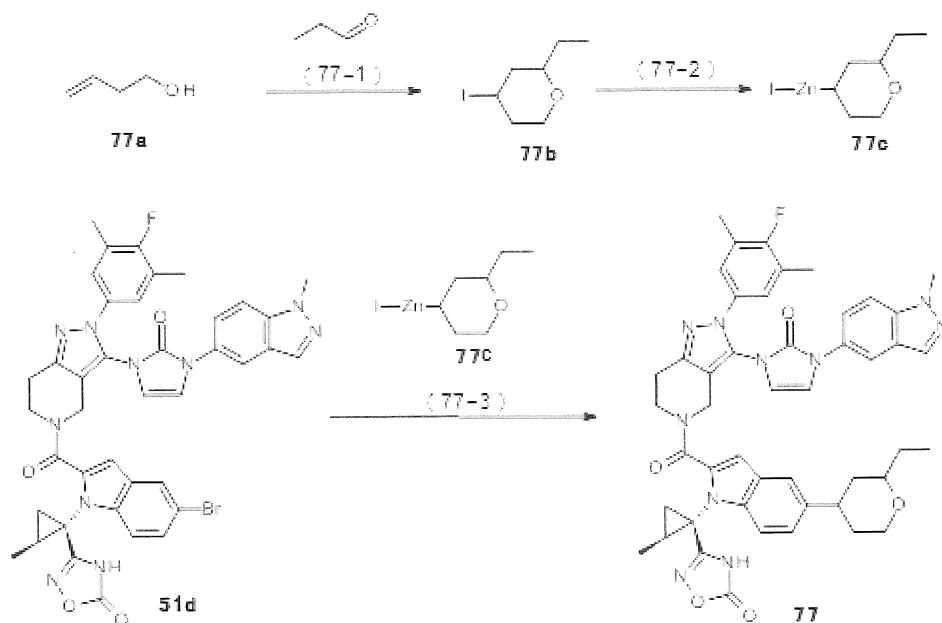
chất 76a)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 56b thu được ở Bước 56-1 và Hợp chất 6f thu được ở Bước 6-4 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-10 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 861 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,45 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-2).

<Ví dụ 77>



<Bước 77-1>

2-Etyl-4-iodooxane (Hợp chất 77b)

Bổ sung liên tiếp propionaldehyt (0,650 mL, 9,01 mmol) và lithi iodua (2,78 g, 20,8 mmol) vào dung dịch axit axetic (2,48 mL) chứa but-3-en-1-ol (0,588 mL, 6,93 mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 1 h. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng này, và tiến hành chiết bằng cách sử dụng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri thiosulfat 10% và dung dịch nước axit natri cacbonat bão hòa, tiếp theo, làm khô bằng magie sulfat. Sau khi lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm (giới hạn dưới là 150 hpa), và cặn thu được được tinh chế bằng silicagel sắc ký (etyl axetat/hexan=0:1 đến 1:9) để thu được Hợp chất 77b nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt là hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang (1,12 g, hiệu suất 67%, syn:kháng=1,00:0,45).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

syn δ : 4,31-4,23 (1H, m), 3,90-3,82 (1H, m), 3,44-3,37 (1H, m), 3,21-3,15 (1H, m), 2,37-1,38 (6H, m), 0,92 (3H, t, $J=7,4$ Hz).

kháng δ : 4,87-4,84 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,70-3,64 (1H, m), 2,37-1,38 (6H, m), 0,94 (3H, t, $J=7,6$ Hz).

<Bước 77-2>

(2-Etyloxan-4-yl)-iodo kẽm (Hợp chất 77c)

Bổ sung nhỏ giọt từ từ hỗn hợp gồm clo(trimetyl)silan (0,017 mL, 0,137 mmol) và 1,2-dibromoetan (0,012 mL, 0,137 mmol) vào DMA (0,25 mL) dung dịch chứa kẽm (102 mg, 1,56 mmol) trong môi trường nitơ trong khi duy trì nhiệt độ ở 65°C hoặc thấp hơn, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Tiếp theo, bổ sung nhỏ giọt từ từ dung dịch chứa Hợp chất 77b (300 mg, 1,25 mmol) thu được ở Bước 77-1 trong DMA (0,625 mL) vào hỗn hợp này trong khi duy trì nhiệt độ bằng 65°C hoặc thấp hơn, và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút để thu được dung dịch DMA (0,86M) chứa hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang của hợp chất 77c nêu ở đề mục này.

<Bước 77-3>

3-[(1S,2S)-1-[5-(2-Etyloxan-4-yl)-2-[2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-3-[3-(1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 77)

Bổ sung paladi(II) axetat (2,20 mg, 0,00978mmol), và 2-(2-dixyclohexylphosphanylphenyl)-1-N,1-N,3-N,3-N-tetrametylbenzen-1,3-diamin (8,54 mg, 0,020 mmol) vào DMA (0,163 mL) dung dịch chứa Hợp chất 51d (40,0 mg, 0,049 mmol) thu được ở Bước 51-4, và hỗn hợp này được loại khí dưới áp suất giảm, tiếp theo, nitơ được đưa vào bình phản ứng và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Tiếp theo, bổ sung dung dịch DMA (0,86 M, 0,398 mL, 0,342 mmol) chứa Hợp chất 77c thu được ở Bước 77-2 và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 h. Bổ sung axit formic vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp phản ứng này được được tinh chế bằng sắc ký silicagel pha đảo (axetonitril/nước, axit formic 0,1%) để thu được hỗn hợp loại syn gồm các chất đồng phân không đối quang. Hỗn hợp loại syn các chất đồng phân không đối quang được

tách thành các chất đồng phân lập thể bằng HPLC pha đảo để thu được Thực thể A vô định hình màu trắng (17,4 mg, hiệu suất 41%) và Thực thể B vô định hình màu trắng (14,9 mg, hiệu suất 37%), mà là Hợp chất 77 nêu ở đề mục này.

Điều kiện tách

Cột: CHIRALCEL OD-RH 5 μ m, 4,6 mm $\times$ 150 mm (Daicel)

Dung môi: dung dịch nước axit formic 0,1%/dung dịch axit formic 0,1% axetonitril=20/80 (hệ đồng nhất)

Lưu lượng: 1,0 mL/phút, nhiệt độ trong phòng

Thực thể A

LC/MS phổ khối: m/z 851 ($[M+H]^+$).

HPLC thời gian lưu: 4,99 phút (Điều kiện tách).

LC/MS thời gian lưu: 1,46 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

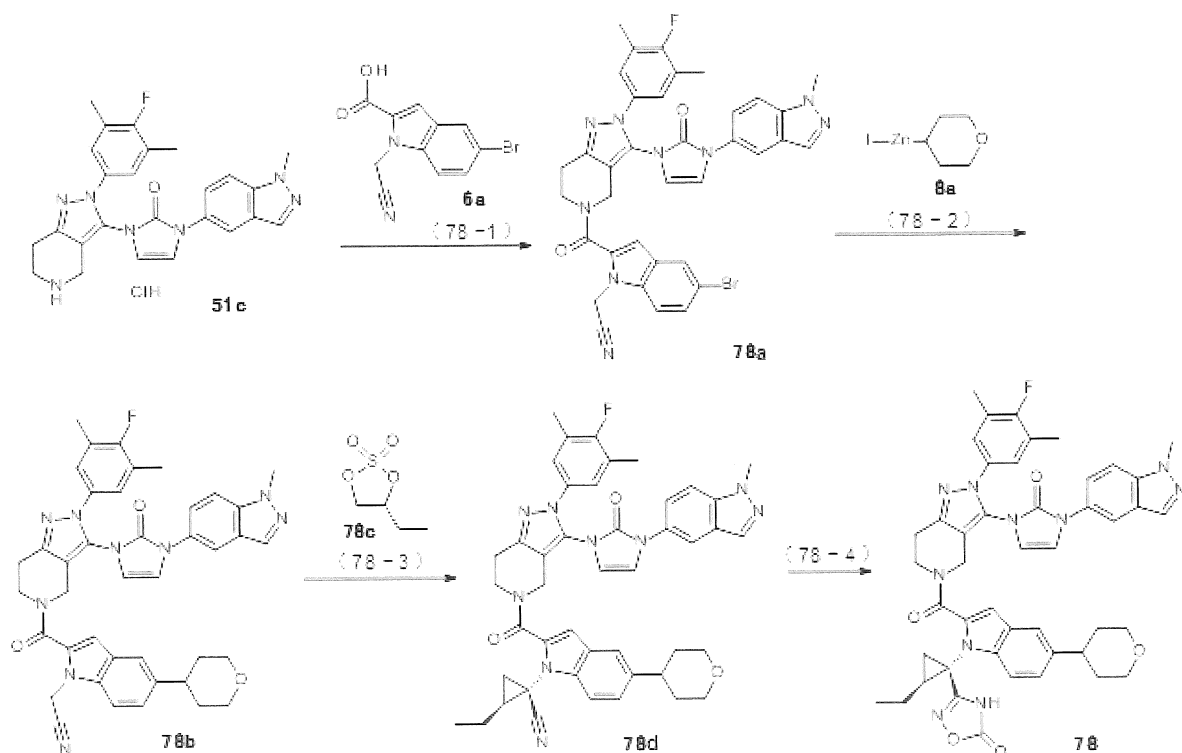
Thực thể B (Hợp chất 77)

LC/MS phổ khối: m/z 851 ($[M+H]^+$).

HPLC thời gian lưu: 6,64 phút (Điều kiện tách).

LC/MS thời gian lưu: 1,46 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Ví dụ 78> Tổng hợp 3-[(1S,2S)-2-Etyl-1-[2-[2-(4-flu-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]cyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 78)



<Bước 78-1>

2-[5-Bromo-2-[2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-3-[3-(1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]axetonitril (Hợp chất 78a)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 51c thu được ở Bước 51-3 và axit 5-bromo-1-(xyanometyl)indol-2-carboxylic (Hợp chất 6a) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-10 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 718 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,30 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 78-2>

2-[2-[2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-3-[3-(1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]axetonitril (Hợp chất 78b)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 78a thu được ở Bước 78-1 và (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)kẽm (II) iodua (Hợp chất 8a) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 8-1 của Ví dụ 8 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 724 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,21 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 78-3>

(1S,2S)-2-Etyl-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]cyclopropan-1-carbonitril (Hợp chất 78d)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 78b thu được ở Bước 78-2 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-6 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 778 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,27 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-RP).

<Bước 78-4>

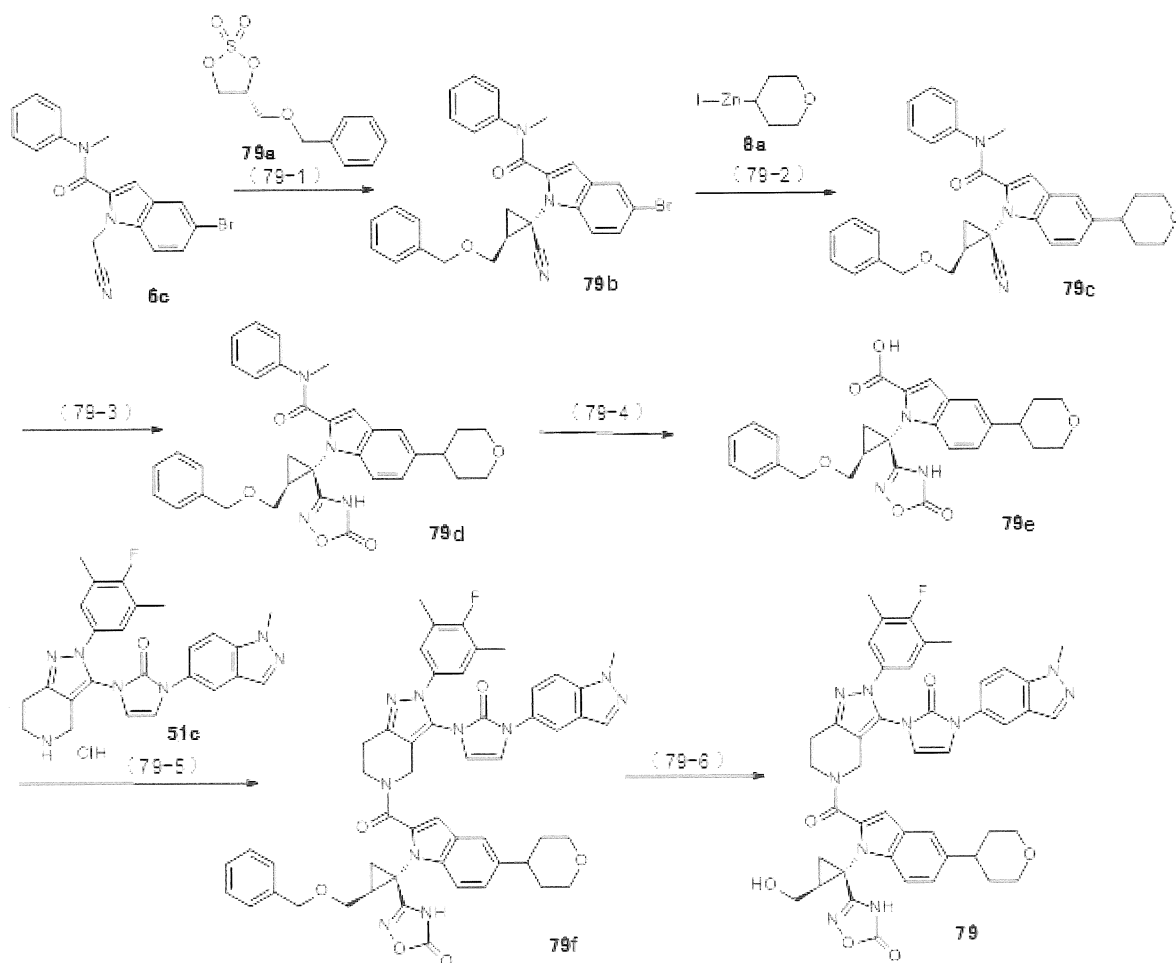
3-[(1S,2S)-2-Etyl-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]cyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 78)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 78d thu được ở Bước 78-2 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-8 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 837 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,39 phút (điều kiện phân tích: SMD-TFA05-2).

<Ví dụ 79> Tổng hợp 3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-(hydroxymethyl)cyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 79)



<Bước 79-1>

5-Bromo-1-[(1S,2S)-1-cyano-2-(phenylmethoxymethyl)cyclopropyl]-N-methyl-N-phenylindol-2-carboxamid (Hợp chất 79b)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 6c thu được ở Bước 6-1 và (4R)-4-(phenylmethoxymethyl)-1,3,2-dioxathiolan 2,2-dioxit (Hợp chất 79a) bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-6 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 514 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,48 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 79-2>

1-[(1S,2S)-1-cyano-2-(phenylmethoxymethyl)cyclopropyl]-N-methyl-5-(oxan-4-yl)-N-phenylindol-2-carboxamid (Hợp chất 79c)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 79b thu được ở Bước 79-1 và (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)kẽm (II) iodua (Hợp chất 8a) bằng cách tiến hành

các thao tác tương tự với Bước 8-1 của Ví dụ 8 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 520 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,37 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 79-3>

N-Metyl-5-(oxan-4-yl)-1-[(1S,2S)-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(phenylmethoxymethyl)cyclopropyl]-N-phenylindol-2-carboxamid (Hợp chất 79d)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 79c thu được ở Bước 79-2 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-8 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 579 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,37 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 79-4>

5-(Oxan-4-yl)-1-[(1S,2S)-1-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(phenylmethoxymethyl)cyclopropyl]indol-2-carboxylic axit (Hợp chất 79e)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 79d thu được ở Bước 79-3 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 6-4 của Ví dụ 6 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 490 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,12 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 79-5>

3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-(phenylmethoxymethyl)cyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 79f)

Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp từ Hợp chất 79e thu được ở Bước 79-4 và Hợp chất 51c thu được ở Bước 51-3 bằng cách tiến hành các thao tác tương tự với Bước 1-10 của Ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất phản ứng phù hợp.

LC/MS phổ khối: m/z 929 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,41 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA05-1).

<Bước 79-6>

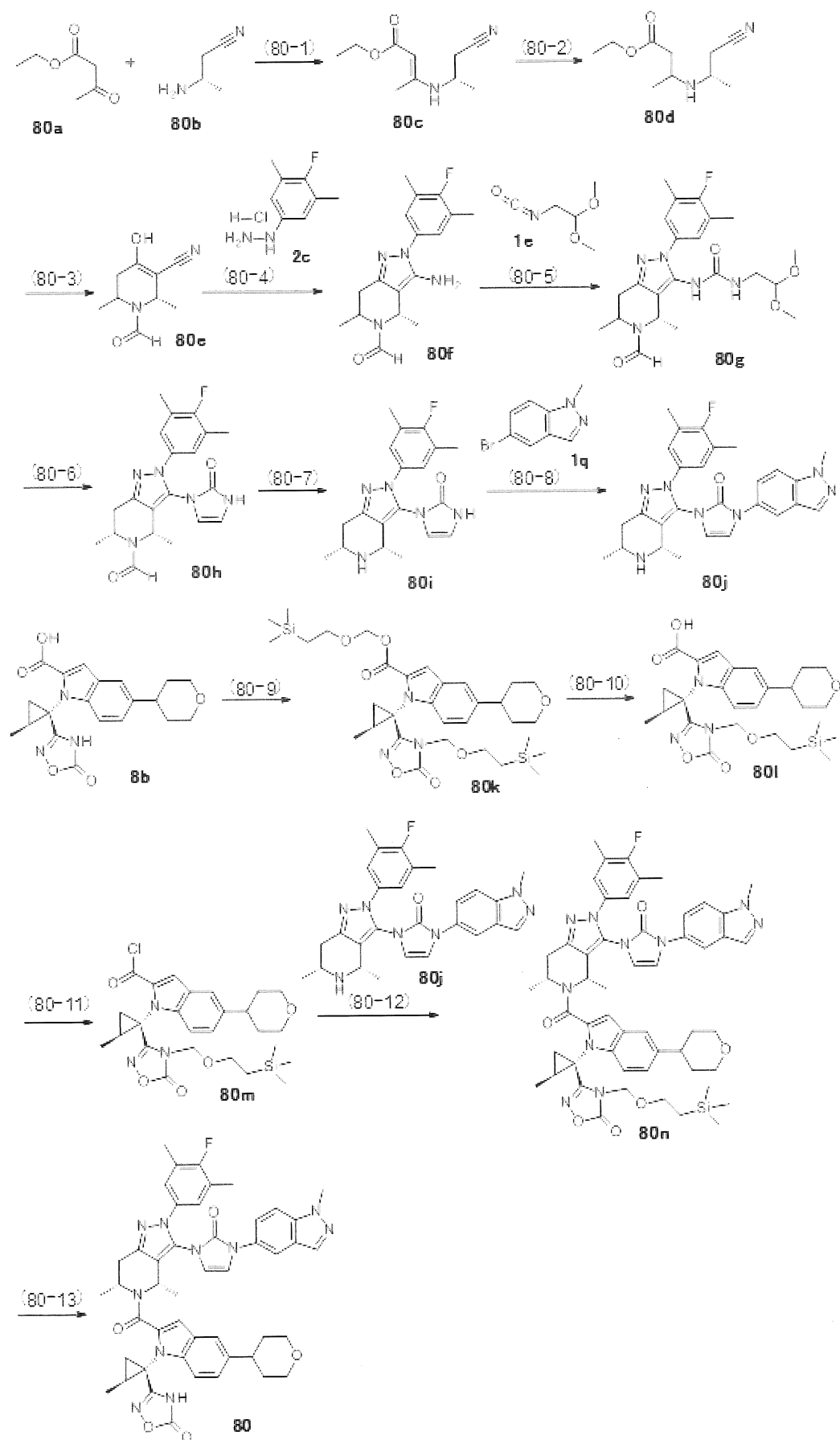
3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-(hydroxymetyl)xyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 79)

Dung dịch diclometan (0,762 mL) chứa Hợp chất 79f (35,4 mg, 0,0381mmol) thu được ở Bước 79-5 được làm mát xuống 0°C, và dung dịch hexan (0,191 mL, 0,191 mmol) chứa 1M bo triclơrua được bổ sung từ từ. Dung dịch phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 105 phút, và tiếp theo, bổ sung dung dịch natri axít cacbonat bão hòa vào dung dịch phản ứng và lớp nước được chiết bằng cách sử dụng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Sau khi lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm và cặn được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (axetonitril/nước, axít formic 0,1%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (18,5 mg, hiệu suất 50%).

LC/MS phổ khối: m/z 839 ([M+H]⁺).

LC/MS thời gian lưu: 1,20 phút (điều kiện phân tích: SMD-TFA05-1).

<Ví dụ 80> Tổng hợp 3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S,6R)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4,6-dimetyl-3-[3-(1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-metyl-xyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 80)



<Bước 80-1>

Etyl (E)-3-[[[(2S)-1-xyanopropan-2-yl]amino]but-2-enoat (Hợp chất 80c)

Bổ sung etyl 3-oxobutanoat (Hợp chất 80a, 13 g, 99,9 mmol) vào axetonitril (50 mL) dung dịch chứa (3S)-3-aminobutannitril (Hợp chất 80b, 7,0 g, 83,2 mmol) và iodin (2,12 g, 8,35 mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 h. Dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và dung môi này được loại bỏ bằng cách làm bay hơi, và tiếp theo, cặn được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (xăng/etyl axetat=1:0 đến 3:2) để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này 80c (9,5 g, hiệu suất 58%) dưới dạng chất dạng dầu màu vàng.

LC/MS phổ khối: m/z 197 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,86 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA10-1).

<Bước 80-2>

Etyl 3-[[[(2S)-1-xyanopropan-2-yl]amino]butanoat (Hợp chất 80d)

Bổ sung axit axetic (3 mL) vào diclometan (200 mL) dung dịch chứa Hợp chất 80c (10g, 51,0 mmol) thu được ở Bước 80-1 và natri triaxetoxymethydrin (43,3 g, 204 mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h. Nước và axit axetic được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và độ pH được điều chỉnh đến 5, và tiếp theo, nước lớp được chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sấy bằng cách sử dụng natri sulfat. Sau khi lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và cặn được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (xăng/etyl axetat=1:0 đến 1:4) để thu được Hợp chất nêu ở đề mục này 80d (5,5 g, hiệu suất 54%) dưới dạng chất dạng dầu màu vàng.

LC/MS thời gian lưu: 0,83 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA10-4).

<Bước 80-3>

(6S)-1-Formyl-4-hydroxy-2,6-dimetyl-3,6-dihydro-2H-pyridin-5-carbonitril (Hợp chất 80e)

Bổ sung nhỏ giọt từ từ dung dịch toluen (5 mL) chứa Hợp chất 80d (1,0 g, 5,04 mmol) thu được ở Bước 80-2 ở 80°C vào dung dịch toluen (10 mL) chứa kali tert-butoxit (680 mg, 6,06 mmol). Sau khi dung dịch được khuấy ở 80°C trong 1h, dung dịch này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng để thu được dung dịch toluen chứa (6S)-4-hydroxy-2,6-dimetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-5-carbonitril.

Bổ sung nhỏ giọt từ từ dung dịch toluen (5 mL) chứa axetic anhydrit (12,1 g, 118 mmol) vào axit formic (7,26 g) ở 0°C và khuấy ở 0°C trong 30 phút, và tiếp theo, bổ sung nhỏ giọt từ từ dung dịch toluen chứa (6S)-4-hydroxy-2,6-dimetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-5-carbonitril mà đã được điều chế. Sau khi dung dịch phản ứng được khuấy ở 110°C trong 16 h, nó được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi này bằng cách làm bay hơi, và thu được hỗn hợp (1,3 g) chứa Hợp chất 80e nêu ở đề mục này dưới dạng chất dạng dầu.

<Bước 80-4>

(4S)-3-Amino-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-4,6-dimetyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbaldehyt (Hợp chất 80f)

Dung dịch etanol (30 mL) chứa Hợp chất 80e (1,30 g, 7,21 mmol) thu được ở Bước 80-3 và (4-flo-3,5-dimetylphenyl)hydrazin hydroclorua (Hợp chất 2c, 690 mg, 3,62 mmol) được đun nóng đến 75°C và được khuấy trong 16 h. Dung dịch phản ứng này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm. Cặn được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (diclometan /metanol=1:0 đến 9:1), và Hợp chất 80f nêu ở đề mục này (2 bước từ Bước 80-3, 800 mg, hiệu suất 35%) thu được dưới dạng màu vàng chất rắn.

LC/MS phổ khối: m/z 317 ([M+H]⁺).

LC/MS thời gian lưu: 0,79 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA10-3).

<Bước 80-5>

1-(2,2-Dimetoxetyl)-3-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-5-formyl-4,6-dimetyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]ure (Hợp chất 80g)

Bổ sung 2,2-dimetoxetan-1-amin (1,14 g, 10,8 mmol) ở 0°C vào dung dịch DMA (50 mL) chứa N,N'-carbodiimidazol (1,63 g, 10,1 mmol), và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Bổ sung liên tiếp kali tert-butoxit (5,62 g, 50,1 mmol) và Hợp chất 80f (2,64 g, 8,34 mmol) thu được ở Bước 80-4 vào dung dịch này. Sau khi hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 h, bổ sung nước, và lớp nước được chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Sau khi lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, nó được làm khô bằng natri sulfat. Sau khi lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được Hợp chất 80g nêu ở đề mục này (2,80 g, hiệu suất 75%) dưới dạng

chất dạng dầu màu nâu.

LC/MS phổ khối: m/z 448 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,84 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA10-2).

<Bước 80-6>

(4S,6R)-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-4,6-dimetyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbaldehyt (Hợp chất 80h)

Dung dịch DMF (30 mL) chứa Hợp chất 80g (2,50 g, 5,59 mmol) thu được ở Bước 80-5 và axit 4-metylbenzensulfonic (1,06 g, 6,16 mmol) được đun nóng đến 80°C và khuấy trong 2 h. Sau khi dung dịch được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và lớp nước được chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và làm khô bằng natri sulfat. Sau khi lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (xăng/etyl axetat=1:0 đến 3:1), để thu được hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang (480 mg) chứa hợp chất nêu ở đề mục này (Hợp chất 80h) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC/MS phổ khối: m/z 384 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,64 phút (điều kiện phân tích: SMD-TFA05-6).

Hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang (480 mg, 5,59 mmol) chứa hợp chất nêu ở đề mục này (Hợp chất 80h: (4S,6R)-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-4,6-dimetyl-3-(2-oxo-1H-imidazol-3-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbaldehyt) được tách thành chất đồng phân lập thể bằng SFC để thu được Thực thể A (155 mg, hiệu suất 7,0%) mà là Hợp chất 80h nêu ở đề mục này và Thực thể B (270 mg, hiệu suất 12%).

Điều kiện tách SFC

Cột: CHIRALPAK AD-H, 50×500 mm, 3 μ m (Daicel)

Dung môi: siêu tới hạn cacbon dioxit/etanol=70:30 (hệ đồng nhất)

Lưu lượng: 150 mL/phút, 35°C

Bước sóng phát hiện: 254 nm

Thực thể A (Hợp chất 80h)

SFC thời gian lưu: 4,07 phút

LC/MS phổ khối: m/z 384 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 2,15 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA1060-1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ : 10,35 (1H, s), 8,24 (1H, s), 7,11 (2H, d, $J=6,3$ Hz), 6,60-6,58 (2H, m), 5,21-5,14 (1H, m), 4,46-4,21 (1H, m), 2,96-2,89 (1H, m), 2,74-2,68 (1H, m), 2,20 (6H, s), 1,27-1,13 (6H, m).

Lưu ý rằng Hợp chất 80h được xác định là chất đồng phân R từ kết quả thu được bằng 2D-NOESY cấu hình lập thể của nó là cấu hình cis.

Thực thể B

SFC thời gian lưu: 5,60 phút

LC/MS phổ khối: m/z 384 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 2,16 phút (điều kiện phân tích: SMD-FA1060-1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ : 10,35 (1H, s), 8,31 (1H, s), 7,08 (2H, d, $J=6,3$ Hz), 6,61-6,54 (2H, m), 5,39 (1H, q, $J=6,9$ Hz), 3,89-3,84 (1H, m), 2,90 (1H, dd, $J=3,3, 15,6$ Hz), 2,59-2,51 (1H, m), 2,20 (6H, d, $J=2,1$ Hz), 1,55 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 1,18 (3H, d, $J=6,6$ Hz).

<Bước 80-7>

3-[(4S,6R)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4,6-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-1H-imidazol-2-on (Hợp chất 80i)

Bổ sung dung dịch natri hydroxit 5M (0,261 mL) vào dung dịch ethanol (1,0 mL) chứa Hợp chất 80h (100 mg, 0,261 mmol) thu được ở Bước 80-6, và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 10 h. Sau khi hỗn hợp này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 60 h, bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa và hỗn hợp này được chiết bằng cách sử dụng etyl axetat để tổng hợp Hợp chất 80i nêu ở đề mục này (79%, 73 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LC/MS phổ khối: m/z 356 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,44 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-2).

<Bước 80-8>

1-[(4S,6R)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4,6-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-3-(1-metylindazol-5-yl)imidazol-2-on (Hợp chất 80j)

Bổ sung đồng iodua (I) (4,02 mg, 0,021 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào

huyền phù N-methylpiperazin (0,188 mL) chứa Hợp chất 80i (15 mg, 0,042 mmol) thu được ở Bước 80-7, 5-bromo-1-metylinđazol (Hợp chất 1q, 10,7 mg, 0,051 mmol), (1S,2S)-1-N,2-N-dimetylxyclohexan-1,2-diamin (6,00 mg, 0,042 mmol), và kali cacbonat (17,5 mg, 0,127 mmol), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở 130°C trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng này được được tinh chế bằng sắc ký silicagel pha đảo (axetonitril/nước, axit formic 0,1%) và cô ở điều kiện áp suất giảm. Bổ sung dung dịch nước axit natri cacbonat bão hòa vào cặn, và tiến hành chiết bằng cách sử dụng etyl axetat, và tiếp theo, lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được Hợp chất 80j nêu ở đề mục này (17,4 mg, hiệu suất 85%).

LC/MS phổ khối: m/z 486 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 0,51 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-2).

<Bước 80-9>

2-Trimetylsilyletoxymetyl 5-(oxan-4-yl)-1-[(1S,2S)-2-[5-oxo-4-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-metylxyclopropyl]indol-2-carboxylat (Hợp chất 80k)

Bổ sung natri hydrua 55 % trọng lượng (34,1 mg, 0,782 mmol) và 2-(trimetylsilyl)etoxymetylclorua (0,116 mL, 0,652 mmol) vào DMF (2,6 mL) dung dịch chứa Hợp chất 8b (100 mg, 0,261 mmol) thu được ở Bước 8-1, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa, và tiến hành chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Tiếp theo, cặn thu được sau khi nồng độ được được tinh chế bằng sắc ký cột pha bình thường (etyl axetat/hexan) để thu được Hợp chất 80k nêu ở đề mục này (147 mg, hiệu suất 88%) dưới dạng chất dạng gồm màu vàng.

LC/MS thời gian lưu: 1,21 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-2).

<Bước 80-10>

Axit 5-(Oxan-4-yl)-1-[(1S,2S)-1-[5-oxo-4-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-metylxyclopropyl]indol-2-carboxylic (80l)

Bổ sung phức magie bromua/dietyl ete (295 mg, 1,14 mmol) vào dung dịch diclometan (2,3 mL) chứa Hợp chất 80k (147 mg, 0,228 mmol) thu được ở Bước 80-9 và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 6,5 h. Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ

trong phòng và khuấy trong 30 phút, và tiếp theo, bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Tiếp theo, tiến hành chiết bằng cách sử dụng ethyl axetat, và sản phẩm thu được được cô, và tiếp theo, cạn được pha loãng với DMSO và nước và tinh chế bằng sắc ký pha đảo (axetonitril/nước, axit formic 0,1%) để tổng hợp Hợp chất 80l nêu ở đề mục này (60 mg, hiệu suất 51%).

LC/MS phổ khối: m/z 512 ($[M-H]^-$).

LC/MS thời gian lưu: 1,03 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA05-2).

<Bước 80-11>

5-(Oxan-4-yl)-1-[(1S,2S)-2-[5-oxo-4-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylcyclopropyl]indol-2-carbonylchlorua (Hợp chất 80m)

Bổ sung 1-clo-N,N,2-trimethylprop-1-en-1-amin (0,0057 mg, 0,043 mmol) vào dung dịch axetonitril (0,36 mL) chứa Hợp chất 80l (18 mg, 0,036 mmol) thu được ở Bước 80-10 và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h, và tiếp theo, nó được cô để thu được sản phẩm thô của Hợp chất 80m nêu ở đề mục này. Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

<Bước 80-12>

3-[(1S,2S)-2-[2-[(4S,6R)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-4,6-dimethyl-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylcyclopropyl]-4-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 80n)

Hợp chất 80m thu được ở Bước 80-11 được hòa tan trong THF (0,717 mL), và Hợp chất 80j (19,1 mg, 0,036 mmol) thu được ở Bước 80-8 và N,N-diisopropyletylamin (0,0188 mL, 0,108 mmol) được bổ sung vào dung dịch này, tiếp theo, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 22 h, và tiếp theo, metanol và axit formic được bổ sung vào. Hỗn hợp này được cô, và cạn được pha loãng với DMSO và nước và tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (axetonitril/nước, axit formic 0,1%) để tổng hợp Hợp chất 80n nêu ở đề mục này (32 mg, hiệu suất 91%).

LC/MS phổ khối: m/z 982 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,12 phút (điều kiện phân tích: SQD-FA50-1).

<Bước 80-13>

3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S,6R)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-4,6-dimethyl-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one (Hợp chất 80)

Bổ sung axit axetic (0,0019 mL, 0,033 mmol) vào THF (0,326 mL) dung dịch chứa Hợp chất 80n (32 mg, 0,033 mmol) thu được ở Bước 80-12 và dung dịch THF (0,065 mL, 0,065 mmol) tetrabutylamoni florua 1M, và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 66 h. Axit axetic (0,0019 mL, 0,033 mmol) và dung dịch THF (0,065 mL, 0,065 mmol) of 1M tetrabutylamoni florua được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 23,5 h. Ngoài ra, bổ sung dung dịch THF (0,065 mL, 0,065 mmol) chứa tetrabutylamoni florua 1M, tiếp theo, hỗn hợp này được khuấy trong 7 h, và tiếp theo, bổ sung axit formic. Sau khi cô, hỗn hợp này được pha loãng với DMSO và nước và tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (axetonitril/nước, axit formic 0,1%) để tổng hợp Hợp chất 80 nêu ở đề mục này (18 mg, hiệu suất 65%).

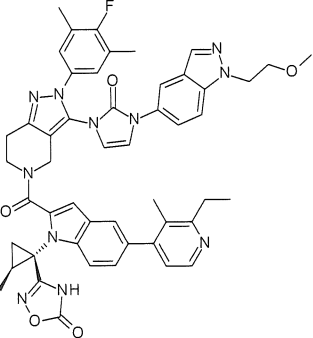
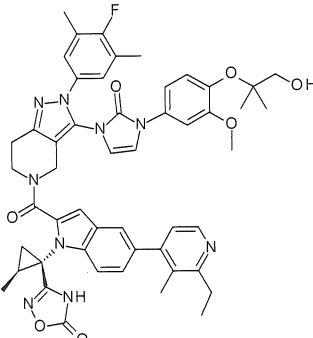
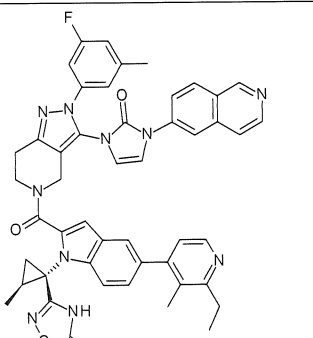
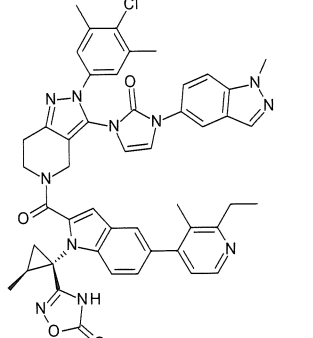
LC/MS phổ khối: m/z 851 ($[M+H]^+$).

LC/MS thời gian lưu: 1,42 phút (điều kiện phân tích: SMD-TFA05-1).

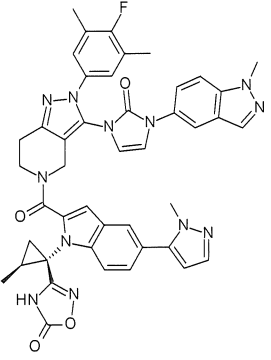
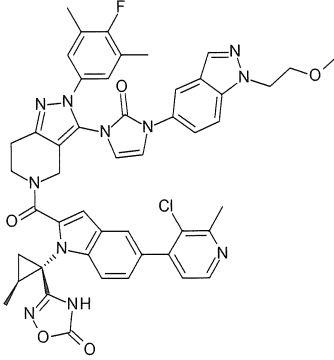
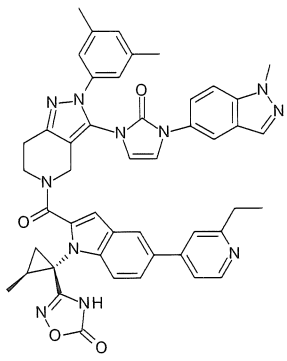
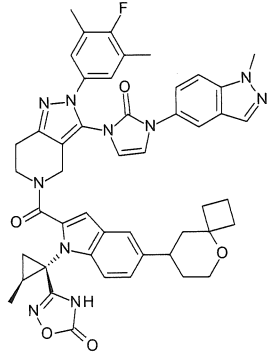
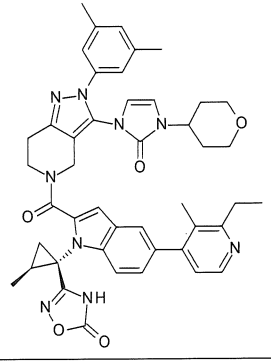
Hợp chất ví dụ từ 101 đến 159 được thể hiện trong Bảng 2-7 dưới đây thu được tương tự với Ví dụ từ 1 đến 80.

[Bảng 2-7]

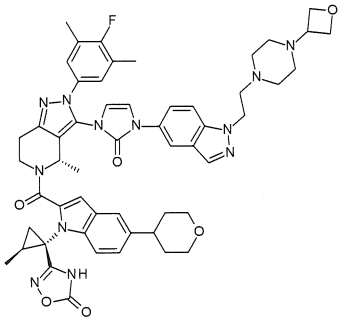
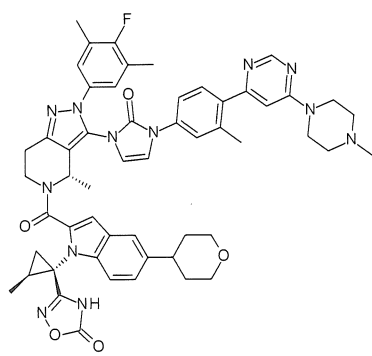
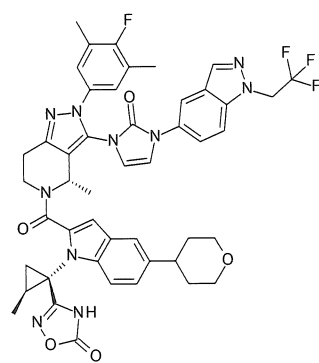
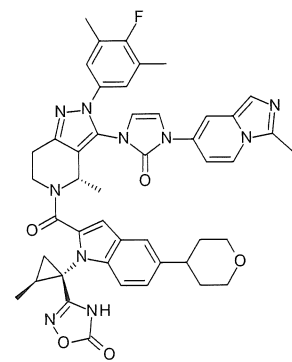
Bảng 2-7. Hợp chất ví dụ từ 101 đến 159 thu được

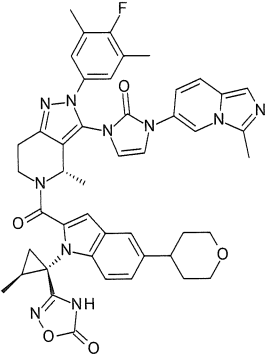
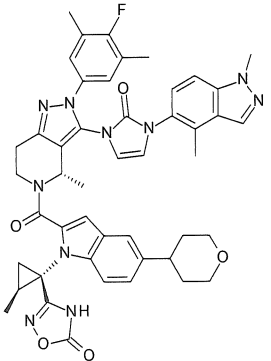
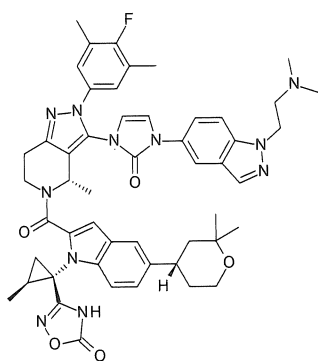
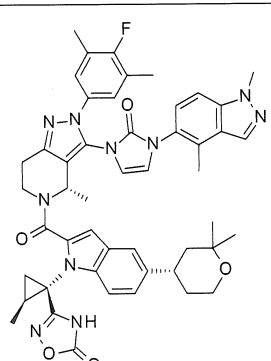
Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Hợp chất	Điều kiện phân tích	LC/MS thời gian lưu (phút)	LC/MS phổ khối (m/z)
101		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-ethyl-3-methylpyridin-4-yl)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[1-(2-methoxyethyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,16	902 ([M+H] ⁺)
102		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-ethyl-3-methylpyridin-4-yl)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[4-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)oxy-3-methoxyphenyl]-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,17	922 ([M+H] ⁺)
103		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-ethyl-3-methylpyridin-4-yl)-2-[2-(3-fluoro-5-methylphenyl)-3-(3-isoquinolin-6-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	0,96	841 ([M+H] ⁺)
104		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-chloro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(2-ethyl-3-methylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,20	875 ([M+H] ⁺)

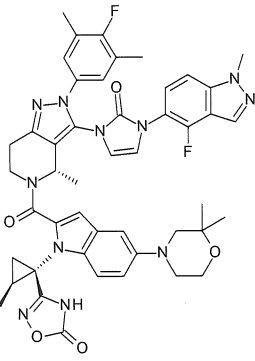
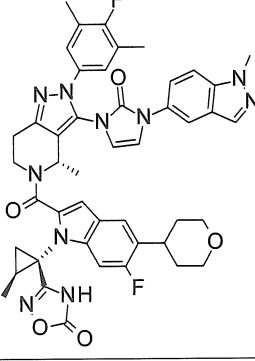
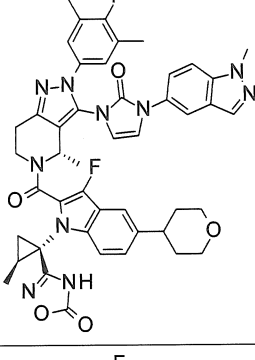
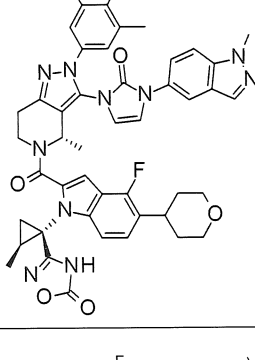
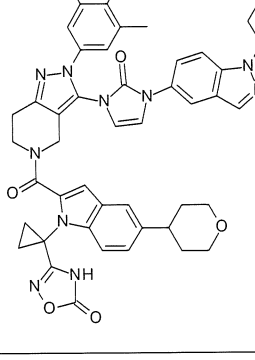
105		3-[(1S,2S)-1-[2-[3-[3-(1,3-dimethyl-2-oxoquinolin-6-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-2-(3-methylphenyl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(2-etyl-3-methylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,16	867 ([M+H] ⁺)
106		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(2,6-dimethylpyridin-4-yl)-3-[3-(1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(2-etyl-3-methylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	0,86	841 ([M+H] ⁺)
107		3-[(1S,2S)-1-[5-(2,3-dimethylpyridin-4-yl)-2-[2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-metyl-2-oxoquinolin-6-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,09	871 ([M+H] ⁺)
108		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(2-flo-3-methylphenyl)-3-[3-[1-(2-metoxetyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(2-metoxetyl-3-methylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,38	890 ([M+H] ⁺)
109		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(4-flo-1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,34	841 ([M+H] ⁺)

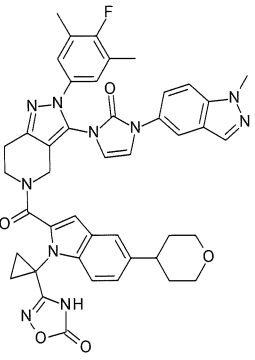
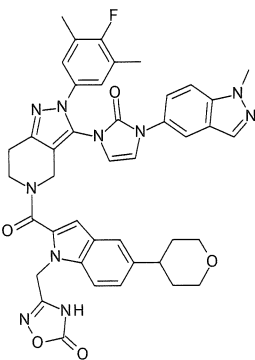
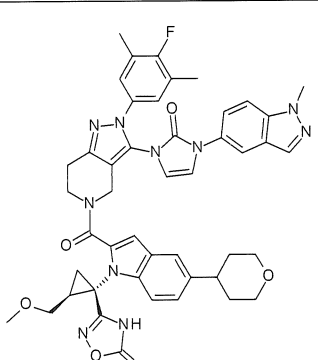
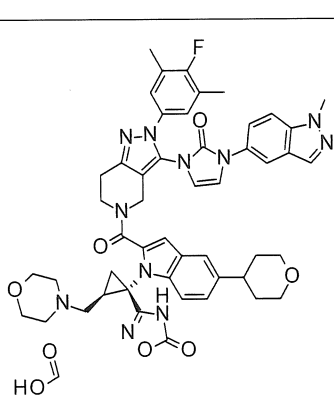
110		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(2-methylpyrazol-3-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,30	820 ([M+H] ⁺)
111		3-[(1S,2S)-1-[5-(3-chloro-2-methylpyridin-4-yl)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[1-(2-methoxyethyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,24	908 ([M+H] ⁺)
112		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(2-ethylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-FA05-3	0,95	826 ([M+H] ⁺)
113		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(5-oxaspiro[3,5]nonan-8-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-2	1,47	863 ([M+H] ⁺)
114		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(oxan-4-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(2-ethyl-3-methylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,07	795 ([M+H] ⁺)

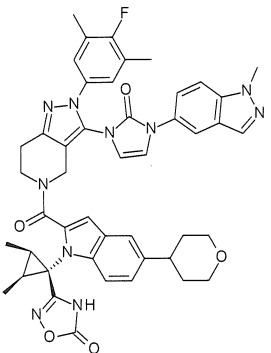
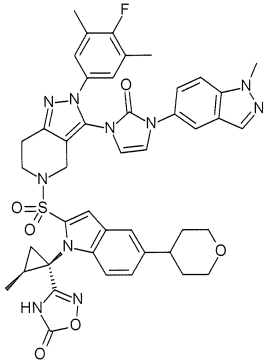
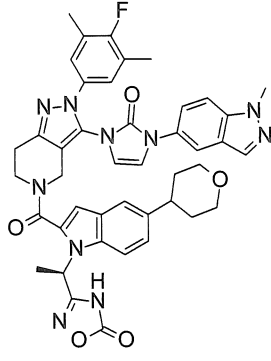
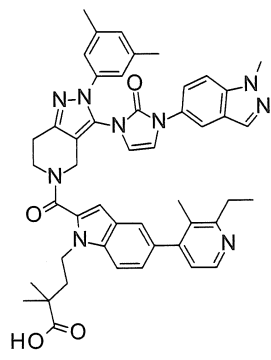
115		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-6-methyl-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(2-ethyl-3-methylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,17	854 ([M+H] ⁺)
116		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-2	1,39	837 ([M+H] ⁺)
117		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[1-(2-hydroxyethyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,27	867 ([M+H] ⁺)
118		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-[3-[4-(oxan-4-yl)phenyl]-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,49	867 ([M+H] ⁺)
119		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-[1-(3S)-1-acetylpyrrolidin-3-yl]indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,29	934 ([M+H] ⁺)

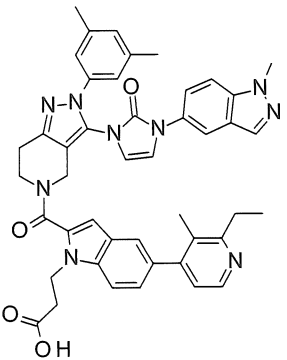
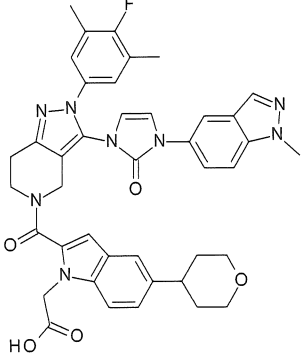
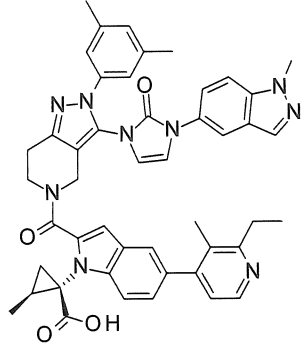
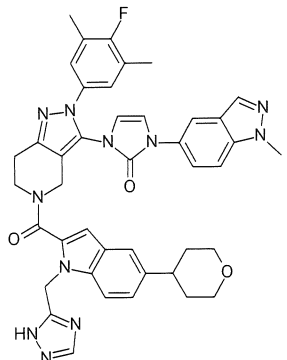
120		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-metyl-3-[3-[1-[2-[4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl]etyl]indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,08	992 ([M+H] ⁺)
121		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-metyl-3-[3-[3-metyl-4-[6-(4-metyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-4-yl]phenyl]-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	0,96	973 ([M+H] ⁺)
122		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-metyl-3-[2-oxo-3-[1-(2,2,2-trifloetyl)indazol-5-yl]imidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,45	905 ([M+H] ⁺)
123		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-metyl-3-[3-(3-metylimidazo[1,5-a]pyridin-7-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,07	837 ([M+H] ⁺)

124		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-[3-(3-methylimidazo[1,5-a]pyridin-6-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,07	837 ([M+H] ⁺)
125		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(1,4-dimety lindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,37	851 ([M+H] ⁺)
126		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-[1-[2-(dimetylamino)etyl]indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-[(4S)-2,2-dimetyloxan-4-yl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,15	922 ([M+H] ⁺)
127		3-[(1S,2S)-1-[2-[(4S)-3-[3-(1,4-dimety lindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-[(4S)-2,2-dimetyloxan-4-yl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,44	879 ([M+H] ⁺)

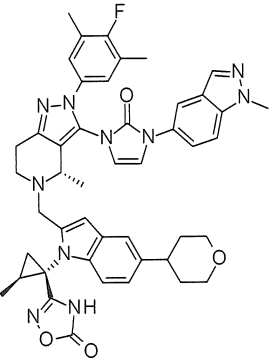
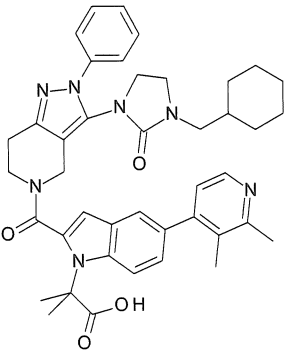
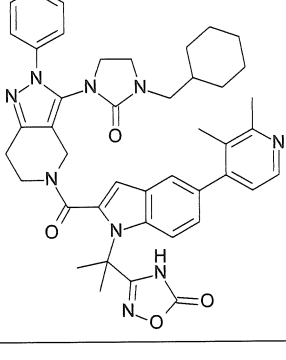
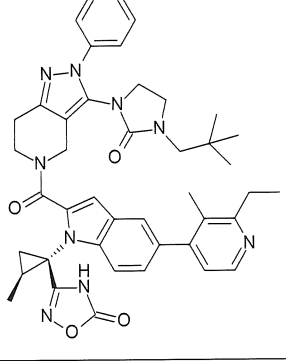
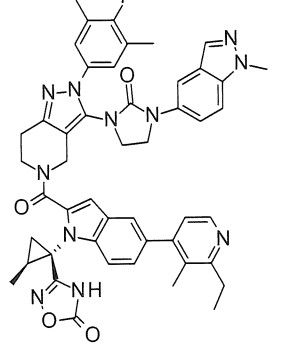
128		3-[(1S,2S)-1-[5-(2,2-dimethylmorpholin-4-yl)-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(4-fluoro-1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,30	884 ([M+H] ⁺)
129		3-[(1S,2S)-1-[6-fluoro-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,38	855 ([M+H] ⁺)
130		3-[(1S,2S)-1-[3-fluoro-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,40	855 ([M+H] ⁺)
131		3-[(1S,2S)-1-[4-fluoro-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,38	855 ([M+H] ⁺)
132		3-[1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-[1-(2-methoxyethyl)indazol-5-yl]-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]xyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-2	1,28	853 ([M+H] ⁺)

133		3-[1-[2-[2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]xyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-2	1,26	809 ([M+H] ⁺)
134		3-[[2-[2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]metyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-2	1,18	783 ([M+H] ⁺)
135		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-(metoxymetyl)xyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-2	1,30	853 ([M+H] ⁺)
136		3-[(1S,2R)-1-[2-[2-(4-flo-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-(morpholin-4-ylmetyl)xyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on; axit formic	SMD-TFA05-1	1,04	908 ([M+H] ⁺)

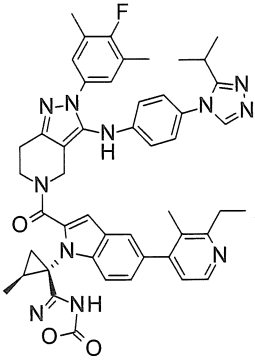
137		3-[(2S,3R)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2,3-dimethylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-2	1,39	837 ([M+H] ⁺)
138		3-[(1R,2S)-1-[2-[[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]sulfonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	1,28	859 ([M+H] ⁺)
139		3-[(1R)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]ethyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-2	1,28	797 ([M+H] ⁺)
140		4-[2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(2-ethyl-3-methylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2,2-dimethylbutanoic acid	SMD-FA05-3	0,90	816 ([M+H] ⁺)

141		3-[2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(2-ethyl-3-methylpyridin-4-yl)indol-1-yl]propanoic acid	SMD-TFA05-3	1,02	774 ([M+H] ⁺)
142		2-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]acetic acid	SMD-TFA05-2	1,21	743 ([M+H] ⁺)
143		(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(2-ethyl-3-methylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-methylcyclopropan-1-carboxylic acid	SMD-TFA05-3	1,08	800 ([M+H] ⁺)
144		1-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-5-[5-(oxan-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-5-ylmethyl)indol-2-carbonyl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-3-(1-methylindazol-5-yl)imidazol-2-on	SMD-TFA05-1	1,10	766 ([M+H] ⁺)

145		1-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-5-[1-[(1S,2S)-2-methyl-1-(5-sulfanylidene-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)xyclopropyl]-5-(oxan-4-yl)indol-2-carbonyl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-3-(1-methylindazol-5-yl)imidazol-2-on	SMD-TFA05-2	1,45	839 ([M+H] ⁺)
146		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-thiadiazol-5-on	SMD-TFA05-2	1,46	839 ([M+H] ⁺)
147		1-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-5-[1-[(1S,2S)-2-methyl-1-(1H-tetrazol-5-yl)xyclopropyl]-5-(oxan-4-yl)indol-2-carbonyl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-3-yl]-3-(1-methylindazol-5-yl)imidazol-2-on	SMD-TFA05-2	1,26	807 ([M+H] ⁺)
148		(1S,2S)-1-[2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methyl-N-methylsulfonylxyclopropyl-1-carboxamit	SMD-TFA05-1	1,31	860 ([M+H] ⁺)

149		3-[(1S,2S)-1-[2-[[4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-4-methyl-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl]methyl]-5-(oxan-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-2	1,17	823 ([M+H] ⁺)
150		2-[2-[3-[3-(xyclohexylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl]-2-phenyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(2,3-dimethylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-methylpropanoic acid	SMD-TFA05-3	1,13	714 ([M+H] ⁺)
151		3-[2-[2-[3-[3-(xyclohexylmethyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl]-2-phenyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(2,3-dimethylpyridin-4-yl)indol-1-yl]propan-2-yl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,10	755 ([M+H] ⁺)
152		3-[(1S,2S)-1-[2-[3-[3-(2,2-dimethylpropyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl]-2-phenyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]-5-(2-ethyl-3-methylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,11	754 ([M+H] ⁺)
153		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-ethyl-3-methylpyridin-4-yl)-2-[2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazolidin-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,15	860 ([M+H] ⁺)

154		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(4-imidazol-1-ylphenyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(2-etyl-3-methylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-1	0,86	854 ([M+H] ⁺)
155		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazolidin-1-yl]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(2-etyl-3-methylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,14	842 ([M+H] ⁺)
156		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-(5-imidazol-1-yl-3-oxo-1H-isoindol-2-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(2-etyl-3-methylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-FA05-3	0,79	825 ([M+H] ⁺)
157		3-[(1S,2S)-1-[2-[2-(3,5-dimethylphenyl)-3-[N,3-dimetyl-4-(3-propan-2-yl-1,2,4-triazol-4-yl)anilino]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]-5-(2-etyl-3-metylpyridin-4-yl)indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,10	856 ([M+H] ⁺)
158		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-etyl-3-metylpyridin-4-yl)-2-[2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-3-[N-metyl-4-(2-propan-2-ylimidazol-1-yl)anilino]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-methylxyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-TFA05-3	1,05	859 ([M+H] ⁺)

159		3-[(1S,2S)-1-[5-(2-ethyl-3-methylpyridin-4-yl)-2-[2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-3-[4-(3-propan-2-yl-1,2,4-triazol-4-yl)anilino]-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on	SMD-FA05-3	0,91	846 ([M+H] ⁺)
-----	---	---	------------	------	---------------------------

<Ví dụ 160> Điều chế tinh thể muối mononatri hydrat của Hợp chất 1

Bổ sung axetonitril (3,02 mL) vào 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimetyloxan-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-3-[3-(4-flo-1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-4-metyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-cacbonyl]indol-1-yl]-2-metylxcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất 1, 1005,5 mg) thu được trong Ví dụ từ 1 để hòa tan Hợp chất ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch nước natri hydroxit 5M (0,495 mL) và tinh thể mầm của muối natri hydrat của Hợp chất 1 được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Tert-Butylmetyl ete (3,02 mL) cũng được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h, và tiếp theo, bổ sung tert-butylmetyl ete (9,05 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h để thu được các tinh thể muối natri hydrat của hợp chất nêu ở đề mục này (1007,0 mg) dưới dạng các tinh thể dạng bột (Mẫu 160a). Lưu ý rằng tinh thể mầm thu được bằng phương pháp sau.

DMSO (0,244 mL) và dung dịch nước natri hydroxit 2M (0,032 mL) được bổ sung vào Hợp chất 1 (26,9 mg). Dung dịch này (0,030 mL) được được làm đông khô nhanh ở -20°C trong 2 ngày. Bổ sung axetonitril (0,015 mL) vào sản phẩm đã làm đông khô nhanh thu được, và hỗn hợp này được khuấy bằng cách lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày, và tiếp theo, bổ sung tert-butylmetyl ete (0,015 mL), và hỗn hợp này được khuấy bằng cách lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 12 ngày để thu được các tinh thể muối natri hydrat của Hợp chất 1 dưới dạng các tinh thể dạng bột (Mẫu 160b).

<Ví dụ 161> Điều chế tinh thể của Hợp chất ví dụ 66

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-Dimetyloxan-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-flo-3,5-dimetylphenyl)-4-metyl-3-[3-(1-metylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-6,7-dihydro-

4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất ví dụ 66, 400,3 mg) được tạo huyền phù trong etanol (8,00 mL), mà vào đó tinh thể mầm của Hợp chất ví dụ 66 được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 5 phút. Sau khi huyền phù này được khuấy ở 50°C trong 1 h, nó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 h để thu được các tinh thể (381,1 mg) của Hợp chất ví dụ 66 dưới dạng các tinh thể dạng bột (Mẫu 161a). Lưu ý rằng tinh thể mầm thu được bằng phương pháp sau.

Hợp chất ví dụ 66 (31,8 mg) được tạo huyền phù trong etanol (0,636 mL), và khuấy ở 80°C. Sau khi huyền phù được khuấy ở 40°C trong 1 h, nó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 22 h để thu được các tinh thể (24,2 mg) của Hợp chất ví dụ 66 dưới dạng các tinh thể dạng bột (Mẫu 161b).

<Ví dụ 162> Điều chế tinh thể muối hemicanxi hydrat của Hợp chất ví dụ 67

Etanol (5,60 mL) và dung dịch nước natri hydroxit 2M (0,75 mL) được bổ sung vào 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimethyloxan-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(4-fluoro-1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-on (Hợp chất ví dụ 67, 1120 mg) và Hợp chất này được hòa tan ở nhiệt độ trong phòng. 1,26 M dung dịch nước canxi axetat (0,68 mL), tinh thể mầm của muối canxi hydrat của Hợp chất ví dụ 67 và nước (0,68 mL) được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h. Ngoài ra, bổ sung nước (1,2 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h, và tiếp theo, bổ sung nước (2,3 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h để thu được các tinh thể muối canxi hydrat (973,0 mg) của Hợp chất ví dụ 67 dưới dạng các tinh thể dạng bột (Mẫu 162a). Lưu ý rằng tinh thể mầm thu được bằng phương pháp sau.

Hợp chất ví dụ 67 (69,0 mg) được hòa tan trong DMSO (0,229 mL), và bổ sung canxi metoxyetoxit 1,06M (0,147 mL). Dung dịch này (0,015 mL) được làm đông khô nhanh ở -20°C trong 2 ngày. Bổ sung hỗn hợp nước-axetonitril (3:1, 0,015 mL) vào sản phẩm đã làm đông khô nhanh thu được, và hỗn hợp này được

khuấy bằng cách lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 7 ngày để thu được các tinh thể muối canxi hydrat của Hợp chất ví dụ 67 dưới dạng các tinh thể dạng bột (Mẫu 162b).

<Ví dụ 163> Phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột

Các tinh thể muối natri hydrat (Mẫu 160a và 160b) của Hợp chất 1 thu được trong Ví dụ 160, các tinh thể (Mẫu 161a và 161b) của Hợp chất ví dụ 66 thu được trong Ví dụ 161, các tinh thể muối canxi hydrat (Mẫu 162a và 162b) của Hợp chất ví dụ 67 thu được trong Ví dụ 162 được cho chạy phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột bằng phương pháp đo sau. Kết quả được thể hiện trên các hình từ Fig. 1 đến Fig. 6.

Thiết bị đo: D8 Discover với nhiễu xạ kế GADDS CS (Bruker AXS)

Anot: Cu

Điện thế: 40 kV

Dòng điện: 40 mA

Khoảng quét: 5-25,3°

Độ dài bước: 0,02°

<Ví dụ 164> Phân tích nhiệt trọng/nhiệt vi sai

Mỗi tinh thể muối natri hydrat của Hợp chất 1 (Mẫu 160a) và tinh thể muối canxi hydrat của Hợp chất ví dụ 67 (Mẫu 162a) được cho qua phân tích nhiệt trọng/nhiệt vi sai bằng phương pháp đo sau. Kết quả được thể hiện trên Fig. 7 và Fig. 8. Lưu ý rằng Mẫu 160a được loại nước ở khoảng 110°C và không thể hiện điểm chảy rõ ràng. Tương tự, Mẫu 162a được loại nước ở khoảng 240°C và không thể hiện điểm chảy rõ ràng.

Thiết bị đo: EXSTAR TG/DTA6200R (Seiko Instruments Inc. (Tên công ty hiện tại: Hitachi High-Tech Science Corporation))

Khoảng đo: 30-350°C

Tốc độ gia nhiệt: 10°C/phút

Khí quyển: Nitơ

<Ví dụ 165> Xác định hàm lượng nước Karl Fischer

Tỷ lệ hàm lượng nước trong tinh thể muối natri hydrat của Hợp chất 1 (Mẫu 160a) và tinh thể muối canxi hydrat (Mẫu 162a) của Hợp chất ví dụ 67 được đo được bằng cách sử dụng thiết bị ẩm kế Karl Fischer so màu (Metrohm, 756 KF Coulometer).

Kết quả là 7,4% với Mẫu 160a và 6,2% với Mẫu 162a.

Từ Kết quả của Ví dụ 164 và Ví dụ 165, đã khẳng định được rằng nước có mặt trong tinh thể muối natri hydrat của Hợp chất 1 và tinh thể muối canxi hydrat của Hợp chất ví dụ 67 chủ yếu là nước ở dạng tinh thể.

<Ví dụ thử nghiệm 1> Đo mức độ hoạt hóa tín hiệu cAMP in vitro của Hợp chất trên GLP1R ở người

<Peptit>

GLP-1 ở người (7-37) được lấy từ PEPTIDE INSTITUTE, INC., và được hòa tan trong dung dịch nước muối đệm phosphat đến nồng độ 200 μ M, tiếp theo, bảo quản trong tủ lạnh ở -80°C.

<Dòng tế bào>

Dòng tế bào biểu hiện ổn định GLP1R ở người (hGLP1R-HEK293) được được sử dụng trong thử nghiệm. Các tế bào được nuôi cấy trong môi trường Eagle biến tính Dulbecco (DMEM) chứa 10% huyết thanh bào thai bê (Sigma-Aldrich), 100 đơn vị/mL penicillin G và 100 μ g/mL streptomycin sulfat (Gibco), và 500 μ g/mL Geneticin (Gibco), trong môi trường ẩm ướt chứa 5% CO₂, ở 37°C.

<Thử nghiệm cAMP>

hGLP1R-HEK293 được cấy vào đĩa 96 lỗ với mật độ $2,0 \times 10^4$ tế bào mỗi lỗ và nuôi cấy qua đêm. Môi trường nuôi cấy các tế bào được thay đổi bằng 50 μ L Môi trường A (DMEM, 20 mM HEPES, 0,05% BSA, 0,5 mM 3-isobutyl-1-metyl-xanthin) vào ngày tiếp theo, và các tế bào được ủ ở 37°C trong 30 phút. Tiếp theo, bổ sung 50 μ L Môi trường B (DMEM, 20 mM HEPES, 0,05% BSA, 0,5 mM 3-isobutyl-1-metyl-xanthin) chứa GLP-1 hoặc hợp chất, và các tế bào được ủ ở 37°C trong 30 phút nữa. Tiếp theo, bổ sung 100 μ L dung dịch đệm phân giải thử nghiệm (Applied Bioscience), và các tế bào được ủ ở 37°C trong 30 phút. Nồng độ cAMP được định lượng bằng cách sử dụng kit cAMP HiRange (Cisbio Bioassays).

<Tính toán EC₅₀>

Bằng cách thiết lập nồng độ cAMP khi GLP-1 ở người (7-37) được đưa vào hoạt động ở nồng độ 1 nM đến 100%, nồng độ cAMP của mỗi lỗ được chuyển hóa thành tỷ lệ phản ứng (%). Bằng cách sử dụng phép phân tích hồi quy 4 thông số XLfit

(ver 5.4.0.8), đường cong đáp ứng liều của mỗi Hợp chất ví dụ được tạo ra, và nồng độ tác dụng bán tối đa (50%) (EC₅₀) được tính. Kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

[Bảng 3]

Bảng 3. EC₅₀ của mỗi Hợp chất ví dụ

Ví dụ số	EC ₅₀ (nM)	Ví dụ số	EC ₅₀ (nM)	Ví dụ số	EC ₅₀ (nM)
1	8,8	28	1,9	55	3,7
2	5,6	29	1,4	56	3,4
3	6,1	30	1,4	57	8,1
4	12	31	0,74	58	7,6
5	6,1	32	0,94	59	1,5
6	2,9	33	1,6	60	4,9
7	3,2	34	3,0	61	1,6
8	2,5	35	3,2	62	1,1
9	1,8	36	2,1	63	1,1
10	2,8	37	2,5	64	2,0
11	1,1	38	1,7	65	3,5
12	2,7	39	1,0	66	0,81
13	3,7	40	2,2	67	1,2
14	2,3	41	2,4	68	1,8
15	2,2	42	1,9	69	2,8
16	0,51	43	1,5	70	1,5
17	1,0	44	1,5	71	1,3
18	1,3	45	1,6	72	2,3
19	1,3	46	3,3	73	2,5
20	1,9	47	2,0	74	6,2
21	1,6	48	3,0	75	6,2
22	2,3	49	3,8	76	2,4
23	1,8	50	2,9	77	1,4
24	2,5	51	8,7	78	3,6
25	4,0	52	6,7	79	2,4
26	0,77	53	2,9	80	2,4
27	2,3	54	3,9		

<Ví dụ thử nghiệm 2>: Tác dụng thúc đẩy việc tiết insulin và giảm glucoza huyết

Dung dịch chứa Hợp chất ví dụ 67 (thành phần dung môi: PEG400 (10 % thể tích): propylen glycol (10 % thể tích): 100 mM dung dịch đệm glyxin-NaOH, pH=9,0 (80 % thể tích)) được dùng trong tĩnh mạch cho khỉ đực trong điều kiện gây mê, trong 40 phút liên tục, và đạt được nồng độ thuốc ổn định trong huyết tương là 0,94, 1,6 hoặc 4,8 nmol/L. Tương tự, dung dịch chứa exenatit (dung môi: Tween 0,05%/PBS(-)), mà là thuốc đối chứng, được dùng theo cách tương tự, và đạt được nồng độ thuốc ổn định trong huyết tương là 9,2 hoặc 23,9 pmol/L. Với nhóm đối chứng dùng chất dẫn thuốc, sẽ dùng dung môi của Hợp chất ví dụ 67. Tiếp theo, dung dịch glucoza 50% (lượng glucoza dùng so với khỉ: 0,5 g/kg) được dùng trong tĩnh mạch và mẫu máu được lấy 5 phút hoặc 10 phút một lần để đo nồng độ insulin và glucoza trong huyết tương. Diện tích dưới đường cong được tính từ khoảng thời gian của mỗi thông số sau khi dùng thuốc để đánh giá tác dụng thúc đẩy tiết insulin và tác dụng giảm glucoza huyết.

Trong nhóm được dùng Hợp chất ví dụ 67, độ tăng diện tích dưới đường cong của insulin (Fig. 9) và độ giảm diện tích dưới đường cong của glucoza trong huyết tương (Fig. 10) theo kiểu phụ thuộc liều, quan sát được ở nồng độ ổn định trong huyết tương nằm trong khoảng từ 0,94 đến 4,8 nmol/L. Độ tăng tương tự về diện tích dưới đường cong của insulin (Fig. 9) và độ giảm diện tích dưới đường cong của glucoza trong huyết tương (Fig. 10) cũng quan sát được với nhóm được dùng exenatit (thuốc đối chứng) ở nồng độ ổn định trong huyết tương nằm trong khoảng từ 9,2 đến 23,9 pmol/L bằng cách dùng liên tục trong tĩnh mạch.

Lưu ý rằng 9,2 pmol/L (38,5 pg/mL) exenatit là gần với giới hạn dưới của khoảng nồng độ điều trị (50-350 pg/mL) exenatit ở người bệnh đái tháo đường (Drug interview form, Byetta hypodermic injection 5 µg Pen 300, Byetta hypodermic injection 10 µg Pen 300, September 2016 (revised ver. 9)). Kết quả này chỉ ra rằng Hợp chất ví dụ 67 có tác dụng thúc đẩy tiết insulin và tác dụng giảm glucoza huyết tương đương với exenatit, ở nồng độ huyết tương là 1,6 nmol/L hoặc cao hơn.

<Ví dụ thử nghiệm 3>: Tác dụng gây chán ăn

Hợp chất ví dụ 67 được dùng qua đường miệng cho khỉ đực, trong 5 ngày liên

tiếp, và đánh giá tác dụng của nó đối với sự hấp thụ thức ăn trong 90 phút từ 3 h sau khi dùng hàng ngày. Tương tự, exenatit, mà là thuốc đối chứng, được dùng dưới da trong 5 ngày liên tiếp, và đánh giá tác dụng của nó đối với sự hấp thụ thức ăn trong 90 phút từ 30 phút sau khi dùng. Với nhóm đối chứng dùng chất dẫn thuốc, nó được dùng cả dung môi để dùng qua đường miệng của Hợp chất ví dụ 67 (DMSO (10 % thể tích): Cremophor EL (10 % thể tích): PEG 400 (15 % thể tích): 100 mM dung dịch đệm glyxin-NaOH, pH 10 (65 % thể tích), 1 mL/kg) và dung môi để dùng exenatit dưới da (0,05 % trọng lượng/thể tích Tween/PBS(-), 0,1 mL/kg). Vào cùng thời điểm, dung môi để dùng dưới da được dùng bổ sung cho nhóm được dùng Hợp chất ví dụ 67 (nồng độ của thuốc được dùng, 0,05 hoặc 0,1 mg/mL), và dung môi để dùng qua đường miệng được dùng bổ sung cho nhóm được dùng exenatit (nồng độ của thuốc được dùng, 3 hoặc 6 µg/mL).

Hợp chất ví dụ 67 ức chế sự hấp thụ thức ăn theo kiểu phụ thuộc liều (Fig. 11A). Mức độ ức chế gần như tương đương với thuốc đối chứng exenatit (Fig. 11B). Nồng độ thuốc trong huyết tương (trị số trung bình $\pm$ sai số chuẩn) ngay sau khi đo độ hấp thụ thức ăn trong nhóm là $8,0 \pm 1,0$ nM (0,05 mg/kg nhóm) và $16,3 \pm 2,3$ nM (0,1 mg/kg nhóm) với nhóm được dùng Hợp chất ví dụ 67 và $91 \pm 8,5$ pM (0,3 µg/kg nhóm) và $199 \pm 13,1$ pM (0,6 µg/kg nhóm) với nhóm được dùng exenatit.

<Ví dụ thử nghiệm 4> Dược động học của các hợp chất

Sau khi dùng qua đường miệng (dùng qua ống thông bằng cách sử dụng ống thông dạ dày) huyền phù tinh thể muối canxi hydrat (Mẫu 162a) (liều lượng: 0,05, 0,15, 0,45 và 1,35 mg/kg) được điều chế từ Hợp chất ví dụ 67 thu được trong Ví dụ 162 cho khi đực ($n=2$ đối với mỗi liều lượng), liên tiếp lấy máu từ tĩnh mạch để thu được huyết tương. Nồng độ của thuốc trong huyết tương được xác định bằng sắc ký phổ khối tandem chất lỏng. Giới hạn dưới của việc định lượng là 0,3 ng/mL. Profin thời gian của nồng độ thuốc trong huyết tương được thể hiện trên Fig. 12 và thời gian để đạt nồng độ thuốc tối đa của thuốc trong huyết tương (T_{max}), nồng độ tối đa của thuốc trong huyết tương (C_{max}) và diện tích dưới đường cong nồng độ huyết tương thời gian của thuốc đến 24 h sau khi dùng (AUC_{0-24h}) được thể hiện trong Bảng 4.

Trong toàn bộ các liều lượng, nồng độ của thuốc trong huyết tương đạt đến $C_{\max}$ vào thời điểm 2 h sau khi dùng qua đường miệng, và tiếp theo, độ giảm theo kiểu profin thời gian tương tự. Độ tăng việc tiếp xúc với thuốc trong huyết tương ở các liều lượng 0,05, 0,15, 0,45 và 1,35 mg/kg (tỷ lệ liều lượng: 1:3:9:27) gần như tỷ lệ với độ tăng liều lượng (tỷ lệ $C_{\max}$: 1,0:4,3:6,7:31, tỷ lệ AUC_{0-24h} : 1,0:5,7:8,8:44). Điều đó cho thấy hợp chất theo sáng chế được hấp thụ tỷ lệ theo liều lượng trong ruột non và được thanh thải.

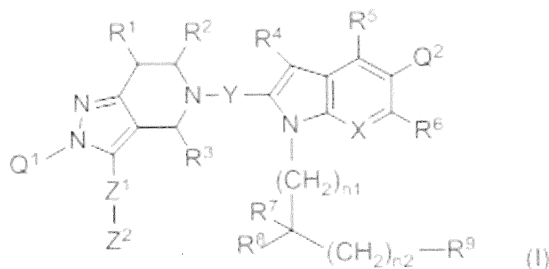
[Bảng 4]

Bảng 4. $T_{\max}$, $C_{\max}$, và AUC_{0-24h} sau khi dùng hợp chất theo sáng chế qua đường miệng cho khỉ đực

Liều lượng		$T_{\max}$	$C_{\max}$		AUC_{0-24h}	
(mg/kg)	(tỷ lệ)	(h)	(ng/mL)	(tỷ lệ)	(ng.h/mL)	(tỷ lệ)
0,05	1,0	2,0	4,78	1,0	23,7	1,0
0,15	3,0	2,0	20,7	4,3	135	5,7
0,45	9,0	2,0	32,0	6,7	208	8,8
1,35	27	2,0	148	31	1040	44

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó, X là $-N=$ hoặc $-CR^a=$; R^a được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, và C_{1-6} alkyl;

Y được chọn từ $-C(=O)-$, $-CHR-$, và $-S(=O)_2-$; R là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

Q^1 là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó C_{6-10} aryl và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh được thế tùy ý bằng một đến năm phần tử thế độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{1-6} alkyl (trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen), và C_{1-6} alkoxy;

Q^2 là heterocyclyl có 3 đến 12 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, trong đó heterocyclyl có 3 đến 12 cạnh và heteroaryl có 5 đến 10 cạnh được thế tùy ý bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{1-6} alkyl (trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen), C_{1-6} alkoxy, và $-NR^{Qa}R^{Qb}$, và hai nhóm C_{1-6} alkyl cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành C_{3-8} vòng cacbon; và R^{Qa} và R^{Qb} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, C_{1-6} alkyl, và $(C_{1-6} \text{ alkyl})\text{carbonyl}$;

mỗi gốc R^1 , R^2 và R^3 độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C_{1-6} alkyl (trong đó, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, C_{1-6} alkoxy, và hydroxy);

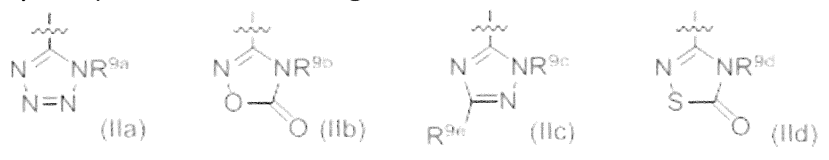
R^4 , R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, và C_{1-6} alkyl;

R^7 và R^8 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhân C_{3-8} xycloalkan, trong đó C_{3-8} xycloalkyl được tạo thành như vậy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều

hydroxy;

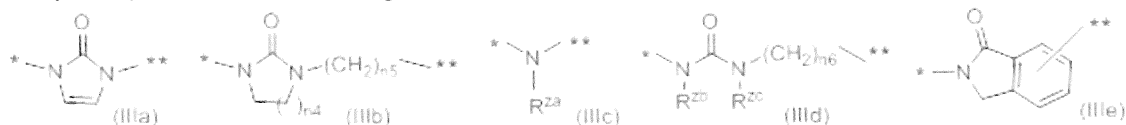
n_1 là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3; n_2 là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5;

R^9 được chọn từ nhóm có công thức (IIa), (IIb), (IIc), (IIId):



$-\text{CO}_2R^{9f}$, và $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{9g}R^{9h}$; và mỗi gốc R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , R^{9d} , và R^{9g} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, C_{1-6} alkyl (trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế độc lập được chọn từ nguyên tử halogen và C_{1-6} alkoxy), và $(\text{C}_{1-6}$ alkyl)cacbonyl; R^{9e} là nguyên tử hydro, hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; R^{9f} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6} alkyl; R^{9h} là nguyên tử hydro, C_{1-6} alkyl, $(\text{C}_{1-6}$ alkyl)cacbonyl, xyano, hoặc $-\text{S}(=\text{O})_{n_3}-R^{9i}$; n_3 là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2; và R^{9i} là C_{1-6} alkyl;

Z^1 được chọn từ nhóm có công thức (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), và (IIIe):



trong đó R^{2a} được chọn từ nguyên tử hydro, C_{1-6} alkyl, và $(\text{C}_{1-6}$ alkyl)cacbonyl; R^{2b} và R^{2c} độc lập nguyên tử hydro hoặc C_{1-6} alkyl; n_4 là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3; n_5 và n_6 độc lập số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 10 (* là vị trí gắn kết với cấu trúc pyrazolopyridin, và ** là vị trí gắn kết với Z^2);

Z^2 được chọn từ i) C_{3-15} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-\text{NR}^{zd}R^{ze}$, ii) C_{6-10} aryl tùy ý được thế bằng một đến ba phân tử thế độc lập được chọn từ Nhóm C, và iii) heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một đến ba phân tử thế độc lập được chọn từ Nhóm D:

Nhóm C: a) nguyên tử halogen,

b) $-\text{NR}^{zd2}R^{ze2}$; trong đó R^{zd2} và R^{ze2} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, C_{1-6} alkyl và $(\text{C}_{1-6}$ alkyl)cacbonyl, trong đó C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-6} alkoxy,

c) $-\text{S}(=\text{O})_{n_7}-R^{zh1}$; trong đó n_7 là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2, R^{zh1} là

C₁₋₆ alkyl,

d) C₁₋₆ alkyl;

e) C₁₋₆ alkoxy; trong đó C₁₋₆ alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy,

f) heteroaryl có 5 đến 10 cạnh; trong đó heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ -NR^{zk1}R^{zl1}, trong đó R^{zk1} và R^{zl1} độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và C₁₋₆ alkyl;

Nhóm D: a) oxo,

b) nguyên tử halogen,

c) C₁₋₆ alkyl; trong đó C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nguyên tử halogen, hydroxy, C₁₋₆ alkoxy, và heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh, trong đó heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C₁₋₆ alkyl, và

d) heteroxyclyl có 3 đến 12 cạnh;

muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này.

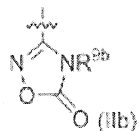
2. Hợp chất theo điểm 1, muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này, trong đó Q¹ là phenyl hoặc pyridyl, và phenyl hoặc pyridyl là được thế bằng một đến bốn phần tử thế độc lập được chọn từ nguyên tử halogen và C₁₋₆ alkyl.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này, trong đó Y là -C(=O)-.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này, trong đó R¹ là nguyên tử hydro.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này, trong đó cả n1 và n2 cùng là 0.

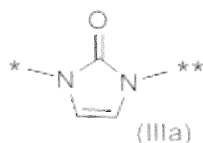
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này, trong đó R⁹ có công thức (IIb):



7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, muối của nó, hoặc solvat

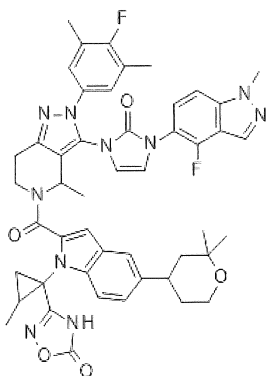
của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này, trong đó X là -N=, -CH=, hoặc -CF=.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này, trong đó Z^1 có công thức (IIIa):

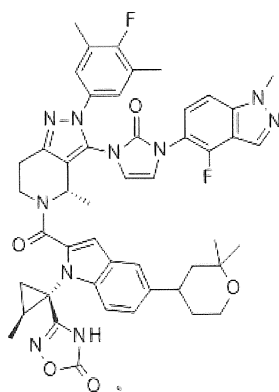


trong đó * là vị trí gắn kết với cấu trúc pyrazolopyridin, và ** là vị trí gắn kết với Z^2 .

9. Hợp chất theo điểm 1, muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối của hợp chất có công thức:



10. Hợp chất theo điểm 9, muối của nó, hoặc solvat của hợp chất hoặc muối của hợp chất có công thức:



11. Muối hemicanxi hydrat của hợp chất theo điểm 10.

12. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, muối của nó, hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối của hợp chất này làm hoạt chất.

Fig. 1

Mẫu 160a

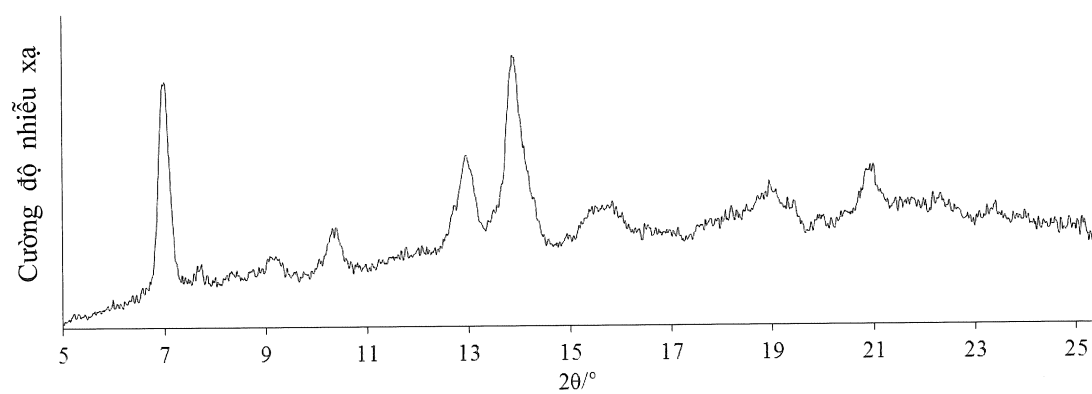


Fig. 2

Mẫu 160b

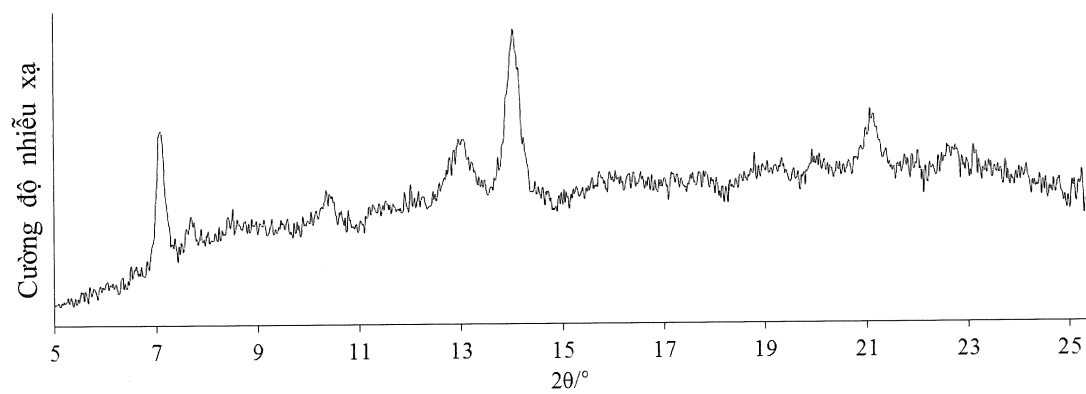


Fig. 3

Mẫu 161a

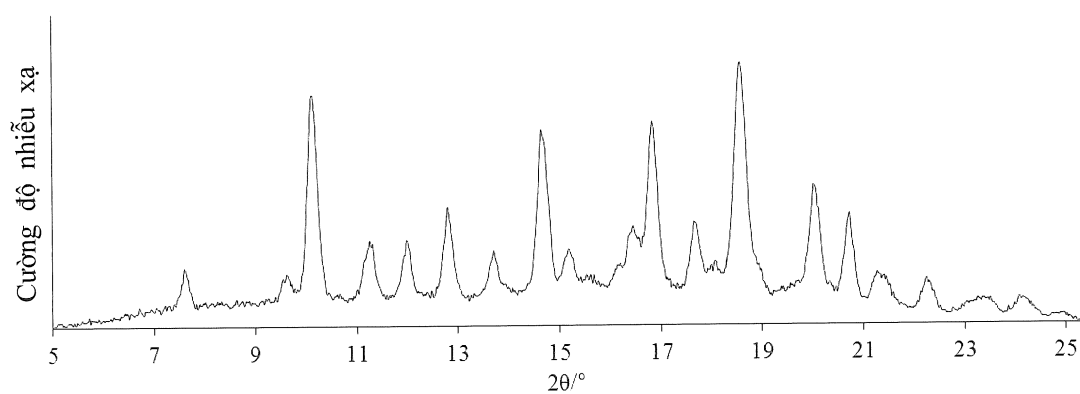


Fig. 4

Mẫu 161b

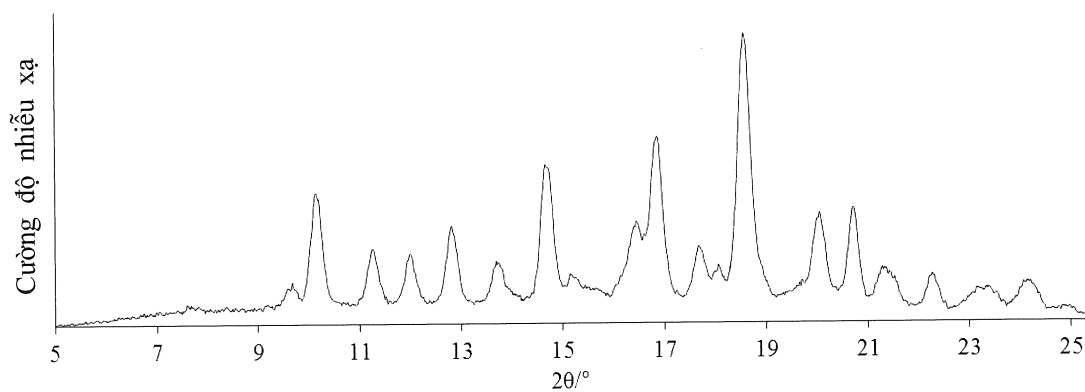


Fig. 5

Mẫu 162a

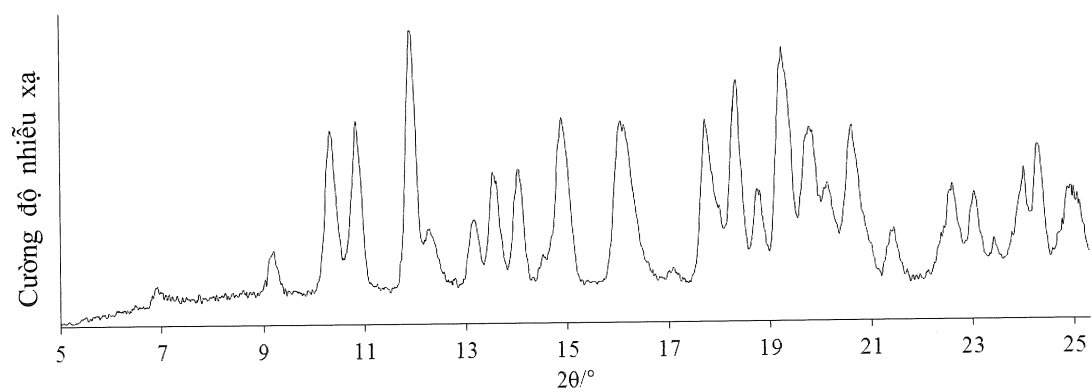


Fig. 6

Mẫu 162b

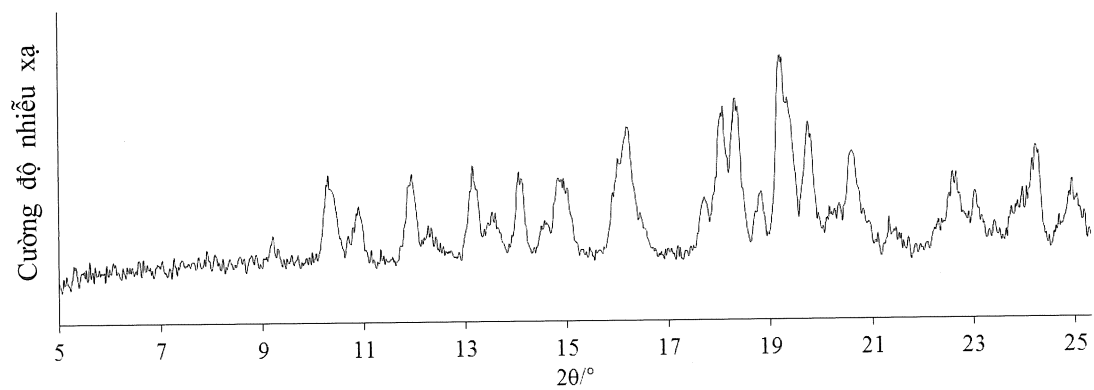


Fig. 7

Mẫu 160a

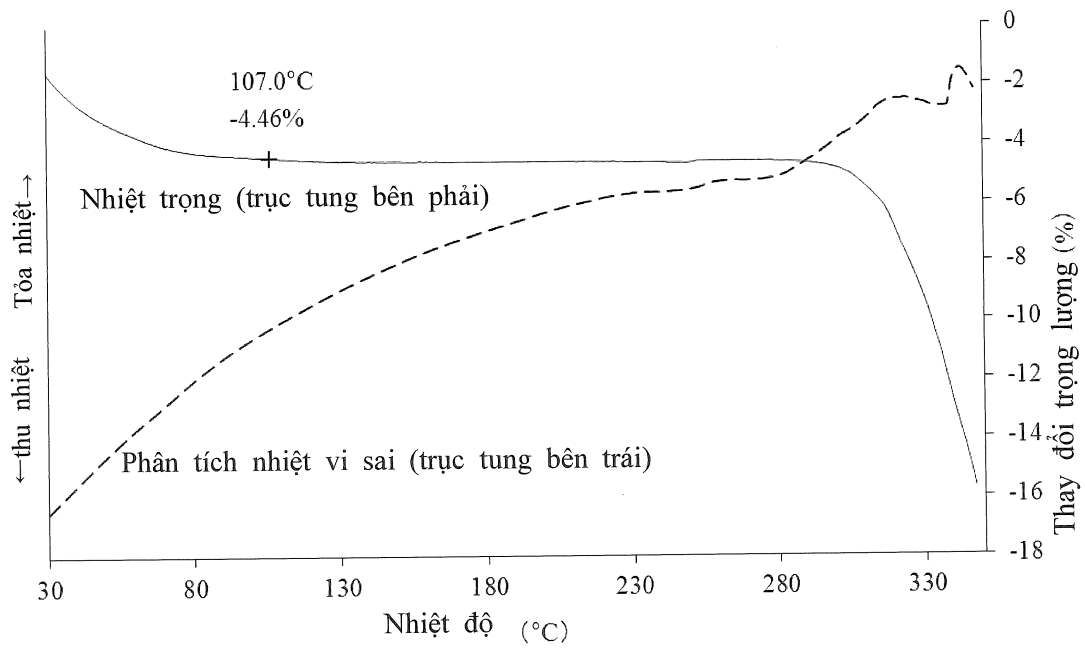


Fig. 8

Mẫu 162a

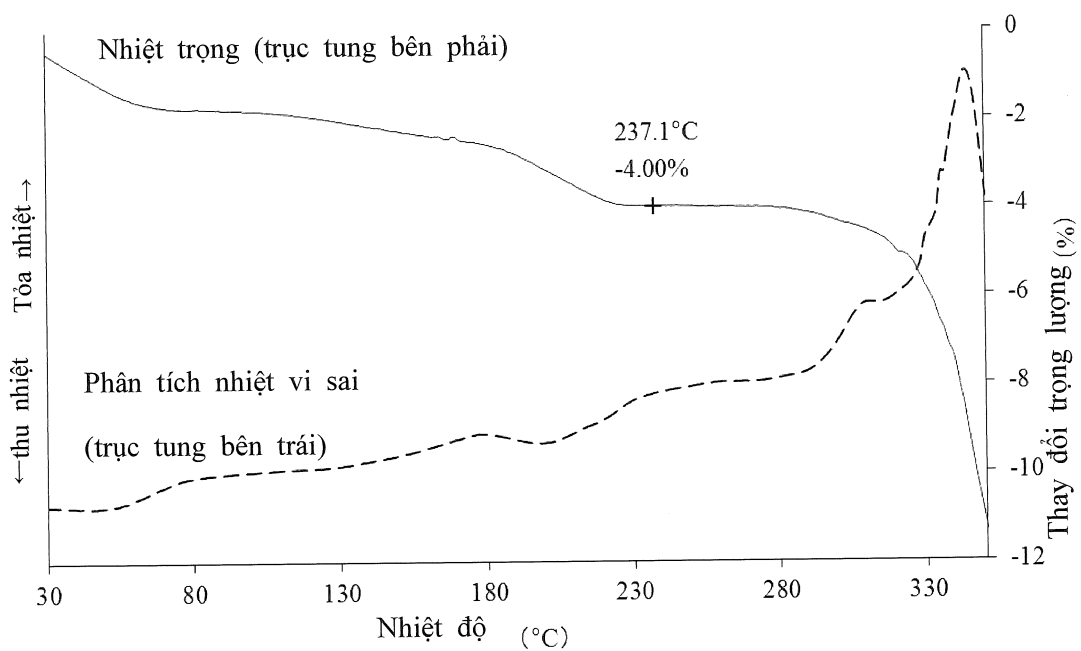


Fig. 9

Trị số trung bình $\pm$ sai số chuẩn

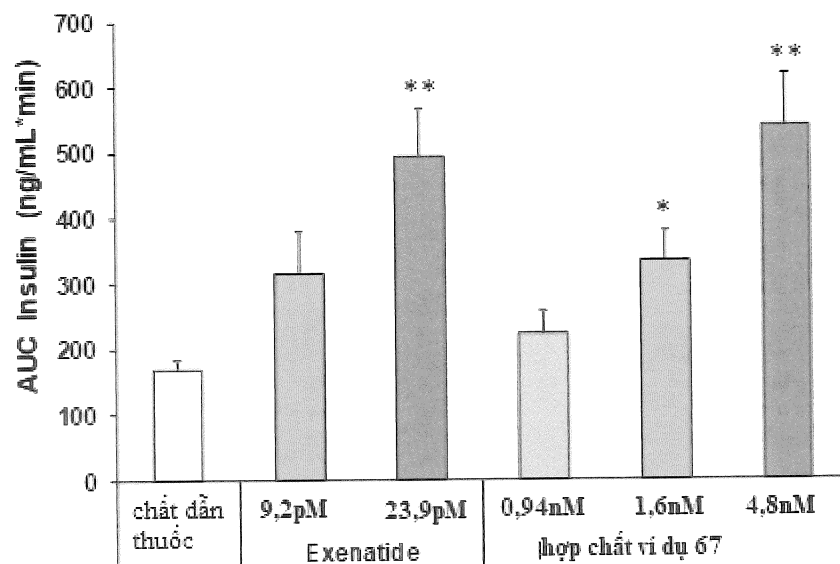


Fig. 10

Trị số trung bình $\pm$ sai số chuẩn

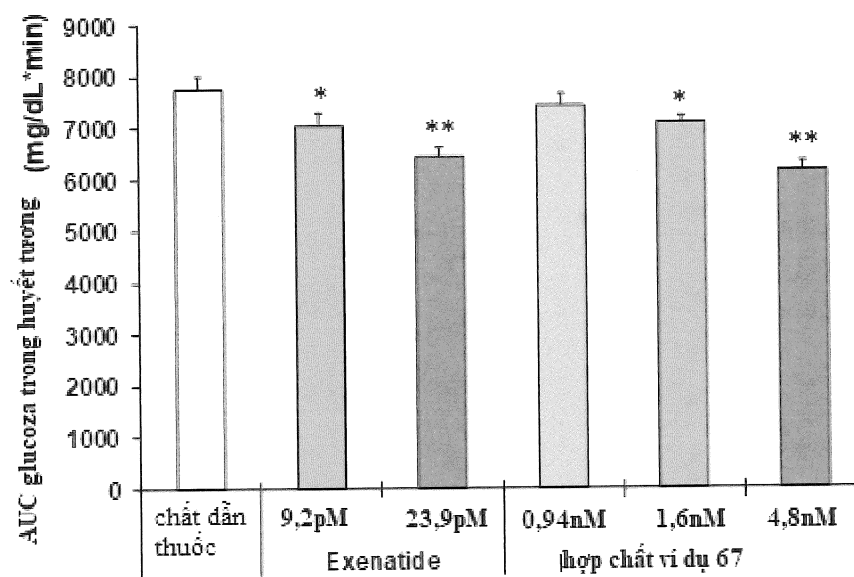


Fig. 11

Trị số trung bình $\pm$ sai số chuẩn

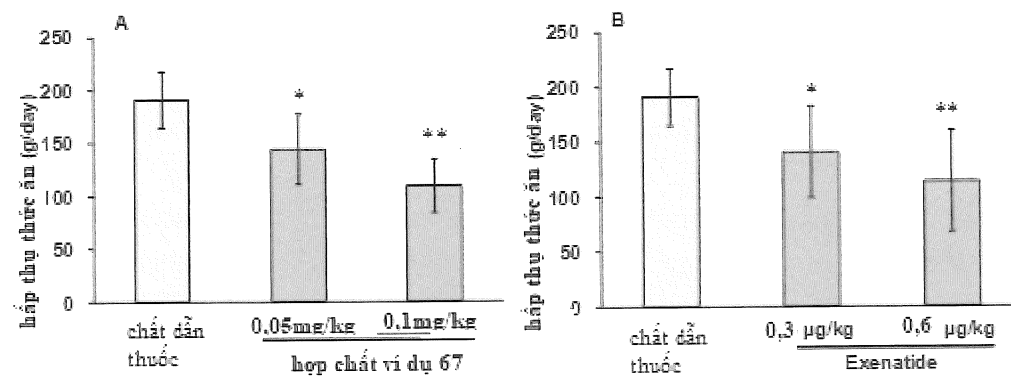


Fig. 12

